

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Relazione del Ministro per la Sanità
al Parlamento sul programma
dell'Istituto Superiore di Sanità
per l'esercizio finanziario 2001
e sui risultati dell'attività svolta
nell'esercizio 1999**

ai sensi dell'art. 25 della Legge 7 agosto 1973, n. 519

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

00/33

Istituto Superiore di Sanità

Relazione del Ministro per la Sanità al Parlamento sul programma dell'Istituto Superiore di Sanità per l'esercizio finanziario 2001 e sui risultati dell'attività svolta nell'esercizio 1999, ai sensi dell'art. 25 della Legge 7 agosto 1973, n. 519.

2000, 212 p. Rapporti ISTISAN 00/33

Vengono riportati i risultati dell'attività svolta dall'Istituto Superiore di Sanità nel 1999 e i programmi per il 2001. La relazione si articola in quattro sezioni: 1) sintesi delle attività (informazioni generali e dati gestionali); 2) attività di prevenzione, controllo e consulenza (interventi nei settori di competenza dell'Istituto); 3) attività di ricerca (progetti d'Istituto, progetti finanziati sul Fondo sanitario nazionale, programmi nazionali AIDS e altre ricerche, con le relative pubblicazioni prodotte nel 1999); 4) prospettive future (attività di ricerca per il triennio 2001-2003).

Parole chiave: Istituto Superiore di Sanità, Relazioni annuali

Istituto Superiore di Sanità

Report of the Minister of Health on the programme of the Istituto Superiore di Sanità for 2001 and the activity carried out in 1999, according to art. 25 of the Law August 7, 1973, no. 519.

2000, 212 p. Rapporti ISTISAN 00/33 (in Italian)

The results of the activities carried out by the Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health) in 1999 and the programmes for 2001 are presented. The report is organised into four sections: 1) summary of the activities (general information and data); 2) activities pertaining the institutional aims such as prevention, control and counselling in public health; 3) research activities: research projects of the Institute, projects financed by the National Health Fund, national programmes on AIDS and other research activities; for each project a list of publications produced in 1999 is provided; 4) research programmes for the three-year period 2001-2003.

Key words: Annual reports, Istituto Superiore di Sanità

INDICE

Sintesi delle attività	p.	1
Introduzione	p.	3
Risorse umane	p.	3
Finanziamenti	p.	4
Relazioni con amministrazioni pubbliche ed altri enti di ricerca nazionali ed internazionali	p.	5
Attività internazionale di ricerca, indagine e formazione	p.	5
La Farmacopea ufficiale	p.	11
Attività culturale e didattica	p.	12
Infrastrutture per le attività di ricerca e controllo	p.	13
Attività editoriale	p.	15
 Attività di prevenzione, controllo, sorveglianza e consulenza	p.	19
Introduzione	p.	21
Controlli, pareri, certificazioni e ispezioni	p.	22
Controlli e attività di consulenza sui farmaci	p.	23
Attività di prelievo e trapianto di organi	p.	25
Immunologia dei tumori	p.	27
Sistema informatizzato di notifica delle malattie infettive (SIMI)	p.	28
Sorveglianza sentinella delle malattie prevenibili da vaccino in età pediatrica (SPES)	p.	32
Meningiti batteriche	p.	34
Sistema di sorveglianza clinico-epidemiologica e virologica dell'influenza	p.	36
Incidenza dell'epatite virale acuta	p.	39
Casi di AIDS notificati in Italia	p.	41
Monitoraggio clinico-epidemiologico della malattia di Creutzfeldt-Jakob	p.	43
Malattie parassitarie	p.	43
Sorveglianza della legionellosi	p.	45
Il progetto EARSS in Italia	p.	47
Sorveglianza dell'ipotiroidismo congenito	p.	50
Sorveglianza delle paralisi flaccide	p.	53
PCB, PCDD e PCDF: emergenza alimentare 1999	p.	55
Radiazioni non ionizzanti	p.	57
 Attività di ricerca	p.	61
Introduzione	p.	63
Progetti di ricerca d'Istituto	p.	65
Progetti finanziati sul Fondo sanitario nazionale	p.	116
Programmi nazionali di ricerca AIDS	p.	130
Altre ricerche	p.	142
Miscellanea	p.	154
 Prospettive future	p.	173

SINTESI DELLE ATTIVITÀ

Il DLvo 29 ottobre 1999, n. 419 (*GU* serie generale n. 268 del 15 novembre 1999) è stato adottato per operare il "riordino del sistema degli enti pubblici nazionali".

All'Istituto superiore di sanità (ISS) è dedicata una specifica norma (art. 9) che ne riconosce la rilevanza e che getta le basi per una revisione ordinamentale che lo metta in grado, nel solco della sua prestigiosa tradizione, di operare in maniera ancora più incisiva nel settore che costituisce la propria ragione di essere, la salute pubblica.

L'Istituto mantiene le sue tradizionali funzioni "di ricerca, di sperimentazione, di controllo e di formazione per quanto concerne la salute pubblica", nell'ambito delle materie di competenza del Ministero della sanità.

E' organo tecnico-scientifico del Servizio sanitario nazionale, con le conseguenti importanti implicazioni che lo vedono quale punto di riferimento per il Ministero della sanità, le regioni e, attraverso queste, le aziende sanitarie locali e le aziende ospedaliere.

L'interazione particolarmente rilevante è quella con l'Amministrazione della sanità: il Ministro è l'organo vigilante a cui spetta il "potere" di "approvazione dei bilanci e rendiconti" e di "approvazione dei programmi di attività" dell'Istituto.

L'attenzione va inoltre posta sull'insistito riferimento al DLvo 5 giugno 1998, n. 204, che prevede una forte attività di semplificazione e di coordinamento tra le strutture italiane che hanno fra i propri compiti quello della ricerca.

La norma in parola è un'occasione preziosa per il riesame costruttivo dell'attività dell'Istituto, di cui imposta lo sviluppo, all'interno di razionali linee direttrici. Essa sollecita, nel contempo, lo stimolante impegno di individuare gli obiettivi sui quali l'ente abbia la possibilità di acquisire la posizione di polo di riferimento nell'ambito della sanità pubblica e sui quali sia conseguentemente opportuno dirigere le risorse disponibili.

Durante tutta la propria esistenza l'Istituto - che ha e deve mantenere una serie di compiti istituzionali - si è valso dell'eccellenza nella ricerca per poter svolgere al meglio questi compiti. E' inoltre ben noto che, in tempi diversi e con diversa intensità e durata, hanno lavorato nell'ISS ben 4 scienziati insigniti del Premio Nobel (E. Fermi, B. Chain, D. Bovet e R. Levi-Montalcini).

Si tratta naturalmente di ricerca che deve avere come scopo quello del miglioramento della salute degli italiani (e non solo degli italiani, in verità, date le molteplici iniziative internazionali a cui l'ISS partecipa), di ricerca che - in molti casi - è il supporto per lo svolgimento al massimo livello di altri compiti, quali revisioni e controlli.

Per quanto riguarda il personale, è da rilevare la persistente carenza dell'organico dell'Istituto, soprattutto per quel che concerne le posizioni apicali. Nella Tab. 1 vengono riportati i dati relativi al personale nel periodo compreso tra il 1995 e il 1999, 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. Appare evidente come, nel quinquennio in esame, il personale di ruolo si sia mantenuto complessivamente costante. Entrando nello specifico, si può notare come, per il 1999, il profilo professionale dei ricercatori risulti in controtendenza rispetto a tale trend, pur mantenendosi molto al di sotto della dotazione organica.

Le assunzioni di nuovo personale sono state disciplinate, per l'anno 1999, dalla legge 23 dicembre 1998, n. 448, concernente misure di finanza pubblica per la stabilizzazione e lo sviluppo - legge collegata alla finanziaria 1999.

L'art. 22 della citata legge n. 448/98, non modificando i commi 1 e 19 dell'art. 39 della Legge 27 dicembre 1997, n. 449 (collegata alla legge finanziaria 1998), sostanzialmente ha ribadito, per l'Istituto, quanto già stabilito per l'anno precedente e cioè la possibilità di assunzioni, anche se non per la copertura di tutti i posti vacanti in pianta organica.

Nel corso dell'anno il Comitato amministrativo ha deliberato, infatti, la programmazione delle assunzioni per il biennio 1999-2000, effettuata per aree afferenti agli obiettivi del Piano sanitario nazionale.

Per sopperire, almeno parzialmente, alle segnalate carenze di organico, l'Istituto continua ad avvalersi del contributo di personale esterno, che usufruisce di contratti temporanei di collaborazione, di borse di studio, ovvero di ospiti, cioè diplomati, laureandi e laureati a cui l'Istituto consente di acquisire un'esperienza tecnico-scientifica o di approfondire temi di ricerca a fini di studio (Tab. 2).

L'entità del personale non di ruolo è strettamente legata ai finanziamenti di specifici programmi di ricerca e alle convenzioni in atto con altri organismi.

Tabella 1 - Personale di ruolo 1995-1999

Personale	Dotazione organica	1995	1996	1997	1998	1999
Dirigenti di ricerca	121	110	100	97	99	102
Primi ricercatori	246	152	151	197	200	194
Ricercatori	246	125	142	111	112	128
Dirigenti tecnologici	10	-	3	3	4	5
Primi tecnologici	20	3	3	6	6	6
Tecnologi	20	5	6	11	10	11
Dirigenti amministrativi	17	14	12	12	10	11
Funzionari amministrativi	88	77	76	71	65	75
Collaboratori tecnici	562	337	325	316	320	314
Collaboratori di amministrazione	123	104	100	94	93	90
Operatori tecnici	267	473	456	435	419	407
Ausiliari tecnici	26	5	10	10	9	9
Consulenti professionali	-	3	3	3	3	3
Assistenti tecnici	-	1	1	1	1	1
Totale	1 746	1 409	1 388	1 367	1 351	1 356

Tabella 2 - Personale contrattista, borsista e ospite 1995-1999

Personale	1995	1996	1997	1998	1999
Contrattisti	511	593	514	573	509
Borsisti	27	27	62	73	22
Ospiti	264	267	310	232	205
Totale	802	887	886	878	736

Finanziamenti

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

Tabella 3 - Fondi assegnati e consuntivo delle entrate (milioni di lire) 1995-1999

Gestione di competenza	1995	1996	1997	1998	1999
Acquisto di beni e servizi	49 000	50 000	38 081	39 748	36 666
Spese per il personale	87 000	111 550	106 156	129 945	120 908
Spese per la ricerca scientifica*	18 000	37 100	15 147	31 336	58 970*
Progetto di ricerca terapia dei tumori	4 000	4 000	4 000	-	-
AIDS	53 900	47 000	44 000	45 000	-
Totale	211 900	249 650	207 384	246 029	216 544
Finanziamenti da altri enti					
CNR	1 358	1 580	317	1 055	226
Ministero Affari Esteri	255	1 101	2 200	1 500	961
Altri enti pubblici e locali	1 459	2 778	1 255	454	2 918
Altre amministrazioni centrali	634	2 666	3 755	378	2 928
Finanziamenti dall'estero	9 107	5 146	3 289	3 283	2 623
Totale	12 813	13 271	10 816	6 670	9 656
Entrate					
Controlli e altri servizi prestati	1 942	3 700	4 455	5 995	5 000
Totale complessivo	226 655	266 621	222 655	258 694	231 200

* Include 40 908 per la sperimentazione clinica del Multitratamento Di Bella (MDB) di cui al DL 17 febbraio 1998, n. 23

Continua ad avere particolare rilievo l'attività svolta dall'Istituto in collaborazione con altri enti di ricerca, in particolare con il CNR a livello nazionale, con l'Unione europea in ambito europeo e con la World Health Organization (WHO) a livello internazionale. In Tab. 4 viene riportato il numero delle convenzioni poste in atto nell'ultimo quinquennio.

Si rileva, comunque, una contrazione nel numero delle convenzioni stipulate a partire dal 1997, che ha coinciso con i tagli di bilancio degli enti finanziatori.

Tabella 4 - Convenzioni 1995-1999

Enti	1995	1996	1997	1998	1999
CNR	124	112	18	21	7
UE	60	50	14	13	7
OMS	16	17	4	7	4
Altri	105	106	49	59	62
Totale	305	285	85	100	80

L'attività internazionale costituisce un aspetto importante nei programmi dell'Istituto in quanto è la stessa attività di ricerca che coinvolge la comunità scientifica nella sua globalità e ne stabilisce i collegamenti e gli indirizzi. Il personale dell'Istituto interviene non soltanto in programmi scientifici di cooperazione internazionale ma è parte attiva nello stabilire contatti di reciproco scambio di idee ed esperienze con gruppi di ricercatori operanti in settori di interesse specifico.

La presenza e propositività dell'Istituto nel campo delle cooperazioni scientifiche bilaterali e della cooperazione internazionale sono aumentate notevolmente in questi ultimi anni.

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

*Attività
internazionale
di ricerca,
indagine
e formazione*

L'Istituto ha partecipato ad una serie di commissioni miste, di cui le più significative sono state, anche per il 1999, con la Cina, la Russia e gli Stati Uniti, oltre che alle nuove, particolarmente impegnative, con la Libia. Sono stati positivamente conclusi anche i negoziati che hanno portato alla firma di due accordi di collaborazione con la Tunisia e con l'Algeria. Per un terzo accordo, con l'Uruguay, assai rilevante per il profilo di intervento richiesto, è stato avviato il negoziato preliminare. Si è, infine, garantita l'assistenza tecnica richiesta al Ministero della sanità per quanto riguarda il programma di gemellaggio PHARE dell'Unione europea tra Italia e Ungheria.

Nell'ambito dell'accordo di collaborazione Italia-Cina relativo all'area biomedica, sono stati organizzati e gestiti due eventi seminariali in Cina ed è stato concertato il piano delle attività per l'anno 2000, che vedrà la ripetizione in Italia, presso l'Istituto, delle giornate italo-cinesi. Attraverso un finanziamento del Ministero degli affari esteri (MAE) si è, inoltre, avviata la valutazione delle attività e delle politiche di pronto soccorso ed emergenza medica territoriale in tre aree della Repubblica popolare cinese, in collaborazione con la locale Accademia di medicina preventiva.

Con la Russia è proseguito il progetto di collaborazione alla riforma sanitaria con finanziamento europeo. In questo contesto è stata ospitata una nutrita delegazione di tecnici e operatori di livello dirigenziale, a cui è stato erogato un corso di formazione intensivo sulle politiche, le strategie e le metodologie di riforma del sistema sanitario.

Con gli Stati Uniti è stata avviata la realizzazione delle quattro azioni, concertate nel 1997-98, e si è costituita presso l'Istituto la segreteria esecutiva, a suo tempo prevista dal protocollo bilaterale sanitario.

Relativamente alle attività di cooperazione internazionale, l'Istituto ha potenziato il supporto tecnico-scientifico fornito al MAE nell'ambito dei colloqui di pace arabo-israeliani. In tale contesto sono state condotte attività seminariali, congressuali, formative e di assistenza specifica nei paesi dell'area considerata (Israele, Giordania, Palestina, Libano, Egitto).

E' stato poi concluso con pieno successo il progetto UNICEF "Health services management unit", che è stato ripreso e nazionalizzato dal Ministero della sanità palestinese, traducendosi così, con la piena sostenibilità delle azioni di progetto, il ciclo di assistenza iniziato nel 1995.

L'Istituto continua a svolgere la funzione di delegato nazionale alla conferenza partenariato EURO-MED, partecipando, tra l'altro, a delicate missioni congiunte in Libia, nell'ambito del processo di ripresa delle relazioni diplomatiche e tecniche con quel paese.

Per quel che riguarda l'area balcanica, sono stati portati a conclusione con successo, nonostante la difficile situazione politico-umanitaria, i progetti di collaborazione tecnico-scientifica con la Federazione serbo-montenegrina, con la Croazia, la Republika Srpska (entità serbo-bosniaca) e con la Federazione bosniaca (componente croato-musulmana).

Nel settore africano sono proseguiti con riconosciuto successo i lavori del progetto di creazione di corridoi preferenziali per la sanità e la gestione dei macro-problemi sanitari in caso di conflitto o emergenza ambientale in tutti i sette paesi del Corno: Eritrea, Etiopia, Somalia, Uganda, Kenya, Sudan, Gibuti.

Si sottolinea come neppure il conflitto etiopico-eritreo abbia rallentato le attività.

Sono state, poi, finalizzate le convenzioni con il Sudafrica e lo Zimbabwe, così come è stato approntato il grande progetto di supporto all'amministrazione eritrea che porterà al lancio del PHARPE-2 (supporto alla riforma dello stato eritreo - componente sanitaria), in collaborazione con la WHO nel corso del 2000.

Sono iniziati i lavori del progetto di supporto alla riforma dell'ordinamento degli studi post-laurea e di specializzazione in sanità pubblica in Uganda, presso entrambe le università locali (Makerere e Mbarara), con il collocamento presso l'università di Mbarara di due esperti tecnici a contratto, già ospiti della Segreteria per le attività culturali dell'ISS.

Nell'ambito del programma di cooperazione tra Italia e Madagascar per il controllo della malaria nelle Alte Terre del Madagascar, sono state effettuate missioni per la programmazione e la valutazione delle attività previste dal programma. In particolare gli esperti dell'Istituto hanno fornito il supporto tecnico-scientifico per la realizzazione di un sistema d'allerta volto a prevenire il verificarsi di epidemie di malaria nelle Alte Terre. Il sistema è basato su una rete di posti sanitari per il rilevamento dei casi di malaria, che fanno affluire in tempi brevi l'informazione a 8 posti sentinella, strategicamente posizionati sul territorio, che a loro volta inviano mensilmente il dato al centro di coordinamento ad Antananarivo. Sono stati inoltre valutati i livelli di sensibilità e/o resistenza al DDT dei locali vettori di malaria, dopo un decennio di lotta antivettoriale basata sulle aspersioni murali con questo insetticida. E' in corso di valutazione ed elaborazione una linea di base della sensibilità dei vettori a insetticidi alternativi. E' inoltre in via di completamento un sistema geografico informativo, basato su una cartografia dettagliata e georeferenziata, per la gestione di tutti i dati relativi alla prevalenza della malaria in rapporto alla localizzazione dei diversi siti (coordinate, altitudine) e alla stagionalità (temperatura media). I dati cartografici e meteorologici sono stati acquisiti da rilevamenti satellitari; i dati di prevalenza sono stati raccolti stagionalmente dai tecnici del progetto.

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 dà di seguito una sintesi dell'attività svolta nell'ambito di questi centri.

WHO Collaborating centre for problem-based learning in health professions education (*Direttore*: Giuliano D'Agnolo).

Il "Centro collaborativo WHO per l'apprendimento per problemi nelle professioni sanitarie" è attivo dall'anno 1988. La denominazione originaria di "Centro collaborativo per la formazione e la ricerca nei sistemi sanitari" è stata trasformata in quella attuale per enfatizzare l'esperienza acquisita nell'utilizzazione di moderni metodi di formazione e aggiornamento per l'adulto e in particolare del metodo di apprendimento per problemi (Problem-based learning, PBL). In linea con lo scopo principale del Centro, la diffusione del PBL in Italia e in altri paesi, le attività dell'anno 1999 hanno visto due principali linee operative.

Da un lato l'organizzazione, in convenzione con il Ministero degli affari esteri, della decima edizione del Corso Master internazionale per i manager della sanità (Master in Health Services Management, MHSM), dall'altro le attività di formazione e consulenza a strutture in Italia e all'estero per l'introduzione del PBL nella formazione permanente del personale della sanità.

A livello nazionale tali collaborazioni hanno dato corso a varie iniziative con aziende sanitarie del Servizio sanitario nazionale (SSN): un corso specifico sul PBL è appositamente incluso tra i corsi di perfezionamento dell'Istituto e rivolto al personale degli uffici di formazione delle Aziende sanitarie.

A livello internazionale possono essere ricordate le collaborazioni con la Federazione Russa, il Ministero della sanità della Palestina, alcuni stati della ex Jugoslavia, l'Egitto, l'Uganda, la Cina e la Francia.

Molte delle attività del Centro si svolgono con l'attiva collaborazione della Segreteria per le attività culturali dell'Istituto, competente nel settore specifico della formazione. Nella futura riorganizzazione dell'Istituto, dove la formazione è identificata come una delle quattro funzioni principali dell'ente e in relazione al mandato espresso nella recente riforma sanitaria che affida all'Istituto il compito della formazione manageriale obbligatoria nell'area della sanità pubblica per i Direttori sanitari e i Direttori di struttura complessa del SSN, l'esperienza acquisita presso questo Centro risulterà di fondamentale importanza per lo sviluppo di iniziative di formazione e aggiornamento moderne ed efficaci.

WHO collaborating centre for reference and research on poliomyelitis (*Direttore*: Lucia Fiore).

Sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Albania, Kosovo, Bosnia e Malta. - In qualità di centro di riferimento WHO per sorveglianza e ricerche sulla poliomielite è proseguita l'attività di collaborazione con 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 e 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 28 casi: 11 dall'Albania, 4 dal Kosovo, 7 dalla Bosnia, 6 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 Cocksackievirus.

E' stata preparata, in collaborazione con le autorità sanitarie di Malta, la documentazione per la certificazione dell'eradicazione della poliomielite da virus selvaggio per questo Paese presentata nel convegno organizzato dalla WHO a Budapest il 3-6 maggio 1999.

Sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Italia. - Seguendo le linee guida della WHO, il programma di sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute (AFP) in Italia, avviato dall'ISS nel 1996 come studio pilota in collaborazione con gli Istituti di igiene di quattro regioni italiane (Campania, Umbria, Emilia-Romagna, Piemonte), ed esteso all'intero territorio nazionale nel 1997, è

proseguito per il 1999. L'obiettivo è quello della verifica dell'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 ed hanno provveduto alla raccolta tempestiva dei campioni clinici, successivamente inviati al nostro laboratorio per le indagini virologiche. Sei centri regionali hanno effettuato anche le prime indagini di laboratorio (isolamento e tipizzazione) di poliovirus ed altri enterovirus. Questi laboratori sono stati accreditati attraverso "proficiency test" secondo i criteri previsti dalla WHO.

E' stato scelto un sistema di sorveglianza attiva, che richiede un contatto diretto e continuativo tra centri di referenza regionali e i presidi ospedalieri, poiché questo è l'unico mezzo in grado di garantire l'individuazione immediata di possibili focolai nel territorio.

All'inizio del 1999 si è verificato un caso di paralisi vaccino-associata, prima dell'adozione della schedula vaccinale mista vaccino inattivato di Salk (IPV)/vaccino attenuato di Sabin (OPV). Sono stati inoltre segnalati, 45 casi di AFP non polio con un'incidenza pari a 0,51 su 100 000. Su tutti i campioni pervenuti sono state effettuate le indagini virologiche.

Complessivamente i risultati sono stati buoni; la sorveglianza va comunque migliorata e mantenuta fino a quando la certificazione dell'eradicazione del poliovirus selvaggio e della poliomielite a livello mondiale non sarà raggiunta.

Ricerca dei poliovirus nei soggetti sani e nell'ambiente. - Data la difficoltà nel raggiungimento dell'incidenza 1:100 000 di non-polio AFP nella popolazione tra 0-15 anni considerata ottimale dalla WHO, è stato effettuato come studio supplementare la ricerca di poliovirus selvaggi nei campioni di feci prelevati da bambini sani e in campioni ambientali. Lo studio è stato svolto in collaborazione con Istituti di igiene universitari. Sono state esaminate le feci di 1551 bambini di età compresa tra 0 e 5 anni residenti in tre città (Parma, Roma e Bari) e 166 campioni di acque superficiali (mari, fiumi, laghi, canali) e liquami prelevati in 7 regioni italiane.

Dai campioni prelevati dai bambini sani sono stati isolati 39 poliovirus (nove di tipo 1, sette di tipo 2 e 23 di tipo 3), 73 non polio enterovirus (40 Coxsackie e 37 Echo) e 52 virus enterici (non entero). Tutti i poliovirus isolati erano di origine vaccinale; 4 dei nove poliovirus tipo 1 e tutti i tipi 2 e 3 presentavano retromutazioni associate con la perdita del fenotipo attenuato di Sabin.

Dai campioni ambientali sono stati isolati 12 poliovirus (quattro di tipo 1, quattro di tipo 2 e quattro di tipo 3), 22 enterovirus non polio e 38 virus enterici (non entero). Solo i poliovirus 2 e 3 presentavano retromutazioni nella regione 5' non codificante.

Questi dati, insieme ai risultati della sorveglianza delle AFP, confermano l'assenza di circolazione di poliovirus selvaggio nel nostro Paese.

WHO collaborating centre for training and planning malaria and other vector borne diseases control programmes (*Direttore*: Giancarlo Majori).

Malaria. - Nell'ambito di programmi di collaborazione internazionali sono stati condotti studi sulle eterogeneità genetiche e biologiche (comportamentali) di popolazioni di *Anopheles funestus*, uno dei più importanti vettori di malaria della regione afrotropicale. In particolare, i risultati ottenuti dallo studio dei

cromosomi politenici di diverse popolazioni africane hanno evidenziato polimorfismi che suggeriscono la presenza di un processo di speciazione in corso, oppure la presenza di specie criptiche in un complesso *Anopheles funestus*. Ulteriori indagini, sia citogenetiche che molecolari, daranno consistenza a queste ipotesi.

Nell'ambito del programma per il controllo delle epidemie di malaria in Armenia (o nei paesi CSI), coordinato dall'Ufficio regionale per l'Europa della WHO, sono state effettuate missioni in Armenia durante il periodo di trasmissione della malaria. Il contributo fornito dagli esperti dell'Istituto era volto a: 1) individuare le specie vettrici e valutare la distribuzione e la densità dei vettori nella valle dell'Ararat; 2) stabilire i livelli di sensibilità di queste specie ai più comuni insetticidi; 3) formare gruppi locali di entomologi e di supervisori per le operazioni di lotta antivettoriale; 4) elaborare un piano tecnico per la conduzione delle attività antivettoriali; 5) coordinare gli sforzi ed assicurare il sinergismo delle attività svolte in Armenia anche da altre organizzazioni nel controllo della malaria.

Attraverso tecniche di diagnostica molecolare (eteroduplex, HDA) è stata evidenziata la presenza di *Anopheles sacharovi* in Armenia, paese dove la malaria è in recrudescenza e dove il suddetto vettore non veniva più segnalato da quasi trent'anni.

Leishmaniosi. - È stato studiato un focolaio attivo di leishmaniosi viscerale (LV) presente in Uzbekistan nel distretto di Pap, situato lungo la valle Fergana ad una altitudine compresa tra i 900-1300 m slm. In questo focolaio, nel periodo 1987-99 sono stati registrati 21 casi di LV, tutti in bambini al di sotto di 14 anni, distribuiti principalmente in tre villaggi: Oltinkon (n.=9), Chodak (n.=7) e Guliston (n.=3). Le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche suggeriscono che la parassitosi sia di natura zoonotica, causata probabilmente da *Leishmania infantum*, anche se non è stata fatta la tipizzazione poiché non è stato possibile isolare il parassita. La diagnosi è stata fatta esclusivamente sulla base delle manifestazioni cliniche seguita dalla dimostrazione dei parassiti negli aspirati midollari. Il servizio sanitario del distretto e del governo locale ha svolto attività di prevenzione tramite la ricerca attiva dei casi di LV e il loro trattamento, il controllo della popolazione canina e degli animali selvatici e il trattamento con insetticida ad azione residua all'interno delle abitazioni. Non essendovi alcun dato circa i probabili vettori responsabili della trasmissione di LV nel focolaio, si è reso anche necessario iniziare un'indagine entomologica per studiare la prevalenza delle specie di flebotomi e la loro distribuzione in relazione alla stagionalità e all'altitudine dei villaggi colpiti. Il monitoraggio standardizzato dei flebotomi nel periodo luglio-settembre è stato effettuato mediante "sticky traps" e catture manuali nelle abitazioni ed ambienti peridomestici (stalle, canili e crepe dei muri intorno alle case). Ogni mese, per due giorni consecutivi, sono state monitorate venti case dislocate nei cinque villaggi della valle Fergana, tre dei quali erano i focolai di LV e altri due, Kandingan e Khonabad, erano posti rispettivamente in cima (1300 m slm) e in fondo alla valle (740 m slm). Delle venti stazioni monitorate, il 17% sono risultate positive per flebotomi; le negative sono risultate quelle poste in cima alla valle (2) ed in fondo (1). La maggiore densità di flebotomi è stata riscontrata durante il mese di agosto nel villaggio di Chodak (a circa 950 m slm). Sono state

reperite 8 specie di flebotomi, 6 delle quali appartenenti al genere *Phlebotomus* (*alexandri*, *angustus*, *longiductus*, *sergenti*, *papatasi* e *keshishiani*) e 2 al genere *Sergentomyia* (*sumbarica* e *grecovi*). Per l'intero periodo, *Phlebotomus sergenti* è stata prevalente, rappresentando circa il 46% della raccolta totale. La seconda specie è stata *Phlebotomus papatasi* (18,9%) seguita da *Phlebotomus longiductus* (15,5%), *Phlebotomus alexandri* (10,3%), *Phlebotomus angustus* (6,7%), *Sergentomyia sumbarica* (2,2%), *Phlebotomus keshishiani* (0,6%) e *Sergentomyia grecovi* (0,1%). Fra le specie presenti nel focolaio, *Phlebotomus longiductus* e *Phlebotomus alexandri*, già vettori provati di LV in altri focolai (ex USSR), sono quelle che avrebbero potuto avere un ruolo nella trasmissione dei casi di LV avvenuti nel focolaio del distretto di Pap, in relazione anche alla loro abbondanza e distribuzione nella valle.

International leishmania reference centre (*Responsabile scientifico*: Marina Gramiccia).

E' proseguita l'attività del Centro a livello internazionale, con particolare riferimento alle aree del Vecchio Mondo. Sono pervenuti 50 ceppi di *Leishmania* nell'ambito di collaborazioni internazionali e sono stati identificati 85 ceppi di *Leishmania* come appartenenti a: *Leishmania infantum* (74), *Leishmania tropica* (5), *Leishmania donovani* (2), *Leishmania major* (1) e *Leishmania braziliensis* (1). Mediante diagnosi parassitologica *in vitro* sono stati ottenuti 61 isolati di *Leishmania*. E' stata segnalata per la prima volta *Leishmania donovani* in Siria in un esemplare di *Phlebotomus tobbi*. Per ciò che riguarda la produzione di antigene di *Leishmania* ad uso intradermico, il prodotto è stato richiesto da 10 gruppi di ricerca nazionali e internazionali per un totale di 12 750 dosi umane suddivise in 11 400 per *Leishmania major* e 1350 per *Leishmania infantum*. Sono stati prodotti 3 nuovi lotti di leishmanina *Leishmania infantum* per un totale di 47 350 dosi.

International trichinella reference centre dell'Office International des Epizooties (OIE) (*Responsabile scientifico*: Edoardo Pozio).

E' proseguita l'attività del centro internazionale per l'identificazione dei genotipi di *Trichinella* (tipizzati oltre 200 isolati provenienti da paesi europei ed extraeuropei). E' stata individuata la presenza di *Trichinella pseudospiralis* in Italia. Sono state studiate epidemie di trichinellosi umana in Italia e all'estero e sono stati individuati i paesi di origine delle carni infette. E' stata identificata e descritta una nuova specie *Trichinella papuae*, isolata in Papua Nuova Guinea. Questa nuova specie, pur condividendo alcuni caratteri biologici con *Trichinella pseudospiralis*, mostra caratteri genetici distintivi rispetto alle altre specie del genere. Lo studio della struttura del gene P49 di *Trichinella* ha messo in evidenza un'alta similarità tra tutte le specie, sia nelle porzioni introniche che esoniche. L'alta similarità del gene codificante P49 indica questo antigene come candidato per la costituzione di un target efficiente nella diagnosi sierologica della trichinellosi. Sono stati sviluppati nuovi metodi di amplificazione genica (PCR-RFLP; PCR-SSCP; Multiplex-PCR) che permettono l'identificazione di singole larve o porzioni di queste.

La Segreteria tecnica della Farmacopea ufficiale (STFU) affianca il Direttore dell'Istituto nello svolgimento di tutte quelle attività, a livello nazionale e

*La Farmacopea
ufficiale*

internazionale, che sono connesse all'elaborazione, redazione e pubblicazione della Farmacopea europea e della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana.

Nell'ambito delle attività inerenti alla Farmacopea europea, è stata sollecitata la formulazione di commenti e pareri su testi europei in fase di preparazione e pubblicati su *Pharmeuropa*, organo ufficiale di stampa del Segretariato europeo. Nel corso del 1999 sono stati trasmessi all'European Department for the Quality of the Medicines 43 commenti a testi europei.

Sempre in seno all'attività internazionale, è continuata l'attività di archiviazione della documentazione relativa alle riunioni a livello europeo (n. 58), alle quali hanno partecipato esperti nazionali e si è fornito supporto alla delegazione italiana in occasione delle tre sessioni di lavori della Commissione della Farmacopea europea.

Relativamente all'attività svolta in ambito nazionale, nel corso dell'anno, hanno avuto inizio i lavori per la pubblicazione dell'undicesima edizione della Farmacopea ufficiale.

*Attività
culturale
e didattica*

La diffusione dei contenuti legati alla ricerca in sanità pubblica si è attuata nel 1999 mediante un'intensa stagione di convegni e seminari.

L'attività congressuale curata dall'Istituto congiuntamente ad altre istituzioni si è concretizzata nell'organizzazione di 115 manifestazioni di cui 90 hanno goduto del supporto organizzativo esclusivo dell'Istituto, per una partecipazione complessiva di 3859 unità.

Quanto alle manifestazioni fieristiche esterne, non sono mancate nel 1999 occasioni per promuovere l'attività dell'Istituto ad un pubblico di operatori qualificati.

In particolare, la partecipazione al Forum della pubblica amministrazione (maggio 1999) e a Milano salute (ottobre 1999) ha comportato l'inserimento dell'Istituto nel comitato scientifico degli eventi sanitari per l'anno 2000.

I corsi di specializzazione e aggiornamento, rivolti agli operatori del Servizio sanitario nazionale (art. 1 Legge 519/73, art. 9 Legge 833/78, art. 1 DPR 754/94) sono stati 39 (contro 41 del 1998), per complessive 144 giornate di formazione (contro 152 dello scorso anno) e i partecipanti alle iniziative sono stati 1401, dei quali 648 uomini e 753 donne. La maggioranza di coloro che hanno preso parte ai corsi è risultata costituita da laureati in medicina; come negli anni precedenti, ai partecipanti è stato distribuito un questionario relativo al livello di gradimento, utile agli organizzatori perché i corsi possano essere sempre più mirati.

Quanto alle strutture di provenienza dei partecipanti, la maggioranza faceva capo a strutture del SSN quali, per esempio, i servizi territoriali (938 partecipanti) o proveniva da ministeri, incluso il Ministero della sanità (82), e da università ed enti di ricerca (109). Relativamente alla provenienza geografica dei partecipanti, le aree più rappresentate sono state il centro Italia seguito dalle regioni del sud e del nord del Paese risultate in percentuali quasi equivalenti, con una lieve prevalenza delle aree meridionali.

Il personale docente che ha preso parte alle iniziative didattiche proveniva per il 46% dall'Istituto stesso, mentre la percentuale di esterni si attestava per il 22% su strutture del SSN, per il 13% su università e istituti di ricerca, per il 9% su

ministeri vari ed enti pubblici, per il 5% su regioni e province e infine per un altro 5% su organizzazioni internazionali ed enti diversi.

Per quanto riguarda la formazione dei formatori, è stato organizzato un modulo didattico per operatori delle aziende sanitarie. Gli argomenti trattati hanno coperto l'intero ciclo progettuale formativo: dall'analisi di fabbisogno alla valutazione dei risultati, alle metodologie didattiche con particolare riferimento all'apprendimento per problemi (APP), un approccio innovativo ben collaudato dall'ISS che funge da Centro collaborativo per l'apprendimento per problemi per la formazione delle professioni sanitarie. L'obiettivo del modulo, a cui hanno partecipato 24 responsabili di attività formative di aziende sanitarie provenienti da tutte le regioni d'Italia, consiste nel contribuire a sviluppare le capacità interne dell'azienda sanitaria e a creare una rete nazionale di formatori in grado di dialogare tra di loro e con l'ISS. Tale strategia, presentata anche a livello internazionale in occasione della 20ª Conferenza dell'Associazione delle scuole di sanità pubblica della regione europea, ha già dato risultati lusinghieri.

Nel corso del 1999, in adesione alla crescente necessità di migliorare il rapporto tra la pubblica amministrazione ed il cittadino, l'Istituto ha promosso direttamente e realizzato specifici corsi di formazione dei formatori, di economia sanitaria e di organizzazione e gestione degli uffici per le relazioni con il pubblico (URP); ha inoltre inserito all'interno dei corsi di formazione, perfezionamento e aggiornamento per gli operatori del SSN, il "Corso di formazione per dirigenti degli uffici relazioni con il pubblico (URP) nelle aziende sanitarie". A partire dal 1999 si è così dato avvio ad un percorso formativo per la sperimentazione di modelli avanzati di comunicazione pubblica sempre più adeguati alla soddisfazione di specifiche esigenze.

La formazione del personale dell'ISS, in ottemperanza a quanto disposto in sede di contrattazione generale, si è articolata in un'area formativa generale e un'area specifica. Sembra rilevante sottolineare che sia la formazione specifica, che ha interessato le diverse esigenze professionali di laboratori e servizi, che la formazione generale - concernente l'apprendimento e/o il perfezionamento di lingue straniere, di programmi informatici e della "qualità" - hanno avuto un incremento in termini di risorse finanziarie ed umane pari al 140% e al 200% e le unità di personale interessate sono passate dalle 659 del 1998 alle 1936 del 1999.

Attività di informazione e di ricerca bibliografica. - Nel perseguimento dei suoi compiti istituzionali, l'Istituto è coadiuvato da strutture di supporto che forniscono servizi, applicazioni e procedure di natura tecnica, oltreché collaborazione scientifica, convergenti verso uno sviluppo globale e integrato delle attività di ricerca e controllo.

L'attività d'informazione e ricerca bibliografica si è indirizzata, anche per il 1999, su tre fronti: utenti interni, utenti esterni, collaborazioni con organismi nazionali e internazionali.

Per quanto riguarda l'utenza interna, sono state avviate dal Servizio documentazione attività di supporto e formazione che hanno consentito ai ricercatori dell'Istituto di reperire autonomamente una notevole quantità di informazioni in campo biomedico attraverso le banche dati gratuitamente consultabili in

*Infrastrutture
per le attività
di ricerca
e controllo*

Internet. Nel 1999 sono state effettuate 1058 ricerche online, per un totale di 707 ore di collegamento.

Nei confronti dell'utenza esterna, l'Istituto ha continuato a svolgere il ruolo di punto di riferimento italiano per il Medlars, fornendo consulenza ai centri Medlars italiani e attivando corsi di formazione per la consultazione degli archivi della National Library of Medicine (NLM) che, da settembre 1999, sono tutti disponibili gratuitamente in Internet.

Si è dovuto far fronte anche a un aumento consistente di richieste di documenti da parte dei centri DOCLINE più che raddoppiate rispetto al 1998.

Sul versante delle collaborazioni esterne sono state avviate iniziative di collaborazione e di studio con vari ministeri e con enti e biblioteche, aventi come obiettivo l'integrazione delle reciproche attività.

Si segnala in particolare la partecipazione dell'Istituto (tramite il Servizio documentazione, il Servizio per le attività editoriali e la Biblioteca) alla realizzazione di una rete informativa nel settore delle tossicodipendenze promossa su iniziativa del Ministero dell'interno, in collaborazione con altre amministrazioni centrali dello Stato.

Particolarmente intensa è stata la partecipazione a progetti di collaborazione a livello internazionale. Nell'ambito delle attività portate avanti con la NLM, tra le quali la prosecuzione della traduzione in italiano del Medical subject headings, va ricordata la partecipazione al seminario tenutosi a Colonia con il coinvolgimento di tutti i partner europei della NLM, da cui è emersa la necessità di realizzare una rete europea per la salute (HEINS-Health Related European Information Network Service).

Nel 1999, inoltre, è stata avviata una serie di iniziative di cooperazione con biblioteche e centri di documentazione extraeuropei. In questo ambito è stato firmato un accordo di cooperazione tecnico-scientifica con la Tunisia al fine di formare personale tunisino per la consultazione di informazioni disponibili in formato elettronico e, relativamente alla convenzione ISS-UNICEF, è in atto un programma di collaborazione con la Biblioteca dell'Health Service Management Unit palestinese.

Sul piano dei servizi informativi all'utenza, inoltre, la Biblioteca ha effettuato un'integrazione delle basi di dati fornite nel pacchetto della *Ovid technologies* con l'acquisto di nuovi prodotti di informazione bibliografica in ambito biomedico: *Embase*, *Cochrane database of systematic reviewse* *Best evidence*. Si è inoltre provveduto ad attivare il collegamento all'archivio giuridico *Italgjure Find* gestito dalla Corte suprema di cassazione. Parallelamente all'introduzione dei nuovi strumenti informativi, compreso l'accesso ad una larga fascia di giornali elettronici già posseduti a stampa, si sono mantenute attive le azioni di orientamento all'utilizzo di nuove connessioni online e di monitoraggio del gradimento espresso dai ricercatori nel recupero di documentazione utile.

Molto lusinghiero è da considerare nel corso del 1999 l'incremento delle attività di fornitura di documenti (articoli di periodici) su base di tariffazione (+210% rispetto al 1998), a riprova di una larga visibilità all'esterno raggiunta dalle collezioni possedute dalla biblioteca dell'Istituto, anche grazie all'aggiornamento sistematico delle annate di periodici registrate nell'Archivio collettivo nazionale delle pubblicazioni periodiche.

In previsione di rendere disponibile in Internet il catalogo della biblioteca e di poter offrire un valido accesso ai contenuti delle risorse bibliografiche dell'Istituto, si è lavorato intensamente alla revisione delle intestazioni di soggetto, in linea con le attuali tendenze dell'indicizzazione e nell'intento di sviluppare appieno le potenzialità offerte dai sistemi informatici applicati al controllo semantico dei documenti.

Nell'ambito delle molteplici attività svolte in Istituto, il ruolo del Servizio per le attività editoriali è particolarmente rilevante, in quanto permette di diffondere all'esterno i risultati dell'attività svolta dal personale dell'Istituto secondo i settori di competenza.

Questa attività può essere riconducibile a quattro grandi linee: produzione editoriale su supporti cartacei e non, attività bibliografica, organizzazione delle informazioni da includere nel sito web dell'ISS, cura dell'immagine dell'ISS e iniziative promozionali.

Il 1999 ha visto un notevole aumento delle richieste di informazione e dei servizi forniti per via telematica; non solo si è cercato di rendere più agevole la consultazione del sito Internet, ridisegnandone anche la struttura in modo da accogliere con maggiore elasticità le esigenze di diffusione esterna, ma è stata anche riconsiderata tutta l'organizzazione delle attività editoriali e bibliografiche in un'ottica di maggiore fruibilità dei prodotti tradizionalmente realizzati soltanto su supporto cartaceo.

La produzione editoriale curata direttamente dall'Istituto (Tab. 5) si è realizzata essenzialmente tramite la rivista ufficiale trimestrale "Annali dell'Istituto superiore di sanità", il bollettino mensile "Notiziario dell'Istituto superiore di sanità" (disponibile anche online). Tutte queste pubblicazioni sono realizzate direttamente dalla tipografia dell'Istituto, ad eccezione degli "Annali" che vengono stampati dall'Istituto poligrafico e zecca dello Stato. Tali pubblicazioni sono tempestivamente annunciate in Internet (con riassunto in italiano e in inglese) prima di essere effettivamente stampate; successivamente vengono distribuite, oltre che agli autori, anche dal Servizio per le attività editoriali che gestisce una fitta rete di scambi e omaggi con le altre pubblicazioni di interesse per l'Istituto ed invia i propri prodotti editoriali alle basi di dati specializzate per garantirne una maggiore diffusione a livello internazionale. Fra l'altro, al fine di poter soddisfare le numerose richieste di documentazione prodotta in numero limitato di copie, e distribuita prevalentemente agli organi del SSN e agli enti dotati di biblioteca (per assicurarne la massima fruibilità), è stata attivata una procedura volta alla tariffazione delle fotocopie della documentazione stessa.

Per quanto riguarda l'attività bibliografica, si è proceduto ad una messa a punto della base di dati "Bibliografia ISS" creata *ad hoc* per la registrazione delle pubblicazioni prodotte dal personale ISS e la gestione interna delle autorizzazioni dei lavori da inviare a riviste e monografie italiane e straniere. In Tab. 6 è riportato il numero dei contributi del personale ISS inviati per la pubblicazione in riviste o monografie italiane e straniere e dei contributi presentati a congressi nazionali o internazionali.

Per un utile confronto della produzione editoriale dell'ultimo quinquennio si riportano, in Tab. 7, i dati relativi ai singoli anni (1995-1999); in media sono

*Attività
editoriale*

stati presentati 837,4 contributi per anno, con una leggera flessione nel 1998 (774 contributi).

Tabella 5. - Produzione editoriale nelle serie istituzionali prodotte dall'Istituto nel corso del 1999

Serie istituzionali	n. fascicoli stampati	Accesso in rete
<i>Annali dell'Istituto Superiore di Sanità</i>	4	http://www.iss.it *
<i>Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità</i>	12 + 4 suppl.	http://www.iss.it **
<i>Rapporti Istisan</i>	34	http://www.iss.it ***
<i>Serie Relazioni</i>	5	http://www.iss.it ***
<i>Istisan Congressi</i>	6	http://www.iss.it ***

* Solo indici del contenuto e abstract dei singoli articoli in italiano e in inglese

** Tutti i fascicoli sono disponibili in PDF

*** Sono disponibili gli abstract in italiano e in inglese di ogni rapporto; solo alcuni rapporti sono disponibili in PDF

Tabella 6. - Contributi inviati in pubblicazione nel 1999, suddivisi per tipologia di lavoro

Tipologia del lavoro	Pubblicazioni italiane	Pubblicazioni straniere	Totale
<i>Contributi su riviste</i>	74	425	499
<i>Contributi in monografie</i>	14	14	28
	Congressi nazionali	Congressi internazionali	
<i>Relazioni a congressi</i>	31	26	57
<i>Comunicazioni a congressi</i>	12	13	25
<i>Abstract a congressi</i>	53	147	200
Totale	184	625	809

Tabella 7. - Articoli scientifici, relazioni e comunicazioni a congressi presentati negli anni 1995-1999

Tipo di contributo	1995	1996	1997	1998	1999
<i>Contributi su riviste e monografie</i>					
italiane	98	109	91	88	88
straniere	370	416	407	391	439
<i>Relazioni, comunicazioni e abstract a congressi</i>					
italiani	149	137	117	116	96
stranieri	263	251	196	179	186
Totale	880	913	811	774	809

La "Bibliografia ISS" dovrebbe contenere, come valore aggiunto, anche informazioni e dati utili per analizzare, confrontare e valutare i lavori prodotti dai ricercatori all'interno della struttura, quali ad esempio le basi di dati che registrano tali lavori, l'impact factor dei periodici sui quali questi sono pubblicati e le citazioni ricevute da ciascuno di essi; questi ultimi dati saranno acquisiti dall'ISI (Institute of Scientific Information di Philadelphia) e resi disponibili nel 2000 (su rete locale, per questioni di copyright).

Importante citare, alla fine del panorama delle attività svolte dal Servizio, una serie di contributi di natura diversa quali: la produzione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività scientifico-tecniche dell'ISS, la diffusione selettiva di informazioni e documentazioni relative a studiosi, organismi e centri specializzati nazionali e internazionali; l'elaborazione dei dati

per l'Anagrafe nazionale delle ricerche, l'organizzazione di un convegno nazionale sulla letteratura grigia, svoltosi in Istituto il 25-26 novembre 1999 (i cui atti sono in corso di pubblicazione).

Sviluppo di sistemi informativi. - Particolare rilievo hanno assunto nel corso del 1999 le realizzazioni legate allo sviluppo dei sistemi informativi e, in particolare, alla costruzione di basi di dati, in collaborazione anche con organismi esterni all'Istituto.

Le risorse informatiche dell'Istituto sono gestite da un apposito servizio (Servizio elaborazione dati) che sta elaborando la migrazione da un'architettura "mainframe" ad una basata sul paradigma "client server" per meglio rispondere alle emergenti esigenze gestionali.

A tale riguardo, unitamente alla ultimazione dei lavori di cablaggio dell'intera area dell'Istituto, sono state implementate procedure informatizzate con particolare riguardo al settore amministrativo, ed è stata svolta un'attività di coordinamento per l'acquisizione degli strumenti informatici mantenendo criteri di uniformità e indirizzo.

Nel corso dell'anno sono stati particolarmente incrementati i rapporti di collaborazione, relativi alla realizzazione di basi di dati, con i servizi e i laboratori dell'Istituto in merito a:

- progettazione e realizzazione di una base di dati sui progetti di ricerca d'Istituto, ripartiti per aree tematiche di afferenza. Tale base di dati è interrogabile sul sito web dell'Istituto e fornisce indicazioni relative ai risultati e alle pubblicazioni prodotti da ogni singola linea di ricerca;
- collaborazione con il Laboratorio di igiene ambientale e nell'ambito di una convenzione tra l'Istituto e il Comune di Mantova. Si è proceduto alla costruzione di una base di dati relativa alla qualità ambientale del comune lombardo;
- collaborazione con il Laboratorio di igiene ambientale per ultimare la realizzazione del database concesso in uso alle ASL partecipanti allo studio sul rischio cancerogeno associato alla resistenza in prossimità di siti industriali;
- progettazione di una base di dati utilizzata dall'Anagrafe dei pazienti trattati con ormone della crescita per l'inserimento di dati relativi all'anamnesi, alle prescrizioni di accertamenti, alle diagnosi, ecc.;
- attività nell'ambito del Progetto Prisma 2 mare Adriatico concentrata nella realizzazione di un sistema di interrogazione sul sito web della banca dati settoriale per il sottoprogetto Salute umana.

**ATTIVITÀ DI PREVENZIONE,
CONTROLLO, SORVEGLIANZA E CONSULENZA**

E' diventata una consuetudine introdurre la parte relativa all'attività di prevenzione, controllo e consulenza con un accenno ai provvedimenti più recenti che hanno ampliato le competenze dell'Istituto e aumentato conseguentemente l'impegno del personale.

Sin dalla sua fondazione l'Istituto si presenta con una duplice natura, di ente di ricerca e di controllo, e rappresenta quindi una "unicità" sulla scena internazionale, dove non si trovano strutture equivalenti. Ma è proprio l'*eccellenza nella ricerca* il supporto indispensabile per svolgere al massimo livello i compiti di controllo e consulenza.

Storicamente tale "unicità", che ci è invidiata dagli altri paesi industrializzati, ha creato figure di ricercatori che alla ricerca pura hanno affiancato attività classificabili come controllo in senso lato (includendovi, ad esempio, l'elaborazione di normative e linee guida, il coordinamento di attività periferiche, la messa a punto di metodiche basate su tecniche avanzate, ecc.).

E' questo, unitamente alla ricerca sperimentale e interdisciplinare in campo biomedico, lo sbocco naturale cui deve tendere la formazione dei ricercatori dell'Istituto.

Si segnalano di seguito i provvedimenti emanati nel 1999 che hanno ampliato o esteso le competenze dell'Istituto.

- DM Sanità 29 marzo 1999 (GU n. 87 del 15 aprile 1999).
Introduzione della ricerca di acido nucleico del virus dell'epatite C mediante la tecnica di amplificazione genica nei pool di plasma umano utilizzati per la produzione di emoderivati.
Preambolo: proposta ISS; art. 1: certificati di controllo di stato emessi dall'ISS e art. 3: campioni di plasma esaminati dall'ISS.
- Legge 1° aprile 1999, n. 91 (GU n. 87 del 15 aprile 1999).
Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti.
Art. 8: istituzione presso l'ISS del "Centro nazionale per i trapianti".
- DM Sanità 12 maggio 1999 (GU n. 117 del 21 maggio 1999).
Designazione dell'organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari.
Art. 1: organismo responsabile, ISS.
- DM Sanità 13 maggio 1999 (GU n. 174 del 27 luglio 1999).
Integrazione al decreto ministeriale 18 marzo 1998 recante: "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche" e al decreto ministeriale 19 marzo 1998 recante: "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali".
Premessa; art. 1: parere ISS e art. 2: accertamenti ISS.
- DM Sanità 8 luglio 1999 (GU n. 248 del 21 ottobre 1999).
Modificazione al decreto ministeriale concernente le tariffe e i diritti spettanti al Ministero della sanità, all'Istituto superiore di sanità e all'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro per prestazioni rese a richiesta.

- DM Sanità 5 agosto 1999 (*GU*n. 224 del 23 settembre 1999).
Modificazioni al decreto del Ministro della sanità 4 luglio 1995 e successive modificazioni, concernente misure di protezione contro la peste suina africana in Sardegna.
Art. 11: punto e) rappresentante ISS del Comitato nazionale di coordinamento e sorveglianza.
- DM 19 agosto 1999 (*GU*n. 221 del 20 settembre 1999).
Modificazioni al decreto ministeriale 19 luglio 1993, concernente determinazione delle tariffe e dei diritti spettanti al Ministero della sanità, all'Istituto superiore di sanità e all'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro, per prestazioni rese a richiesta e a utilità dei soggetti interessati.
- DLvo 29 ottobre 1999, n. 454 (*GU*n. 284 del 3 dicembre 1999).
Riorganizzazione del settore della ricerca in agricoltura, a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59.
Art. 11: collaborazione ISS.
- DM Sanità 23 novembre 1999 (*GU*n. 21 del 27 gennaio 2000)
Composizione e determinazione delle funzioni del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali ai sensi del decreto legislativo n. 229 del 19 giugno 1999.
Art. 2: l'ISS fa parte del Comitato etico nazionale.
- Legge 3 dicembre 1999, n. 493 (*GU*n. 303 del 28 dicembre 1999).
Norme per la sicurezza della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici.
Art. 4: presso l'ISS viene attivato il sistema informativo.
- OM Sanità 22 dicembre 1999 (*GU*n. 12 del 17 gennaio 2000).
Proroga dell'efficacia dell'ordinanza 5 marzo 1997 relativa al divieto di pratiche di clonazione umana o animale.
Art. 1 punti 2 e 3: notifiche dell'ISS.

*Controlli,
pareri,
certificazioni
e ispezioni*

Nel 1999 i laboratori e alcuni servizi dell'Istituto hanno eseguito complessivamente 14 226 controlli (Tab. 8) per i diversi settori di competenza, con un incremento degli interventi molto consistente rispetto al 1998, anno nel quale il numero era stato pari a 8306.

I pareri espressi nel 1999 (2612) sono invece risultati inferiori a quelli del 1998 (5290); 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 1999 sono state 487 e hanno impegnato principalmente i Laboratori di ingegneria biomedica (211) e tossicologia applicata (183).

Sono state inoltre effettuate 389 ispezioni che hanno richiesto, in maggior misura, l'intervento dei Laboratori di igiene ambientale (117) e ingegneria biomedica (116).

Tabella 8 - Attività di controllo, consulenza e intervento effettuata dai laboratori dell'ISS nel 1999

Laboratorio	Controlli	Pareri	Certificazioni	Ispezioni
	n.	n.	n.	n.
Alimenti	641	117	-	49
Batteriologia e micologia medica	1 407	165	93	2
Biochimica clinica	308	305	-	3
Biologia cellulare	-	296	-	1
Chimica del farmaco	960	370	-	-
Ematologia ed oncologia	-	49	-	-
Epidemiologia e biostatistica	23	14	-	2
Farmacologia	4	99	-	3
Fisica	-	37	-	1
Fisiopatologia di organo e di sistema	-	46	-	-
Igiene ambientale	-	157	-	117
Immunologia	774	86	-	4
Ingegneria biomedica	-	30	211	116
Medicina veterinaria	838	70	-	-
Metabolismo e biochimica patologica	123	1	-	-
Parassitologia	1 957	171	-	-
Tossicologia applicata	836	218	183	78
Tossicologia comparata ed ecotossicologia	5 580	184	-	12
Ultrastrutture	75	32	-	-
Virologia	700	165	-	1
Totale	14 226	2 612	487	389

E' stata inoltre messa a punto una serie di fermentazioni modello, finalizzate alla produzione di biomasse, metaboliti e macromolecole di interesse sanitario, da impiegare come materiali negli studi di caratterizzazione biochimica, strutturale e funzionale inseriti nei progetti di ricerca dei laboratori dell'Istituto e nei programmi di collaborazione con varie università italiane. Le informazioni ottenute durante i processi fermentativi sono state inserite in un programma computerizzato che porterà alla realizzazione di una banca dati utilizzabile nelle diverse applicazioni biotecnologiche.

Nel corso del 1999 è stato ultimato il manuale della qualità del Servizio biologico, nel quale sono state incluse le procedure operative standard relative ai controlli effettuati. Si ritiene di rendere operativo il manuale sin dai primi di gennaio del 2000.

E' stata svolta, inoltre, attività di consulenza relativamente al rilascio deliberato di organismi geneticamente modificati a scopo di ricerca e sviluppo, nonché all'immissione sul mercato degli stessi. Sono stati inoltre espressi pareri riguardanti l'impiego di prodotti fitosanitari a base di microorganismi e virus.

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 519/1973 (art.1, lettera l), riprese nel 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.

*Controlli
e attività
di consulenza
sui farmaci*

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 verranno 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, ed in parte anche sulla sua efficacia, formulate sulla base degli studi animali, ed allo stesso tempo 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. E' quindi importante incentivare questa attività di ricerca clinica in Italia, e proprio per questo l'Istituto si adopera al meglio per contenere i periodi di completamento dell'istruttoria. Oggi questi tempi sono contenuti entro 60 giorni. Negli ultimi anni tuttavia il numero di richieste si è ridotto (5-10 per anno, contro le 20-40 fino al 1995). Inoltre le richieste riguardano soprattutto prodotti per terapia genica e cellulare somatica.

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 documentazione da presentare a corredo della domanda, disponibili anche sul sito Internet dell'Istituto, alle quali 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.

Sempre al fine di facilitare ai richiedenti la preparazione della documentazione, nonché di facilitare l'iter istruttorio, il 21 dicembre del 1999 si è tenuto in Istituto un workshop nel corso del quale gli esperti dell'Istituto hanno ribadito le modalità di presentazione ed i contenuti della documentazione da presentare per gli espletamenti previsti per l'avvio degli studi clinici di fase I, nonché delle modalità di valutazione della stessa.

Nel periodo 1994-1998 sono arrivate 110 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 Tab. 9.

Un'indagine statistica ha consentito di seguire il destino di 504 principi attivi degli oltre 600 valutati dalla Commissione dell'Istituto nel periodo 1977-1998. I risultati hanno mostrato che il 30% di quelli approvati è stato successivamente autorizzato per la commercializzazione in Italia, contro il 20% di una precedente indagine effettuata su 382 principi attivi.

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

Tabella 9 - Attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione. 1995 - 1999

Attività	1995	1996	1997	1998	1999
Pratiche pervenute nell'anno	33	25	32	14	6
Istruttoria completata nel corso dell'anno	24	9	13	7	1
- con parere favorevole	23	10	12	5	1
- con parere non favorevole	4	2	3	1	-
Istruttoria completata negli anni successivi	9	16	19	7	-
- con parere favorevole	5	6	11	4	-
- con parere non favorevole	-	3	1	-	-
Restituite al Ministero della Sanità	1	3	1	2	1

dell'Agenzia europea del farmaco e relativi gruppi di lavoro), sia nella stesura dei rapporti di valutazione su efficacia, sicurezza e qualità dei farmaci con la preparazione di rapporti di valutazione tecnica richiesti da questi organismi, 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 sua inclusione nelle classi di rimborsabilità a carico del SSN. Gli esperti dell'Istituto sono stati spesso chiamati a fornire il proprio contributo a queste valutazioni in ambito nazionale e comunitario e a proporre un programma di controllo sulla qualità dei medicinali in commercio.

Il 1999 è stato un anno positivo per il reperimento dei donatori e l'attività di prelievo e di trapianto di organi in Italia. Accanto al consueto aumento del numero dei donatori e all'incremento dei trapianti di rene, fegato e polmoni, si è registrato un lieve miglioramento dell'attività nelle regioni centrali e in alcune di quelle meridionali. L'avvicinamento alla media europea dei donatori per milione di popolazione (pmp), ormai consolidata tra 15 e 16, e l'attenuazione della discrepanza tra l'attività del Nord e quella del resto del Paese erano, infatti, i due obiettivi principali da raggiungere. Il numero dei donatori pmp in Italia, nel 1999, raggiunge il valore di 13,7 (Fig. 1) e vede un consolidamento dell'attività nelle regioni settentrionali, con una media di oltre 20 donatori pmp, e un sorprendente aumento dell'attività nella regione Toscana, che in un solo anno ha raddoppiato il numero di donatori. Si riportano inoltre, relativamente agli anni 1995-1999, i dati relativi al numero dei donatori pmp (Fig. 2), distribuiti al Nord, Centro, Sud e Isole (Fig. 3).

*Attività
di prelievo
e trapianto
di organi*

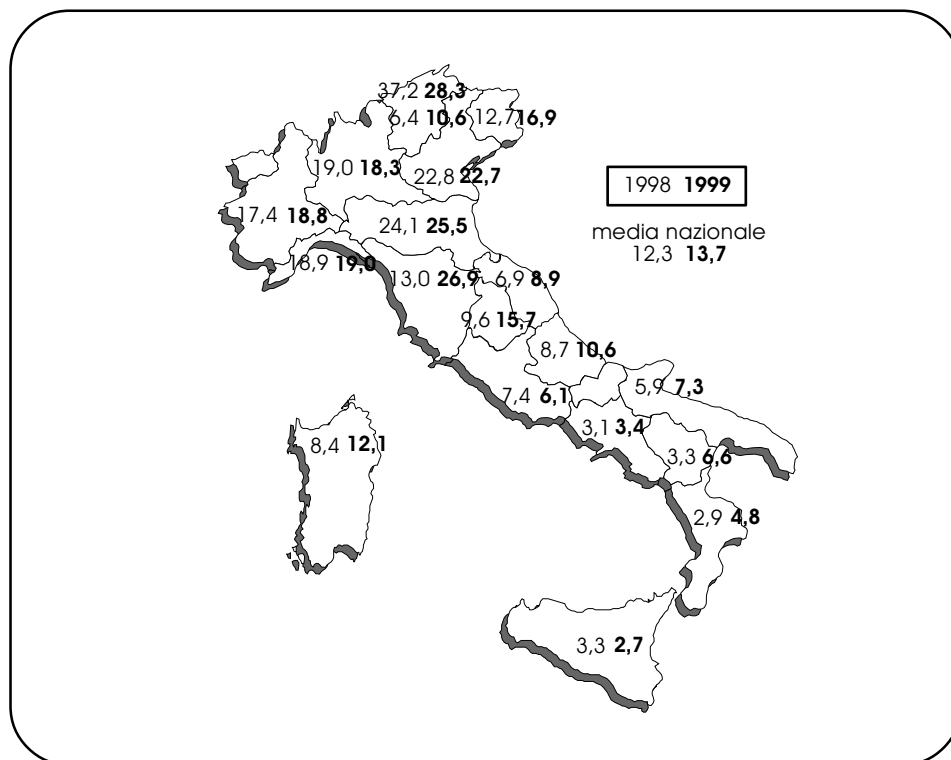


Figura 1 - Donatori per milione di popolazione negli anni 1998-1999*
 (* Calcolo effettuato sulla base dei dati pubblicati in "ISTAT - popolazione e movimento anagrafico 1998")

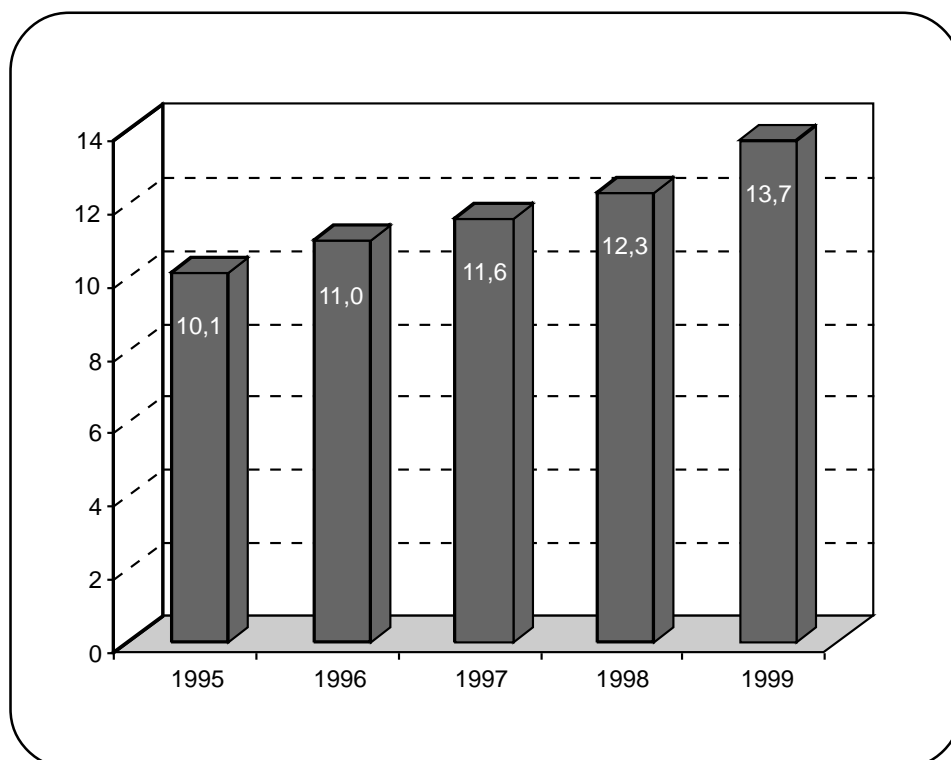


Figura 2 - Numero di donatori per milione di popolazione negli anni 1995-1999

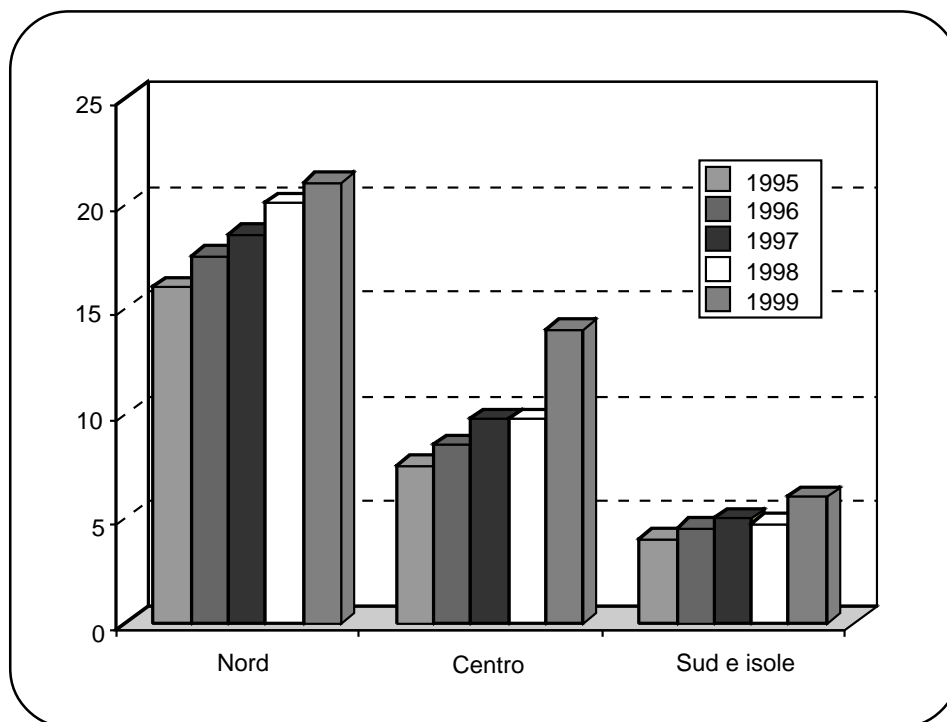


Figura 3 - Numero di donatori per milione di popolazione nelle tre aree geografiche negli anni 1995-1999*

(* Suddivisione basata sulle ripartizioni geografiche ISTAT (cfr. "Avvertenze". In: *Le regioni in cifre*, 1998). Nord: Piemonte, Valle D'Aosta, Lombardia, Liguria, Provincia aut. di Bolzano, Provincia aut. di Trento, Veneto, Friuli-Venezia Giulia ed Emilia-Romagna; Centro: Toscana, Umbria, Marche e Lazio; Sud e isole: Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia e Sardegna)

Un'intensa ricerca condotta nel corso dell'ultimo decennio, alcune importanti scoperte nell'immunologia dei tumori e i progressi biotecnologici hanno catalizzato un rinnovato interesse nell'uso potenziale di strategie vaccinali per il trattamento e la prevenzione del cancro. La scoperta di nuovi antigeni tumorali e la comprensione dei meccanismi immunologici che controllano la crescita tumorale hanno fornito un solido retroterra scientifico per la formulazione di strategie di vaccinazione di pazienti oncologici. Alcuni problemi, tuttavia, attendono ancora una soluzione, quali la comprensione dei diversi meccanismi mediante i quali cellule tumorali possono sfuggire al riconoscimento e all'eliminazione da parte del sistema immunitario. I risultati preliminari di studi clinici con vaccini tumorali sono incoraggianti, in particolare nel caso del melanoma, del carcinoma del colon e dei linfomi a cellule B.

L'anno 1999 ha rappresentato una pietra miliare nello sviluppo di strategie immunologiche per il controllo di malattie neoplastiche. La registrazione di anticorpi monoclonali per il trattamento del cancro (linfomi a cellule B e cancro della mammella in stadio avanzato) rappresenta l'esito finale di venti anni di ricerca sull'impiego terapeutico degli anticorpi monoclonali. Inoltre, il TNF è stato registrato come presidio per prevenire l'amputazione degli arti in quelle neoplasie in cui tale intervento si rende necessario. La ricerca immunologica ha quindi già fornito un insieme di strumenti per l'uso clinico,

*Immunologia
dei tumori*

compresi gli anticorpi monoclonali per la diagnosi, le citochine per il trattamento del cancro (cioè, gli interferoni, IFN) e per la protezione di cellule progenitrici del midollo osseo ("colony-stimulating factors", CSF).

Com'è stato sottolineato nel documento *consensus*, discusso e approvato dai partecipanti alla "Conference on cancer vaccines", tenutasi all'ISS dal 15 al 16 novembre 1999, le ricerche nel campo dei vaccini tumorali potrebbero in pochi anni produrre benefici clinici, purché siano intraprese iniziative specifiche di coordinamento e di investimento finanziario.

Un insieme di ragioni scientifiche, sociali, economiche e mediche, infatti, giustifica una particolare attenzione all'uso di strategie di vaccinazione antitumorale. I vaccini tumorali rappresentano una strategia terapeutica promettente, basata su un solido retroterra scientifico, che può facilmente incontrare il consenso del paziente grazie alla trascurabile tossicità e offrire buone possibilità di efficacia antitumorale. Attualmente, lo sviluppo di vaccini tumorali può rappresentare una valida risposta della comunità scientifica alla domanda sociale di nuove terapie biologiche per i pazienti oncologici e costituisce una sfida per la ricerca sul cancro del nuovo millennio. La ricerca sui vaccini tumorali è stata fortemente promossa da recenti iniziative pubbliche e industriali in molti paesi, soprattutto negli Stati Uniti. Interazioni tra gli istituti di ricerca pubblici e le industrie sono essenziali per una completa utilizzazione delle applicazioni potenziali di vaccini tumorali nell'interesse della salute pubblica. A livello nazionale, è necessario promuovere una collaborazione strategica tra l'Istituto superiore di sanità, gli IRCCS, i centri universitari, il CNR, e il MURST per individuare un piano preciso di investimenti e sforzi di ricerca coordinati. Tutto ciò deve essere contemplato nel contesto di strategie tese ad incoraggiare sforzi di ricerca congiunti a livello europeo e, più in generale, a stimolare forti collaborazioni internazionali.

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

Nel 1999 tutte le regioni italiane (ad esclusione di Calabria, Sardegna e Sicilia) hanno raccolto i dati relativi alle notifiche delle malattie utilizzando un tracciato record compatibile con quello del progetto SIMI, consentendo l'afflusso dei dati già in formato elettronico, oltre che nella base di dati presso l'ISS, anche in quelle del Ministero della sanità e dell'ISTAT che utilizzano quel flusso di dati regolarmente per la costruzione dei loro archivi. Per garantire il ritorno di informazione è stato rinnovato e potenziato in ISS il sito del progetto all'indirizzo www.simi.iss.it che offre da quest'anno maggiori informazioni relative all'epidemiologia di alcune malattie infettive sotto sorveglianza speciale. Nel sito è presente una banca-dati interrogabile con le notifiche delle malattie infettive raccolte nelle regioni partecipanti dal 1996 ad oggi. Inoltre vengono periodicamente effettuate analisi su particolari malattie: nel 1999 è stata esaminata la situazione epidemiologica del morbillo e della brucellosi.

Morbillo. - La sorveglianza della malattia assume particolare importanza nel valutare i programmi di controllo effettuati attraverso l'uso della vaccinazione di massa.

In Italia il vaccino per il morbillo rientra, insieme a quelli per parotite e pertosse, fra i vaccini raccomandati e non fra quelli obbligatori (tetano, polio, difterite, epatite B) cosicché l'uso di tale vaccino è legato a strategie promozionali locali che sono naturalmente fonte di grandi differenze nella proporzione di nuovi nati che viene attivamente immunizzata tra le varie regioni.

I dati dell'indagine ICONA (riportati nel 1998 e che ha riunito varie indagini locali condotte con lo stesso metodo in 19 regioni italiane) indicano che la proporzione di bambini vaccinati contro il morbillo nel secondo anno di età è di poco superiore al 50%. Purtroppo la bassa copertura raggiunta in molte regioni non permette l'interruzione della trasmissione del virus del morbillo, che trova quindi sempre una quota di suscettibili, sufficiente per circolare durante i periodi endemici e per scatenare "ondate epidemiche" nei periodi di massima incidenza. In questo caso la protezione ottenibile con la vaccinazione è solo di tipo individuale e manca il valore aggiunto di "immunità di gregge", in cui l'elevato numero di immuni nella popolazione interrompe la circolazione del virus e protegge indirettamente anche i pochi suscettibili ancora presenti.

La strategia della lotta al morbillo, secondo quanto messo a punto con successo dalla Pan American Health Organization (PAHO), prevede tre stadi: riduzione della frequenza di morbillo mediante un'elevata proporzione di vaccinati tra i nuovi nati, mediante prevenzione delle epidemie ed eradicazione. In Italia siamo ancora alla prima fase, anche se alcune regioni si sono già attivate ed hanno raggiunto buoni risultati locali.

In Fig. 4 è rappresentato il tasso d'incidenza del morbillo per 100 000 abitanti notificati in Italia dal 1960 al 1999: è possibile notare una tendenza alla diminuzione con i picchi degli ultimi anni meno elevati.

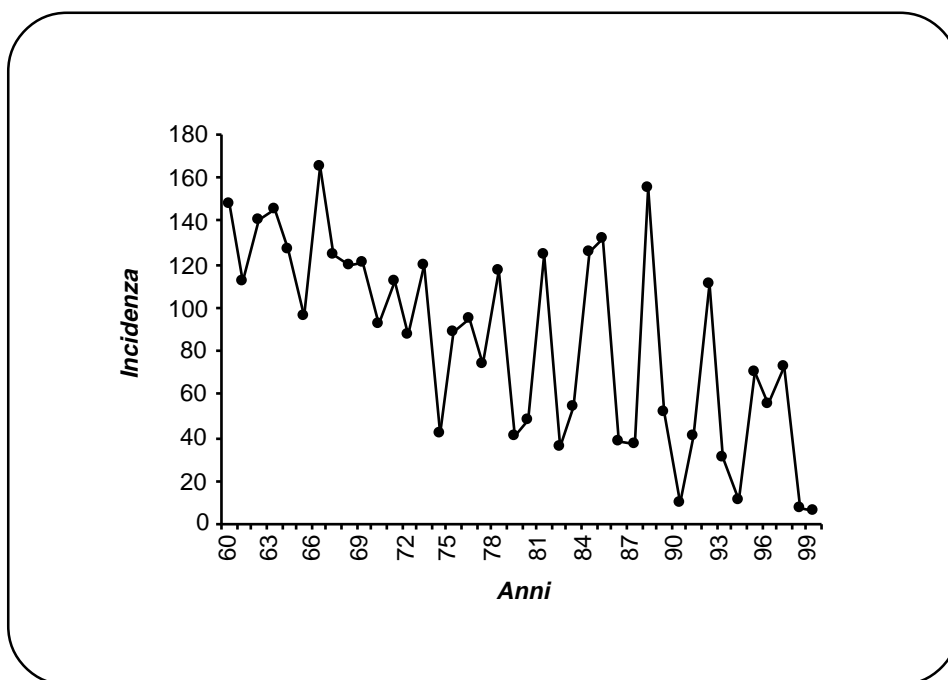


Figura 4 - Morbillo: tassi d'incidenza per 100 000 abitanti per anno dal 1960 al 1999
(Fonti ISTAT dal 1960 al 1996; Ministero della sanità per i dati 1997 e 1998; SIMI per il 1999, escluse le regioni Abruzzo, Calabria, Sicilia e Sardegna perché i dati non sono disponibili)

Negli ultimi anni le epidemie di morbillo si sono presentate a intervalli di 3-4 anni e il 1990 e il 1994 sono stati gli ultimi anni inter-epidemici. Il grafico però non mostra quanto disomogenea sia la situazione tra le regioni italiane, dovuta a campagne di vaccinazione non coordinate e non continue a livello locale. Questo dato è ben evidente nel confronto di due diverse situazioni locali esemplari, l'Emilia-Romagna con una copertura vaccinale dell'87,7% per i bambini da 12 a 24 mesi, e la Provincia autonoma di Bolzano con una copertura di appena il 28,1%. Mentre in Emilia-Romagna il trend di incidenza è in netta discesa, nella Provincia autonoma di Bolzano i tassi si mantengono elevati e negli anni 1992 e 1997 si sono verificate grandi epidemie per accumulo di persone suscettibili non vaccinate.

Un altro effetto della disomogenea campagna vaccinale italiana è evidenziabile, ad esempio, nello spostamento dell'età media dei casi di morbillo notificati che riflettono la distribuzione dei soggetti suscettibili. Nelle aree in cui un'elevata proporzione di bambini viene vaccinata, la maggior parte dei suscettibili è nelle età più avanzate (adolescenti e giovani adulti).

Brucellosi. - La brucellosi in Italia è sottoposta a denuncia obbligatoria dal 1934. I valori di massima incidenza si sono avuti negli anni successivi all'ultimo periodo bellico con un numero di circa 9000 casi per anno, pari a 20 su 100 000 abitanti. Nella seconda metà degli anni '50 ha avuto inizio il decremento dell'incidenza fino agli anni '90 quando sono stati registrati circa 1200 casi per anno, pari a 2,1 casi su 100 000 abitanti. Hanno contribuito a questi incoraggianti risultati vari elementi quali i nuovi provvedimenti igienico sanitari, i controlli veterinari più accurati sul bestiame, sul latte e suoi derivati e il miglioramento delle condizioni di vita negli ambienti rurali. Nonostante tutte le misure di profilassi adottate da oltre 40 anni, la brucellosi rappresenta la più importante delle zoonosi presenti in Italia e la sorveglianza della malattia assume particolare importanza nel consentire la valutazione degli eventuali programmi di controllo e risanamento o di eradicazione.

In un esame dei casi notificati in Italia dal 1980 al 1996, si osserva che la malattia colpisce prevalentemente il sesso maschile che, in particolare, nella fascia di età che va dai 15 ai 44 anni, prevale con un rapporto di circa 2:1. Discretamente rappresentate tutte le fasce di età; il 47,3% delle notifiche riguarda tuttavia i soggetti al di sotto dei 34 anni ed il 14,4% quelli al di sotto dei 14 anni. L'andamento epidemico è stagionale, con forte incremento alla fine dell'inverno e in primavera, in concomitanza con il parto o fenomeni abortivi negli animali infetti e con un maggiore consumo di formaggi freschi.

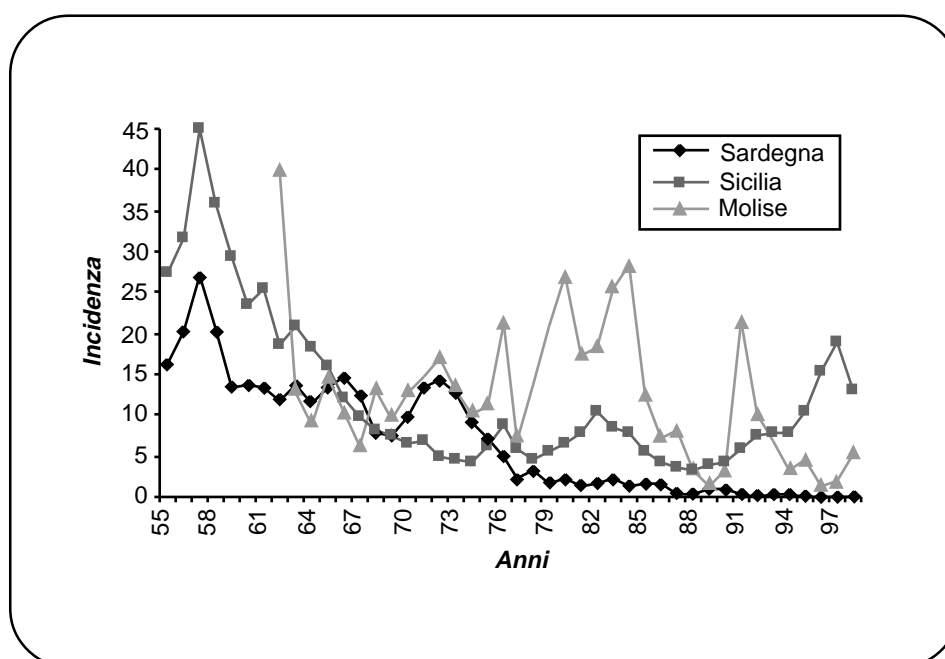
A livello regionale, la brucellosi umana è presente in modo disomogeneo, in funzione del livello del tasso d'infezione dei capi e degli allevamenti ovicaprini e bovini e della capacità di applicare a livello locale i piani di controllo e di eradicazione.

In Tab. 10 sono riportati i tassi regionali standardizzati, calcolati come media dei tassi 1996 e 1997.

Tabella 10 - Brucellosi: tassi standardizzati per 100 000 abitanti (popolazione italiana 1996) medi annui 1996-1997 per regione

Regioni	Tassi
Abruzzo	1,52
Basilicata	2,73
Calabria	6,19
Campania	5,56
Emilia-Romagna	0,41
Friuli-Venezia Giulia	0,20
Lazio	0,67
Liguria	1,31
Lombardia	0,32
Marche	0,70
Molise	1,51
Piemonte	0,42
Provincia autonoma di Bolzano	0,00
Provincia autonoma di Trento	0,54
Puglia	5,45
Sardegna	0,12
Sicilia	17,15
Toscana	0,14
Umbria	0,35
Valle D'Aosta	0,49
Veneto	0,47

L'andamento nelle varie regioni è, comunque, diverso e talvolta instabile. In Friuli-Venezia Giulia, Lombardia, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Sardegna e Provincia autonoma di Bolzano la malattia negli ultimi anni ha subito una diminuzione graduale, fino ad essere stabilmente poco frequente. In Molise, dal 1976 al 1991, si sono presentati diversi picchi epidemici molto elevati, con valori dei tassi d'incidenza di 23-28 casi su 100 000, per arrivare al di sotto di 5 casi su 100 000 negli ultimi cinque anni (Fig. 5).

**Figura 5** - Brucellosi: tassi d'incidenza per 100 000 abitanti dal 1960 al 1998 in Sardegna, Sicilia e Molise

In Sardegna, da un tasso di circa 15 casi su 100 000 abitanti fino alla prima metà degli anni '70, si è giunti ad un tasso inferiore a 1 su 100 000 abitanti dopo l'applicazione delle misure per l'eradicazione della malattia negli animali. In Sicilia invece, in controtendenza rispetto a quasi tutto il resto d'Italia, si assiste ad un forte incremento del tasso d'incidenza negli ultimi anni (19 casi su 100 000 abitanti nel 1997). Ciò è in relazione al livello del tasso d'incidenza della brucellosi animale nella regione, probabilmente attribuibile alle difficoltà dei controlli veterinari per i continui spostamenti dei greggi per transumanza e per abigeato e la facile contaminazione dei pascoli per la presenza di allevamenti promiscui bovini e ovi-caprini. Una maggiore incidenza di brucellosi nelle province centrali e orientali dell'isola è un dato rilevabile fin dal dopoguerra; ciò potrebbe essere dovuto a differenti abitudini alimentari, quali il consumo di latte fresco non sterilizzato, specie nei paesi rurali del centro dell'isola. Comunque, a livello provinciale, particolari situazioni epidemiologiche possono influire sui dati dell'intera regione, come il caso di Enna, dove nel 1997 sono stati registrati 92 casi su 100 000 abitanti.

*Sorveglianza
sentinella
delle malattie
prevenibili
da vaccino
in età pediatrica
(SPES)*

Scopo principale dei sistemi di sorveglianza è monitorare la frequenza delle malattie in modo da stabilire le priorità di sanità pubblica, decidere l'allocazione delle risorse, pianificare, mettere in atto e valutare gli interventi di prevenzione e controllo. La sorveglianza delle malattie infettive prevenibili da vaccino, in particolare, costituisce lo strumento fondamentale per ottenere dati sulla popolazione target dei programmi vaccinali e per valutare la loro efficacia sul campo.

In Italia, la fonte principale di dati sull'andamento di queste malattie è il sistema di notifica delle malattie infettive, in vigore dal 1934. Questo sistema, passivo ed esaustivo dell'intero territorio nazionale, soffre tuttavia sia della sottonotifica dei casi, che varia nel tempo e tra aree geografiche rendendo a volte difficile l'interpretazione dei dati, sia della scarsa tempestività della trasmissione ed analisi delle informazioni.

Negli ultimi 40 anni, molte nazioni hanno affiancato ai sistemi di sorveglianza esaustivi dell'intera popolazione, sistemi di sorveglianza sentinella in cui solo un campione di medici rileva gli eventi d'interesse. Poiché ci si basa sull'adesione volontaria di un campione di medici, i principali vantaggi di questi sistemi derivano dalla maggiore motivazione e dal numero limitato dei partecipanti; sono quindi in genere più semplici, tempestivi, flessibili ed accurati dei sistemi esaustivi, nonché meno costosi. D'altra parte, visto che sono basati sull'osservazione di un campione limitato di popolazione, si adattano soprattutto alla sorveglianza di malattie frequenti, per integrare e validare i dati nazionali.

In Italia, pertosse, morbillo, rosolia, parotite epidemica e varicella rappresentano un esempio di malattie sorvegliabili tramite un sistema sentinella basato sui pediatri di libera scelta. Si tratta infatti di patologie che colpiscono prevalentemente l'età pediatrica (nel 1995, il 64% dei casi notificati di morbillo e il 97% dei casi di pertosse hanno colpito bambini di età inferiore ai 15 anni) ed hanno un'elevata incidenza (durante gli anni '90 è stato notificato ogni anno un numero di casi variabile tra 6000 e 38 000 per il morbillo e tra 4000 e 15 000

per la pertosse). La sorveglianza di queste malattie rappresenta inoltre una priorità di sanità pubblica, visto che a partire dal 1995 sono state intraprese numerose iniziative per promuovere l'offerta delle vaccinazioni raccomandate (morbillo, rosolia, parotite, pertosse) e la copertura vaccinale è andata aumentando, rendendo indispensabile la disponibilità di dati di sorveglianza affidabili e tempestivi che consentano di valutare l'impatto dei programmi vaccinali.

A questo fine, nel 1999 il Reparto di malattie infettive del Laboratorio di epidemiologia e biostatistica, in collaborazione con le principali associazioni pediatriche nazionali (Società italiana di pediatria, Federazione italiana medici pediatri, Associazione culturale pediatri), ha avviato una rete sentinella sperimentale basata sui pediatri di libera scelta, con gli obiettivi di:

- descrivere in termini di spazio, tempo e persona i casi di pertosse, morbillo, rosolia, parotite epidemica, varicella osservati da un campione di pediatri di libera scelta;
- stimare i tassi di incidenza di queste patologie nel bacino di utenza dei pediatri che partecipano alla sorveglianza;
- validare sulla base dei dati ottenuti da questo sistema di sorveglianza, i dati di sorveglianza routinari;
- ottenere dati di sorveglianza che consentano di programmare studi *ad hoc* per monitorare l'efficacia e la sicurezza sul campo delle vaccinazioni anti morbillo, rosolia, parotite, pertosse ed Hib.

La sorveglianza è affidata ad un campione di pediatri di libera scelta ("pediatri sentinella"), che partecipano volontariamente. La segnalazione dei casi è basata sulla trasmissione mensile di un modulo riepilogativo, da trasmettere anche se non sono stati osservati casi ("zero reporting"). Per ogni caso, vengono trasmesse informazioni anagrafiche (data di nascita, sesso), la data d'esordio e lo stato vaccinale. Per garantire la massima omogeneità diagnostica, sono state fornite definizioni cliniche di caso accettate a livello internazionale.

La trasmissione dei dati viene effettuata via web o per fax. La raccolta dei dati, la loro analisi ed elaborazione sono effettuate dal Reparto di malattie infettive del Laboratorio di epidemiologia e biostatistica. Ogni mese, l'incidenza nazionale e regionale di ognuna delle malattie viene calcolata utilizzando come denominatore il numero di assistiti dei pediatri che durante il mese di riferimento hanno effettuato la sorveglianza. I risultati vengono pubblicati mensilmente sul sito web di SPES (www.spes.iss.it).

Per promuovere l'adesione, nel giugno 1999 è stata inviata a tutti i pediatri italiani di libera scelta una lettera di invito, considerando che per ottenere dati attendibili era necessaria la partecipazione di almeno 150 pediatri, pari al 2% circa del totale nazionale. La risposta è stata largamente superiore alle aspettative, con più di 700 adesioni da tutte le regioni italiane (11% del totale nazionale; range regionale: 7-16%). I pediatri che hanno inviato l'adesione sono ugualmente suddivisi per sesso (donne=49%), la maggioranza ha almeno 800 assistiti, un'età compresa tra 40 e 50 anni ed un'anzianità di specializzazione tra 10 e 20 anni. Il 90% ha un computer, il 65% lo usa per la propria attività professionale ed il 56% è connesso ad Internet. Per consentire di calcolare l'incidenza delle malattie è stato richiesto ai partecipanti di inviare le informazioni sul numero di assistiti e la loro distribuzione per età, dato fornito finora dal 92% dei pediatri.

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.

La qualità dei dati è stata molto buona ed è stato possibile ottenere alcuni risultati preliminari: la malattia osservata con maggior frequenza è stata la varicella (con una incidenza superiore a 300 casi per 100 000 bambini in entrambi i mesi), seguita dalla parotite epidemica (circa 100 casi/100 000 per mese) e dalla pertosse (circa 50 casi/100 000 per mese).

Dal gennaio 2000 la sorveglianza sarà estesa a tutti i partecipanti; i risultati saranno disponibili sul sito web di SPES, dove è possibile consultare l'incidenza delle malattie per regione e l'andamento delle malattie per mese d'insorgenza. SPES, nata dalla collaborazione tra associazioni pediatriche e istituzioni centrali, si propone come uno strumento per ottenere tempestivamente dati utili a livello sia nazionale che regionale. I pediatri partecipanti potranno avere informazioni sulla frequenza delle malattie infettive prevenibili da vaccino e su altre tematiche connesse alle vaccinazioni, i medici di sanità pubblica e i responsabili dell'offerta vaccinale a livello regionale e nazionale avranno a disposizione un potente strumento informativo per valutare l'efficienza delle strategie intraprese.

Meningiti batteriche

Le meningiti batteriche sono più rare ma potenzialmente più gravi di quelle virali. In Italia è attivo un sistema di segnalazione dei casi di meningiti batteriche coordinato dall'Istituto. Le segnalazioni sono volontarie, sollecitate da una circolare del Ministero della sanità.

Numerosi batteri possono dare meningite. In Italia i casi segnalati ogni anno sono più di 800. Negli ultimi due anni è stato osservato un aumento numerico delle segnalazioni, in alcuni casi attribuibile ad una maggiore sensibilità del sistema di notifica. Gli agenti più comuni sono tre: *Neisseria meningitidis* (chiamato anche meningococco); *Streptococcus pneumoniae* (chiamato anche pneumococco) e *Haemophilus influenzae*.

Negli anni dal 1994 ad oggi, il patogeno più frequentemente identificato tra i casi di meningite segnalati, è stato *S. pneumoniae* (32%), seguito dal meningococco (29%), e *H. influenzae* (18%). Segue una sintesi dei dati raccolti dall'Istituto per il periodo 1994-1999.

Lo pneumococco è stato responsabile del 24% di tutti casi di meningite segnalati nel 1994 e la percentuale è aumentata a circa il 40% nel 1998 e nel 1999 (circa 200 casi ogni anno). L'età media dei casi di meningite da pneumococco è maggiore rispetto ai casi da meningococco e da *Haemophilus*, essendo di circa 44 anni. Solo il 15% dei pazienti segnalati avevano meno di cinque anni. La meningite da pneumococco ha un'elevata letalità (nella casistica italiana è stata del 20%, pari a circa 40 decessi l'anno) specialmente se associata a batteriemia. L'esordio è brusco con febbre alta e letargia. Esistono numerosi tipi capsulari di pneumococco. La maggior parte dei casi è dovuta ad uno dei 23 tipi più comuni. Questa variabilità è alla base della difficoltà di messa a punto ed utilizzazione di vaccini efficienti. Inoltre i vaccini disponibili non sono efficaci nei bambini sotto i due anni di età. La vaccinazione pneumococcica è disponibile per gli adulti. Dato che le conseguenze delle infezioni pneumococciche sono più gravi negli

anziani il vaccino può essere utilizzato per i soggetti di età superiore ai 65 anni similmente alla vaccinazione contro l'influenza. Il vaccino anti-pneumococcico non richiede somministrazioni ogni anno. Ogni qualvolta si presenta un caso di meningite da pneumococco non viene richiesta profilassi antibiotica dei contatti.

L'incidenza della meningite da meningococco riportata in Italia è bassa rispetto al resto dell'Europa (3-6 casi ogni 1 000 000 abitanti rispetto alla media europea di 14,5 casi ogni 1 000 000 abitanti) con circa 180 casi segnalati ogni anno. Nel 1999 è stato osservato un aumento numerico dei casi segnalati. Una quota sempre crescente dei meningococchi identificati (69%) in Italia negli ultimi anni è risultata appartenere al sierogruppo B. Il gruppo C è stato identificato nel 24% dei pazienti e il gruppo A nel 2%. E' stata osservata una forte stagionalità della meningite meningococcica con picchi in inverno, soprattutto in seguito alle epidemie stagionali di influenza. Il 31% dei casi aveva meno di 5 anni al momento della diagnosi. La distribuzione per età dei pazienti segnalati indica una concentrazione di casi tra i bambini e tra i giovani adulti, in particolare tra questi ultimi, nella fascia di età tra i 15 ed i 19 anni. Condizioni di sovraffollamento in ambienti chiusi facilitano la trasmissione dell'infezione che avviene per via aerea. Per questo motivo, tutte le reclute al servizio di leva in Italia vengono vaccinate con un vaccino efficace contro i meningococchi di tipo A, C, Y, W135. Non è ancora disponibile un vaccino efficace nella prima infanzia, né un vaccino efficace contro le infezioni da tipo B, che nel nostro Paese sono la maggioranza. In genere, esiste una consistente proporzione di soggetti nella popolazione generale che sono colonizzati dal batterio nel nasofaringe. In confronto ai portatori sani, il numero di casi di malattia è molto ridotto, anche se non sono completamente noti i fattori che scatenano la malattia conclamata.

La prevenzione di casi secondari, come contagio da un caso di meningite meningococcica, viene effettuata con somministrazione di antibiotici specifici (rifampicina) ai contatti diretti di un caso entro le 24 ore dall'esposizione. Il numero di casi secondari nella casistica italiana è molto basso (meno del 2% di tutti i casi). Il quadro clinico di esordio è febbre molto elevata ad inizio brusco, cefalea, nausea, vomito, rigidità nucale. Spesso compare un esantema con macchie rosa. La letalità della meningite meningococcica tra i casi segnalati in Italia è risultata del 13% (circa 24 decessi ogni anno). Il batterio è estremamente labile nell'ambiente esterno e quindi non sono richieste misure di disinfezione.

Il numero di casi di meningite da *Haemophilus influenzae* identificati è diminuito negli ultimi due anni. Nel 1995 i casi da *H. influenzae* (118) rappresentavano il 20% della casistica, mentre nel 1999 sono stati circa il 10% (circa 60 casi). Il tipo b è risultato responsabile del 98% dei casi identificati. La stragrande maggioranza di casi (86%) avevano meno di 5 anni di età e si concentrano nei primi due anni di vita. La presentazione clinica è sempre di febbre elevata, vomito, letargia. La letalità è stata di poco inferiore al 3%. Le meningiti da *H. influenzae* tipo b sono prevenibili mediante vaccinazione da somministrare in tre dosi nel primo anno di vita o in unica dose nel secondo anno. I vaccini sono divenuti largamente disponibili in Italia negli ultimi anni e possono essere somministrati anche in combinazione con le vaccinazioni già

praticate a tutti i nuovi nati. L'Istituto sta conducendo una particolare sorveglianza attiva in alcune regioni italiane per valutare l'impatto della vaccinazione.

Complessivamente, nel 1999, il totale dei casi di meningite batterica è risultato pari a 984 di cui 442 casi (44,9%) per il sesso femminile e 542 (55,1%) per quello maschile. In Tab. 11 è riportata la distribuzione dei casi per regione.

Tabella 11 - Distribuzione per regione dei casi di meningite batterica secondo l'agente eziologico

Regione	Agente eziologico								Totale
	1	2	3	4	5	6	8	9	
Abruzzo	2	6	5	3	0	0	5	10	31
Basilicata	0	1	3	0	1	0	0	0	5
Calabria	0	4	5	0	1	1	2	5	18
Campania	1	15	15	9	2	2	2	1	47
Emilia-Romagna	2	38	26	3	3	0	3	16	91
Friuli-Venezia Giulia	0	14	5	2	0	4	2	5	32
Lazio	2	20	30	5	7	2	1	20	87
Liguria	0	5	6	3	2	0	2	6	24
Lombardia	8	69	60	11	1	15	15	43	222
Marche	2	5	6	0	0	0	0	2	15
Molise	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Piemonte	2	19	13	10	3	3	2	16	68
Puglia	1	4	10	7	2	0	0	10	34
Sardegna	0	3	1	3	0	0	0	0	7
Sicilia	2	10	15	6	5	0	6	28	72
Toscana	3	24	15	5	2	1	4	7	61
Trentino-Alto Adige	0	13	30	3	2	1	1	11	61
Umbria	0	0	3	0	1	0	0	1	5
Valle D'Aosta	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Veneto	4	33	25	4	4	3	6	22	101
Totale	29	283	275	75	36	32	51	203	984

1: *Streptococcus*; 2: *Streptococcus pneumoniae*; 3: *Neisseria meningitidis*; 4: *Haemophilus influenzae*; 5: *Mycobacterium tuberculosis*; 6: *Listeria monocytogenes*; 8: altro agente; 9: non identificato.

*Sistema
di sorveglianza
clinico-
epidemiologica
e virologica
dell'influenza*

In Italia l'influenza è una malattia a notifica obbligatoria in classe I solo se il caso viene confermato con l'isolamento virale. Tuttavia la notifica viene effettuata raramente in quanto l'influenza è diagnosticata per lo più su base clinica e raramente confermata con indagini di laboratorio.

Pertanto le notifiche rappresentano solo una piccolissima parte dei casi di influenza che si verificano annualmente e non forniscono stime realistiche sull'incidenza della malattia e sulle caratteristiche delle persone che si ammalano.

Per stimare l'incidenza della malattia è di fondamentale importanza prevedere un monitoraggio, basato su una sorveglianza epidemiologica e virologica, che sia in grado di rilevare e valutare tempestivamente l'inizio della circolazione stagionale dei virus, identificarne le nuove varianti o sottotipi e infine valutare le misure di controllo adottate.

Per questo motivo il Laboratorio di epidemiologia e biostatistica, Reparto di malattie infettive, e il Laboratorio di virologia, Reparto di infezioni virali dell'apparato respiratorio, hanno ritenuto essenziale attivare, per la stagione 1999-2000, un sistema sperimentale di sorveglianza dell'influenza (FLU-ISS) basato su medici sentinella di medicina generale per fornire stime quantitative di incidenza della malattia da affiancare allo studio qualitativo delle varianti virali.

Obiettivi della sorveglianza. - Per la *sorveglianza epidemiologica* gli obiettivi sono stati i seguenti:

- costituire una rete di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta in grado di rilevare l'andamento dell'influenza in ambiti geografici rappresentativi di tutto il territorio nazionale;
- 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.

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.

Organizzazione e flusso del sistema di sorveglianza FLU-ISS. - Il sistema FLU-ISS è operativo in 10 regioni (Basilicata, Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Molise, Piemonte, Trentino-Alto Adige, Valle D'Aosta, Veneto). 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 che hanno aderito a FLU-ISS 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 (< 15 anni, 15-64 anni, > 64 anni) all'Istituto. L'invio viene effettuato mediante la compilazione di una scheda online sul sito web dedicato dell'Istituto superiore di sanità (www.flu.iss.it) oppure tramite il locale referente regionale. L'accesso alla banca dati è regolato dal riconoscimento del medico mediante codice identificativo e password.

Il gruppo di coordinamento in ISS aggiorna settimanalmente le pagine del sito, facilita la lettura dei dati e commenta i risultati. Il calcolo delle 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 FLU-ISS confluiscono nella Rete italiana di sorveglianza dell'influenza (INFLUNET) nata dalla collaborazione tra l'Istituto superiore di sanità e il nascente 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'analogia 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 42^a settimana del 1999 e la 17^a del 2000.

In totale hanno aderito al progetto 430 medici di medicina generale e 11 pediatri di libera scelta con un'età media di 46 anni. Tra questi il 40% aveva la possibilità di inserire i dati direttamente nel database online; per gli altri non informatizzati, il referente ASL ha provveduto settimanalmente alla trasmissione delle informazioni.

Non tutti i medici coinvolti nella sorveglianza hanno trasmesso regolarmente i dati. Mediamente hanno rilevato dati ogni settimana 380 medici (86%) con un minimo di 329, nella 48^a settimana del 1999, e un massimo di 406 registrato nella 4^a e 6^a settimana del 2000.

La popolazione sorvegliata dai medici sentinella partecipanti allo studio era composta da 593 616 suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (56 816 assistiti, 9,6%), 15-64 anni (416 686 assistiti, 70,2%), oltre 64 anni (120 114 assistiti, 20,2%).

L'incidenza totale relativa all'intero periodo di sorveglianza (42^a/99-17^a/00) è pari a 86 casi per 1000 assistiti. Dall'analisi dei dati settimanali, si può evidenziare che l'incidenza totale dell'influenza è stata molto bassa nel periodo compreso tra la 42^a e la 48^a settimana, con valori inferiori al 2 per 1000 assistiti. Dalla 50^a settimana si è verificato un lieve incremento e nella 52^a settimana l'incidenza totale è raddoppiata rispetto alla settimana precedente (7,37/1000). L'incidenza ha continuato ad aumentare fino alla seconda settimana del 2000, quando è stato raggiunto il picco epidemico (13,26 per 1000 assistiti).

Dalla 3^a settimana del 2000 si è osservato un decremento dell'incidenza fino alla 10^a settimana del 2000, quando l'attività dei virus influenzali è tornata a livelli di base.

Analizzando i dati per singole fasce di 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, la fascia di età 0-14 ha raggiunto il suo massimo valore nella terza settimana del 2000 con 18,7 casi di sindrome influenzale per 1000 assistiti, mentre le fasce di età 15-64 anni e oltre i 64 anni hanno raggiunto il picco nella seconda settimana del 2000 con un'incidenza rispettivamente di 14 casi e di 10,3 per 1000 assistiti.

Benché il primo isolamento virale sia stato identificato nella 48^a settimana (30 novembre 1999) da un campione biologico proveniente da Napoli, l'ondata epidemica ha avuto un picco nelle regioni del nord Italia (Piemonte e Valle D'Aosta) nella 1^a settimana del 2000 e 2-3 settimane più tardi nelle regioni del centro e del sud Italia.

Solo due regioni hanno avuto un tasso d'incidenza al culmine dell'epidemia inferiore a 10/1000 assistiti (Valle D'Aosta e Provincia autonoma di Bolzano) e una sola regione ha avuto un tasso superiore a 17/1000 (Provincia autonoma di Trento).

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 2 340 000.

Il 93% dei pazienti affetti da sindrome influenzale è risultato non vaccinato e l'andamento dei casi tra i vaccinati si è mantenuto costante per tutta la stagione.

Il monitoraggio della circolazione dei virus influenzali è stato effettuato a partire dalla 46^a settimana 1999 (15-21 novembre) e si è protratto fino alla 13^a settimana del 2000 (28 marzo - 2 aprile).

Come previsto dal piano operativo, su un totale di 441 medici sentinella partecipanti al sistema di sorveglianza epidemiologica, solo una parte di essi (118) 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.

Complessivamente, il numero dei campioni prelevati nell'intero periodo di osservazione ed inviati in ISS è stato di 279, di cui 114 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 (99%). Un solo virus, identificato in un campione inviatoci dalla Sardegna, è risultato del tipo B.

Nell'ambito del tipo A, si è registrata una quasi esclusiva circolazione del sottotipo H3N2: dei 93 virus per i quali è stato possibile procedere ad una sottotipizzazione, la quasi totalità (91) sono risultati appartenenti a questo sottotipo sierologico. Due virus di sottotipo H1N1 sono stati identificati in campioni provenienti dal Piemonte e dall'Emilia-Romagna.

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 dell'epidemia stagionale e la sua evoluzione. Inoltre per la prima volta in Italia la sorveglianza clinica è stata associata a quella virologica, per cui il dato di frequenza è stato sostenuto dall'identificazione dei virus circolanti anche nelle aree in cui non era presente un laboratorio di riferimento locale.

I dati del SEIEVA (Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta) sono stati utilizzati per valutare i tassi di incidenza e i fattori di rischio dei diversi tipi di epatiti virali nel periodo 1985-1999. Nelle Tabelle 12-14 sono riportati i tassi di incidenza per 100 000 abitanti per anno e per età registrati in tale periodo.

Epatite A. - Dopo una fase di declino dal 1985 al 1990, l'incidenza dell'epatite A è di nuovo aumentata nel 1991 mantenendo successivamente un andamento fluttuante, in relazione soprattutto a focolai epidemici nel sud del Paese, con un picco di incidenza pari a 19 per 100 000 abitanti nel 1997. Nel 1999 l'incidenza dell'epatite A risulta dimezzata rispetto all'anno precedente, raggiungendo i livelli minimi riscontrati nei precedenti periodi interepidemici. I più

*Incidenza
dell'epatite virale
acuta*

Tabella 12 - Tassi di incidenza (per 100 000 abitanti) di epatite A in Italia per anno e per classi di età

Classi di età	Anni														
	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999*
0 - 14	29	4	6	4	2	3	8	11	7	11	5	10	31	8	3
15 - 24	16	7	6	5	4	5	7	15	9	14	6	18	57	15	5
25 o più	2	3	1	1	2	2	2	2	3	2	1	3	6	4	2
Totale	10	4	2	2	2	2	4	6	5	6	3	7	19	6	3

Tabella 13 - Tassi di incidenza (per 100 000 abitanti) di epatite B in Italia per anno e per classi di età

Classi di età	Anni														
	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999*
0 - 14	6	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0,5	0,4	0,3
15 - 24	41	35	31	22	19	17	12	10	10	6	6	5	5	4	3
25 o più	7	9	8	5	5	4	4	3	4	4	3	3	4	3	3
Totale	12	12	10	7	6	5	5	4	4	3	3	3	3	3	3

Tabella 14 - Tassi di incidenza (per 100 000 abitanti) di epatite nonA, nonB in Italia per anno e per classi di età

Classi di età	Anni														
	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999*
0 - 14	2	1	0,5	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,2
15 - 24	16	10	8	9	8	6	5	4	3	3	2	2	1	1	1
25 o più	4	4	3	2	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1
Totale	5	4	3	3	3	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1

* I dati 1999 sono provvisori, in quanto potrebbero mancare alcune notifiche per ritardo nell'invio da parte delle ASL partecipanti al SEIEVA.

alti tassi di incidenza si registrano nei bambini e nei giovani adulti e nel Sud Italia. La riduzione dell'incidenza dell'epatite A negli anni '80 è stata conseguenza delle migliorate condizioni igienico-sanitarie del Paese. Essa ha contribuito a creare una coorte di individui giovani-adulti suscettibili all'infezione nei quali la malattia clinica è più frequente, spiegando così l'aumento dell'incidenza dal 1991 in poi.

Il consumo di frutti di mare crudi è il fattore di rischio di gran lunga più importante ad ogni età. Fattori di rischio frequentemente riportati sono pure il contatto con individui itterici e i viaggi verso zone a media-alta endemia di epatite A.

Epatite B. - L'incidenza dell'epatite B ha subito un forte declino passando dal 12 per 100 000 abitanti nel 1985 e 3 per 100 000 nel 1999. Questa riduzione ha interessato tutte le fasce di età ma in particolare i soggetti tra i 15 e i 24 anni, nei quali tuttavia si è registrato ogni anno il tasso d'incidenza più elevato. Il declino dell'incidenza dell'epatite B è stato più evidente prima del 1991, anno di introduzione della vaccinazione obbligatoria per i neonati e i bambini di dodici anni. La riduzione dell'incidenza dell'epatite B nel periodo considerato può essere associata a vari fattori: miglioramento delle condizioni socio-economiche del Paese, introduzione di una procedura più sensibile per lo screening delle donazioni di sangue, impatto della campagna di informazione

anti-AIDS, diffusione dell'uso di siringhe monouso e, infine, la vaccinazione anti-epatite B.

I fattori di rischio più frequentemente riportati dai soggetti con epatite acuta B sono stati nell'ordine: partner sessuali multipli, altre esposizioni parenterali (piercing, tatuaggi, agopuntura, manicure, pedicure, rasature dal barbiere, ecc), terapia odontoiatrica e uso di droghe endovena.

Epatite nonA-nonB. - Per l'epatite nonA, nonB si sono registrati i tassi d'incidenza più bassi tra i diversi tipi di epatite virale.

L'incidenza si è ridotta da 5 per 100 000 abitanti nel 1985 a 1 per 100 000 nel 1999. Tale riduzione si è osservata particolarmente nel gruppo di soggetti di età tra i 15 e i 24 anni, che tuttavia ha mostrato ogni anno il valore di incidenza più elevato. La riduzione verificatasi nel corso del periodo considerato riconosce le stesse spiegazioni di ordine socio-economico e sanitario dette per l'epatite B.

Nel periodo di tempo considerato, i rapporti sessuali con più partner, l'uso di droghe endovena, altre esposizioni parenterali e la terapia odontoiatrica sono risultati nell'ordine i fattori di rischio più frequentemente riportati da pazienti con epatite acuta nonA, nonB.

Indicazioni per la prevenzione. - I dati del SEIEVA sottolineano la necessità di implementare le misure non-immunologiche per prevenire la trasmissione dell'epatite B e nonA, nonB da cause iatrogene o da altre esposizioni parenterali. Tali misure preventive in combinazione con la vaccinazione anti-epatite B contribuiranno ulteriormente a ridurre l'incidenza delle epatiti a trasmissione parenterale.

Per la prevenzione dell'epatite A, la modifica delle abitudini alimentari e il miglioramento delle misure igieniche nella raccolta e nel commercio dei frutti di mare devono essere costantemente stimolati. La vaccinazione dei viaggiatori verso aree ad alta e media endemia e degli individui a contatto con casi acuti rappresenta un altro efficace mezzo per controllare la diffusione dell'epatite A in Italia.

Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 dicembre 1999, sono stati notificati al Centro operativo AIDS (COA) dell'Istituto 45 605 casi cumulativi di AIDS. Di questi, 35 587 (78,0%) erano di sesso maschile, 682 (1,5%) in età pediatrica (<13 anni), e 2124 (4,7%) 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 Tab. 15 riporta il numero dei nuovi casi diagnosticati e dei deceduti per anno e il relativo tasso di letalità. In totale, 31 082 pazienti (68,1%) risultano deceduti al 31 dicembre 1999. 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 riporta, oltre al numero annuale di nuovi casi corretto per ritardo di notifica, la stima dei casi cumulativi di AIDS al 31 dicembre 1999 (46 083 casi).

*Casi di AIDS
notificati
in Italia*

Tabella 15 - Distribuzione annuale dei casi di AIDS, dei casi corretti per ritardo di notifica, dei decessi e del tasso di letalità

Anno di diagnosi	Casi diagnosticati	Casi corretti per ritardo di notifica	Morti per anno di decesso	Decessi 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	964	93,6
1988	1 775	1 775	857	1 650	93,0
1989	2 482	2 482	1 397	2 300	92,7
1990	3 135	3 135	1 931	2 883	92,0
1991	3 827	3 827	2 606	3 491	91,2
1992	4 261	4 261	3 265	3 798	89,1
1993	4 815	4 815	3 640	3 955	82,1
1994	5 524	5 524	4 305	4 231	76,6
1995	5 660	5 663	4 518	3 499	61,8
1996	5 024	5 033	4 099	2 094	41,7
1997	3 330	3 347	2 054	866	26,0
1998	2 363	2 399	945	465	19,7
1999	1 677	2 090	527	221	13,2
Totale	45 605	46 083	31 082	31 082	68,1

* Il numero di decessi indica quanti dei pazienti, diagnosticati in uno specifico anno, risultano deceduti al 31 dicembre 1999

** 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 provenienza, mostrata in Tab. 16, evidenzia una tendenza nel tempo al leggero aumento delle persone viventi con AIDS.

Tabella 16 - Distribuzione annuale dei casi viventi con AIDS per regione di residenza

Regione	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Lombardia	1 851	2 407	2 792	3 245	3 815	4 108	4 146	3 845	3 874	3 984
Lazio	786	1 004	1 221	1 407	1 620	1 913	2 013	1 950	2 010	1 994
Emilia-Romagna	549	741	903	1 020	1 221	1 349	1 327	1 134	1 153	1 151
Piemonte	385	536	645	697	829	877	935	857	862	871
Campania	174	227	315	356	467	563	645	697	780	843
Toscana	379	452	529	612	728	807	805	759	751	828
Veneto	395	502	623	704	791	830	841	762	733	759
Sicilia	271	347	421	508	603	652	668	690	731	748
Liguria	323	418	491	537	636	693	729	700	709	721
Puglia	181	249	321	422	473	554	622	622	646	688
Sardegna	217	262	319	386	438	482	482	472	474	487
Marche	82	126	152	176	197	219	233	211	227	233
Calabria	55	72	87	104	129	141	163	158	163	169
Friuli-Venezia Giulia	46	59	79	94	112	119	133	129	119	131
Umbria	28	48	69	69	85	100	123	114	121	129
Abruzzo	44	52	59	78	94	114	117	116	120	128
Trentino-Alto Adige										
Prov. aut. di Trento	35	47	66	86	104	116	121	120	118	120
Prov. aut. di Bolzano	15	29	46	45	46	60	68	71	75	79
Basilicata	12	17	20	28	31	38	45	32	40	41
Valle D'Aosta	8	16	18	20	20	20	28	24	23	23
Molise	3	4	5	6	6	9	9	8	10	10
Estero	77	102	106	144	185	197	193	215	253	290
Ignota	16	111	196	289	286	310	331	322	325	316
Totale	5 932	7 828	9 483	11 033	12 916	14 271	14 777	14 008	14 317	14 743

Nel periodo dal 1° gennaio 1999 al 31 dicembre 1999 sono pervenute al Registro malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate 193 segnalazioni di casi con sospetto clinico di MCJ 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 193 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.
- Quattordici 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 incidenza e mortalità relativi all'anno 1999.

L'attività svolta nel corso dell'anno è stata ampiamente caratterizzata dalla componente internazionale, con trattazione di temi di ricerca su patologie emergenti e su valutazione di strategie di controllo delle malattie parassitarie in vari contesti epidemiologici.

Nell'ambito dell'attività istituzionale che riguarda la conferma della diagnosi emoscopica dei casi di malaria notificati in Italia, sono stati effettuati 1006 controlli di diagnosi su striscio di sangue o goccia spessa e di questi 973 sono risultati positivi (812 per *Plasmodium falciparum*, 99 per *Plasmodium vivax*, 29 per *Plasmodium ovale*, 29 per *Plasmodium malariae* e 4 per infezioni miste).

La sorveglianza stagionale dell'anofelismo è continuata allo scopo di definire i limiti inferiore e superiore dell'area di distribuzione di *Anopheles labranchiae* in Italia centrale. E' anche stata valutata la potenzialità di detta specie come vettore di malaria nel bacino del Mediterraneo. I risultati dello studio indicano come possibile il verificarsi di casi sporadici di malaria autoctona, principalmente da *Plasmodium vivax*, in aree dove *Anopheles labranchiae* raggiunge densità elevate.

Sono stati esaminati i diversi fattori che possono determinare l'incidenza della malaria nei viaggiatori italiani che si recano in zone di endemia. Nonostante il flusso di viaggiatori dall'Italia verso i continenti africano ed asiatico sia raddoppiato nell'arco dell'ultimo decennio, l'incidenza della malaria nei viaggiatori italiani nello stesso periodo è rimasta praticamente invariata. L'incidenza più elevata è riscontrabile tra coloro che visitano il continente africano (valore medio del decennio 1,5/1000), mentre valori circa 15 e 40 volte più bassi sono riportati rispettivamente per Asia (0,1/1000) e centro-sud America (0,04/1000). L'analisi ha mostrato inoltre una grande variabilità del rischio malarico in paesi diversi dello stesso continente.

Sono state effettuate le diagnosi di leishmaniosi con metodi sierologici e parassitologici. E' proseguita la valutazione comparativa con le tecniche parassitologiche ed immunologiche della diagnosi molecolare di leishmaniosi cutanea e viscerale umana mediante PCR utilizzando diversi campioni biotici

(midollo osseo, sangue periferico, biopsia cutanea, impronta d'organo e preparato colorato) e diversi protocolli di estrazione di DNA. I risultati diagnostici così ottimizzati hanno permesso di applicare tale tecnologia con successo sia su pazienti HIV negativi che HIV positivi mostrando una sensibilità rispettivamente del 92% e 82%. In particolare, la tecnica risulta predittiva nei casi di leishmaniosi viscerale e cutanea sottoposti a terapia e in quelli di leishmaniosi cutanea con sospetto clinico ma che mostrano difficoltà di diagnosi parassitologica classica. Inoltre, nei casi di leishmaniosi da importazione, essa permette un'immediata diagnosi genere- e/o specie-specifica.

Poiché *Phlebotomus perniciosus*, il principale vettore di leishmaniosi in Italia, a causa del suo grado di antropofilia è spesso associato ad ambienti domestici e peri-domestici, è ipotizzabile un suo controllo basato anche sull'uso di insetticidi. Per il controllo dei flebotomi in ambienti domestici, vengono utilizzati insetticidi biodegradabili quali i piretroidi sintetici. Tuttavia, popolazioni di vettori possono diventare resistenti anche in seguito a un loro impiego in agricoltura. In particolare, per *Phlebotomus perniciosus* non si hanno dati sui livelli di sensibilità/resistenza ai più comuni insetticidi. Come pre-requisito per una campagna di lotta chimica verso questo vettore, quindi, è stata valutata la "baseline" di sensibilità verso 3 insetticidi.

Nel corso dell'anno sono state condotte e certificate 103 diagnosi di terzo livello (molecolare e parassitologica) per casi d'infezione da toxoplasmosi congenita per i quali i nostri test hanno rivelato il 20% e il 10% di positività rispettivamente in PCR e in cultura. Tutte queste diagnosi sono state confortate da consulto specialistico di tipo parassitologico sia come interpretazione del quadro diagnostico definitivo che in termini di prevenzione e cura, con lo scopo di ottenere, come già negli anni precedenti, una riduzione degli aborti terapeutici e un maggior numero di casi portati a guarigione. Sempre nell'ambito degli interventi di carattere preventivo, uno studio multidisciplinare è stato condotto in collaborazione con il Dipartimento materno-infantile dell'azienda USL RM C, in una scuola media inferiore di Roma sulla classe di età 10-14 anni, atto a mettere in correlazione la sieroprevalenza con i fattori di rischio per la toxoplasmosi. I risultati ottenuti su un totale di 135 sieri-bambino ha permesso di dimostrare: 1) la riproducibilità dei risultati dei test sierologici (IgG, IgM, IgA) usando il sangue capillare adsorbito su carta da filtro e 2) che il valore di sieroprevalenza osservato (41%) non si discosta da quello già acquisito, con altri contributi, a livello di una popolazione più ampia, con diverse classi d'età. Sempre in questo contesto ma in collaborazione con il Dipartimento di prevenzione, Servizio veterinario, Azienda USL RM C, è stata anche analizzata sierologicamente per toxoplasmosi una colonia felina stanziale (positività riscontrata 50%). Durante questo studio è stata condotta un'opera di educazione sanitaria rivolta al personale docente e agli scolari stessi.

E' proseguita l'attività diagnostica sull'amebiasi mediante applicazione di metodi parassitologici, immunologici e molecolari utilizzando come tecnica quella messa a punto sul gene codificante per l'emolisina. Successivamente è iniziata una ricerca di base tesa allo studio dell'espressione dell'emolisina in parassiti appartenenti rispettivamente alle specie *Entamoeba histolytica*, patogena, ed *Entamoeba dispar*, non patogena. Sono state utilizzate tecniche di RT-PCR e

sequenziamento al fine di identificare l'espressione dell'emolisina. Risultati preliminari suggeriscono una diversa espressione del mRNA nelle due diverse specie.

E' proseguita l'attività diagnostica sulla giardiasi mediante applicazione di metodi parassitologici e immunologici. L'analisi è stata richiesta sia per indagini epidemiologiche che per diagnosi su singoli pazienti.

Per ciò che riguarda la trichinellosi, è stata individuata la presenza di *Trichinella pseudospiralis* in Italia. Sono state studiate epidemie di trichinellosi umana in Italia e all'estero e sono stati individuati i paesi di origine delle carni infette.

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 1999 sono pervenute all'Istituto 239 schede di sorveglianza relative ad altrettanti casi di legionellosi, di cui 181 confermati e 58 presunti. Inoltre 37 casi (15,5%) hanno avuto la conferma della diagnosi da parte del Laboratorio di batteriologia e micologia medica dell'ISS a seguito dell'invio di campioni clinici o di ceppi di *Legionella* isolati.

Oltre il 60% dei casi è stato notificato da 2 sole regioni (Lombardia e Piemonte), il rimanente 40% è stato notificato da 12 regioni; 6 regioni non hanno notificato alcun caso di legionellosi (Tab. 17).

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 55 anni, con un range compreso tra 20 giorni e 94 anni. Il 73% dei casi di legionellosi è di sesso maschile e quindi il rapporto maschi/femmine è 2,7:1.

Per ogni caso viene anche registrata l'occupazione (Fig. 6), 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

*Sorveglianza
della legionellosi*

Tabella 17 - Casi di legionellosi notificati per regione nel 1999

Regione	n. di casi	%
Campania	2	0,8
Emilia-Romagna	18	7,5
Friuli-Venezia Giulia	1	0,4
Lazio	16	6,7
Liguria	11	4,6
Lombardia	86	36,0
Marche	3	1,3
Piemonte	66	27,6
Provincia Autonoma di Bolzano	2	0,8
Provincia Autonoma di Trento	7	2,9
Puglia	2	0,8
Sardegna	1	0,4
Sicilia	1	0,4
Toscana	12	5,0
Veneto	11	4,6
Totale	239	100,0

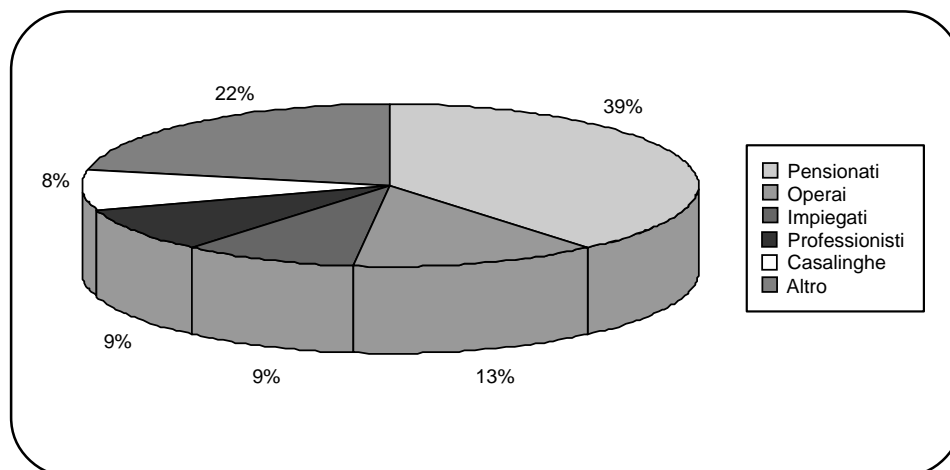


Figura 6 - Distribuzione dei casi di legionellosi per occupazione

quella dei pensionati (39%), seguita da: operai (13%), impiegati (9%), professionisti (9%), casalinghe (8%), altre categorie di lavoratori (22%).

Il 50% dei casi si è verificato nel periodo tra giugno e ottobre (estate e inizio dell'autunno) con un picco nel mese di luglio (37 casi), associabile alla temperatura ambientale più favorevole alla sopravvivenza e riproduzione di *Legionella*, a viaggi e a maggiore frequenza di esposizione ad aerosol da impianti di condizionamento.

La fonte di informazioni su 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 1999 sono stati notificati 25 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 43, di cui 29 avevano soggiornato in albergo, 1 in campeggio, 7 in case private e i rimanenti in altre strutture.

Nel 1999 i casi di legionellosi costituiscono il 120% in più rispetto all'anno precedente, in cui ne erano stati notificati 112. Tale incremento è attribuibile al miglioramento sia della diagnosi che della sorveglianza. In particolare, l'introduzione della ricerca dell'antigene urinario di legionella ha reso più sensibile la diagnosi. Tuttavia si ritiene che la frequenza della malattia sia ancora largamente sottostimata ed è fondamentale raccomandare che i saggi diagnostici per le infezioni da legionella vengano richiesti di routine, al fine di identificare l'agente eziologico, sia nelle polmoniti nosocomiali che in quelle acquisite in comunità. Solo in questo modo, infatti, si potrà assicurare una terapia appropriata e un riconoscimento

tempestivo di eventuali focolai epidemici; sarà inoltre possibile avere un quadro realistico dell'incidenza della malattia nel Paese.

Negli ultimi anni, si sono moltiplicate in tutto il mondo le segnalazioni di un crescente aumento dei livelli di antibiotico-resistenza. In Italia, nonostante siano stati condotti numerosi studi multicentrici su specifici patogeni e siano stati avviati sistemi di sorveglianza su laboratori sentinella, mancava un sistema di sorveglianza nazionale a carattere istituzionale, che consentisse la rilevazione di dati rappresentativi del fenomeno nel Paese e che gettasse le basi per un osservatorio nazionale stabile e via via sempre più rappresentativo.

In tale quadro, si inserisce la partecipazione del nostro Paese al progetto EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), progetto finanziato dall'Unione europea, che si propone la creazione di una rete europea di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza, consentendo la rilevazione di dati comparabili in tutti i paesi membri.

Popolazione in studio. - Al fine di garantire una sufficiente rappresentatività dell'indagine, sono stati invitati a partecipare al progetto EARSS più di 100 laboratori selezionati sulla base della loro precedente partecipazione ad altre reti di sorveglianza (Progetto *MyMic*, promosso dall'Istituto di microbiologia dell'Università di Verona, e Programma di sorveglianza delle meningiti batteriche, coordinato dal Laboratorio di batteriologia e micologia medica dell'Istituto superiore di sanità). Per le regioni ancora poco rappresentate nei due sistemi di sorveglianza prima citati, sono stati individuati ulteriori laboratori con la collaborazione dell'Associazione microbiologi clinici italiani (AMCLI).

Complessivamente, nel nostro Paese hanno aderito allo studio 64 laboratori ospedalieri (corrispondenti a 70 ospedali) distribuiti in modo relativamente omogeneo sul territorio nazionale, anche se le regioni del Sud sono ancora non sufficientemente coperte. Al momento dell'adesione è stato riempito dai laboratori un questionario conoscitivo, definito a livello europeo, contenente informazioni generali sul laboratorio e sugli ospedali serviti, sui metodi di identificazione per i due patogeni di interesse e informazioni in merito ai metodi di routine impiegati per l'esecuzione dei saggi di antibiotico-resistenza.

Il 24% degli ospedali che hanno aderito allo studio sono policlinici universitari, la mediana della popolazione servita è pari a 225 000 abitanti, il numero mediano di posti letto degli ospedali afferenti è pari a 700 (range interquartile 532-971), la mediana dei posti letto di terapia intensiva è pari a 25 (range interquartile 13-32). L'87% degli ospedali partecipanti ha un servizio di emodialisi, il 34% un centro trapianti, l'83% la specialità di oncologia, il 31% cardiocirurgia, il 70% chirurgia vascolare, il 69% malattie infettive.

Rilevazione dei dati. - In Italia, la rilevazione è iniziata il 1° aprile del 1999 e si concluderà a metà di aprile 2000 (la sorveglianza riprenderà nell'autunno 2000, passando però alla rilevazione e trasmissione dei dati su supporto elettronico).

Nel primo anno di osservazione, in accordo al protocollo europeo, è stata monitorata la resistenza alla meticillina di *Staphylococcus aureus* e la resistenza alla penicillina in ceppi di *Streptococcus pneumoniae* limitatamente alle infezioni invasive (isolamenti da sangue per *S. aureus* e da sangue e liquor per *S. pneumo-*

*Il progetto EARSS
in Italia*

niae). Per ciascun paziente è stato considerato solo il primo isolamento; ciò è stato realizzato sia chiedendo ai laboratori di inviare i dati richiesti solo per il primo isolamento, che controllando a posteriori la presenza di eventuali doppioni (sulla base del codice del paziente e/o il numero della cartella clinica e la data di nascita).

Per ciascun paziente sono stati rilevati dati demografici di base (data di nascita, sesso, data di ricovero in ospedale), dati clinici (patologia di base) e dati di laboratorio (materiale, microrganismo isolato, risultato dei saggi di sensibilità). Le schede sono state trasmesse in formato cartaceo; per l'input dei dati a livello centrale è stato utilizzato il programma WHONET, un software messo a punto dalla WHO proprio per la registrazione e il monitoraggio dei dati di antibiotico-resistenza.

Allo scopo di migliorare la qualità e la confrontabilità dei risultati di laboratorio nei diversi centri, laddove il questionario conoscitivo aveva messo in evidenza problemi nell'esecuzione dei saggi di sensibilità agli antibiotici per i due microrganismi traccianti, sono stati messi a punto e inviati protocolli sulle modalità consigliate di esecuzione dei saggi di resistenza agli antibiotici di interesse, nonché gli aggiornamenti sui criteri interpretativi degli aloni di inibizione e dei valori di MIC (microbiol inhibitory concentration) emessi dagli organi di riferimento (National Committee for Clinical Laboratory Standards).

L'analisi dei questionari conoscitivi e la messa a punto di protocolli, mirati a correggere i problemi identificati, ha rappresentato una prima promozione della qualità dell'operato dei laboratori partecipanti, qualità che verrà ulteriormente favorita attraverso un programma esterno di controllo di qualità, organizzato a livello europeo, pianificato per settembre 2000 e a cui partecipano quasi tutti i laboratori inclusi nella rete (61/64).

Raccolta dei ceppi a livello centrale. - Per effettuare, laddove necessario, i saggi di conferma della resistenza antibiotica e per verificare la confrontabilità dei risultati ottenuti dai singoli laboratori, alcuni ceppi sono stati inviati a livello centrale all'Istituto. In particolare, sono stati collezionati: a) tutti i ceppi di *Streptococcus pneumoniae* isolati da sangue e liquor (sia sensibili che resistenti alla oxacillina, secondo il test di diffusione su disco); b) tutti i ceppi di *Staphylococcus aureus*, isolati da emocolture, risultati resistenti alla oxacillina; c) il 20% dei ceppi di *S. aureus*, isolati da emocolture, risultati sensibili alla oxacillina. I ceppi di *S. pneumoniae* sono stati sottoposti a saggi di conferma a livello centrale presso il Laboratorio di batteriologia e micologia medica dell'Istituto; quelli di *S. aureus* presso l'Istituto di microbiologia dell'Università di Verona.

Risultati. - Dei 64 laboratori aderenti all'iniziativa, 3 non hanno inviato dati. I risultati si riferiscono quindi a 61 laboratori, che hanno eseguito complessivamente 1701 isolamenti di *Staphylococcus aureus* 366 isolamenti di *Streptococcus pneumoniae*. In media ogni centro ha collezionato 27 ceppi di *S. aureus* (mediana 50, range 2-128) e 6 ceppi di *S. pneumoniae* (mediana 11, range 1-35).

Più della metà dei ceppi di *S. aureus* e *S. pneumoniae* isolati (rispettivamente il 60,7% e il 66,7%) provengono dalle regioni del Nord; il Centro contribuisce rispettivamente con il 33,3% e il 23,3% dei ceppi; il Sud con il 6,0% e il 10,1%.

Il 94% dei pazienti, sia nel caso di *S. aureus* che di *S. pneumoniae*, risultava ricoverato al momento dell'isolamento. Circa un quarto dei ceppi di *S. aureus* isolati derivano da pazienti ricoverati in reparti di medicina generale (25,8%), il 15,2% da pazienti ricoverati in terapia intensiva, il 10,9% da pazienti ricoverati in chirurgia generale, mentre il contributo dei Reparti di malattie infettive è meno importante (solo il 5,8%). I ceppi di *S. pneumoniae* derivano principalmente dai Reparti di malattie infettive e di medicina generale (rispettivamente il 26,2% e 26,5%); il 9,6% dei pazienti era ricoverato in pediatria. Nel caso di *S. aureus* il 38% dei pazienti era ricoverato in reparti specialistici medici o chirurgici (ad esempio, nefrologia, neurologia, chirurgia toracica, ecc); nel caso di *S. pneumoniae* il 23%.

L'età media dei pazienti con una infezione invasiva da *S. aureus* è risultata essere pari a 60,1 anni (mediana 64, range <1 anno-100 anni); quella dei pazienti con una infezione da *S. pneumoniae* a 49,6 anni (mediana 57 anni, range <1 anno-100 anni). Una infezione da *S. pneumoniae* è stata riscontrata in 44 soggetti sotto i 15 anni (12,0% di tutti le infezioni sostenute da questo microrganismo). Il 61,5% e il 56,3% rispettivamente dei pazienti con infezione da *S. aureus* e *S. pneumoniae* era di sesso maschile. Nel caso di *S. aureus* tutti gli isolamenti erano da sangue (come da protocollo), mentre nel caso di *S. pneumoniae* 261 erano da sangue (71,3%), 96 da liquor (26,2%), 9 di provenienza non segnalata (2,5%).

I dati sulla resistenza riportati di seguito si riferiscono a quanto segnalato dai laboratori partecipanti: l'analisi dei dati relativi ai test di conferma da parte dei laboratori centrali di riferimento è, infatti, ancora in corso e i risultati verranno discussi nel corso del Workshop EARSS del 24 ottobre 2000.

In 712 pazienti (41,9%), su 1701 con una infezione da *S. aureus*, è stato isolato un ceppo resistente alla meticillina; la resistenza è pari a 42,1% se si escludono 9 pazienti per i quali i laboratori non avevano riportato sulla scheda il risultato del saggio di sensibilità. La frequenza di resistenza è 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 calcolata solo su 324 pazienti: sono stati, cioè, esclusi 42 pazienti per quali il saggio di sensibilità era stato eseguito con tecniche non raccomandate (penicillina con disco oppure oxacillina con MIC). La resistenza globale è risultata essere pari a 11,4% (37/324). 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; $p < 0,01$).

Da una prima analisi dei dati a disposizione appare evidente che la resistenza alla meticillina per *S. aureus* in Italia abbia raggiunto livelli allarmanti, assestandosi intorno al 40%. Tale dato è confermato anche dal confronto con gli altri paesi europei: secondo le analisi dell'EARSS, il nostro Paese presenta valori molto elevati di meticillino-resistenza, superati solo da Portogallo e Grecia. Per quanto concerne la resistenza alla penicillina in *S. pneumoniae*, al contrario, il nostro Paese si colloca ad un livello di resistenza intermedia rispetto agli altri paesi europei.

L'analisi dei dati proseguirà con la verifica di eventuali differenze tra i risultati dei saggi di sensibilità riportati localmente e quelli ottenuti a livello centrale dai laboratori di riferimento; saranno poi messe in evidenza eventuali differenze a livello regionale o locale, o differenze per caratteristiche degli ospedali o della popolazione studiata nella frequenza di antibiotico-resistenza. L'obiettivo sarà quello di ottenere una stima il più possibile attendibile dei livelli di resistenza circolanti nel nostro Paese e individuare gli interventi prioritari da mettere in atto al fine di contenere e prevenire un peggioramento del fenomeno.

*Sorveglianza
dell'ipotiroidismo
congenito*

Tra le attività di sorveglianza coordinate dall'Istituto vi è quella rivolta all'ipotiroidismo congenito (IC), una patologia che se non trattata entro il primo mese di vita determina un grave ed irreversibile deficit neurointellettivo. L'introduzione dei programmi di screening neonatale di massa nei paesi ad elevato standard sanitario ha reso possibile la diagnosi e il trattamento precoce dell'IC, garantendo ai bambini affetti da IC capacità cognitive normali. In Italia attualmente operano 26 centri di screening regionali e/o interregionali che coprono tutto il territorio nazionale (Fig. 7). La cura e il follow-up dei bambini con IC è affidata in gran parte a centri territoriali di riferimento che operano in stretta collaborazione con i centri di screening.

L'attività di sorveglianza per l'IC è resa possibile grazie all'elaborazione dei dati contenuti nel Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC). Questo rappresenta una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione dei dati relativi ai bambini con IC identificati mediante screening neonatale nel



Figura 7 - Centri di screening (26) attivi sul territorio nazionale

nostro Paese. Le informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei vengono raccolte mediante l'impiego di schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening (scheda A); l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita (scheda B); l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite (scheda C); i dati relativi al follow-up ad 1 anno di vita (scheda D) e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 2-3 anni di vita (scheda E). I centri di screening sono responsabili della circolazione delle schede, della loro accurata compilazione e del loro invio al RNIC presso l'ISS (Fig. 8) ove si provvede alla elaborazione dei dati e al ritorno dell'informazione a tutti i partecipanti. Questa si realizza attraverso l'organizzazione di convegni annuali per la discussione dei dati, la pubblicazione su riviste scientifiche e attraverso il continuo aggiornamento del sito web dedicato al RNIC.

Il RNIC è attivo dal 1987 e ad oggi vede arruolati oltre 2000 bambini con IC dovuto prevalentemente a disgenesia tiroidea (ectopia 47%, agenesia 32%) e, in una quota minore, ad alterazioni funzionali della ghiandola tiroidea (ghiandola in sede 21%). L'incidenza media nazionale dell'IC è stata stimata essere 1 caso su 3120 nati vivi, con un rapporto femminile su maschi (F/M) di circa 2/1. Tuttavia, dall'elaborazione dei dati disaggregati per regione (Tab. 18), è stato possibile rilevare come l'incidenza di tale patologia riveli una distribuzione sul territorio nazionale piuttosto eterogenea con un picco d'incidenza in Molise (1:2218) ed un minimo in Trentino-Alto Adige (1:5020).

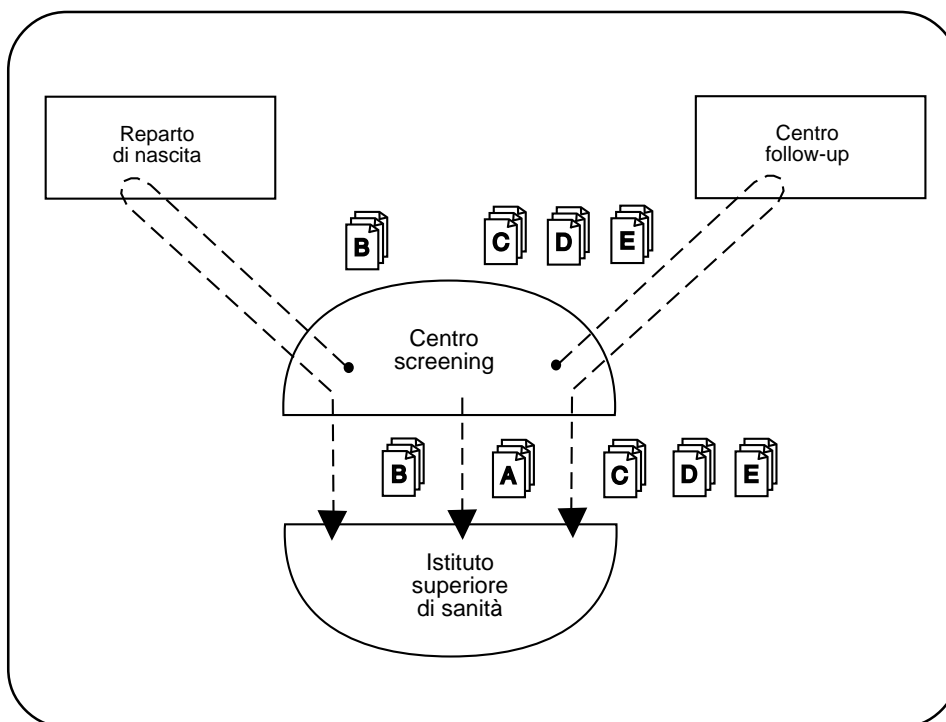


Figura 8 - Flusso delle schede informatizzate

Tabella 18 - Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC). Dati regionali 1987-1998

Regione	n. casi IC	Rapporto F/M	Incidenza
Abruzzo	54	2,0	1:2 251
Basilicata	20	2,0	1:2 836
Calabria	88	1,4	1:2 617
Campania	292	1,8	1:2 843
Emilia-Romagna	117	1,6	1:2 913
Friuli-Venezia Giulia	25	2,1	1:3 908
Lazio	191	1,8	1:2 908
Liguria	46	1,9	1:2 935
Lombardia	235	2,1	1:3 527
Marche	60	1,4	1:2 427
Molise	10	2,3	1:2 218
Piemonte	110	1,4	1:3 587
Puglia	125	2,0	1:4 350
Sardegna	47	1,9	1:3 791
Sicilia	196	1,8	1:2 623
Toscana	115	1,7	1:2 563
Trentino-Alto Adige	23	1,9	1:5 020
Umbria	27	5,7	1:2 923
Valle D'Aosta	4	0,3	1:3 322
Veneto	166	1,6	1:2 959

L'attività di sorveglianza dell'IC, realizzata attraverso l'elaborazione dei dati contenuti nel RNIC, ha contribuito in maniera determinante alla riduzione, nel corso di questi anni, dell'età di inizio della terapia sostitutiva nei bambini ipotiroidei con conseguente e indiscusso miglioramento della prognosi mentale. Le curve riportate nella Fig. 9 (relativa agli intervalli 1987-1990, 1991-1995, 1996-1998) indicano le distribuzioni cumulative percentuali dei bambini con

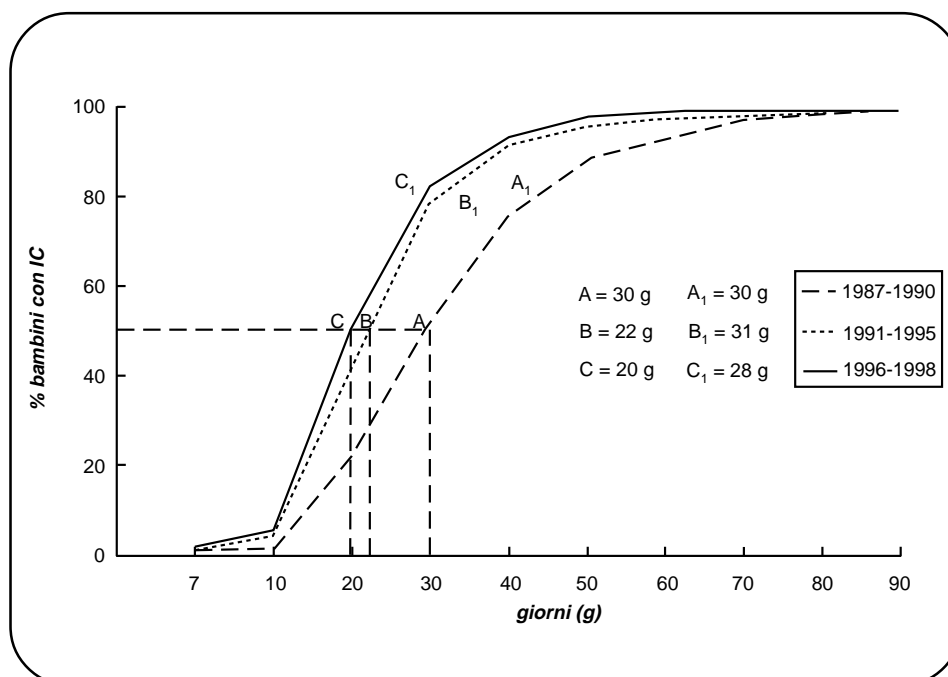


Figura 9 - Riduzione dell'età di inizio della terapia sostitutiva dall'attivazione dell'RNIC al 1998

IC in funzione dell'età di inizio della terapia. La maggior pendenza della curva relativa agli ultimi anni di attività del Registro (1996-1998), rispetto alla curva relativa al periodo iniziale, sta ad indicare la significativa riduzione dei tempi di istituzione della terapia sostitutiva. Attualmente il 50% dei bambini (punto C) inizia la terapia con L-tiroxina entro la 20ª giornata di vita, con una riduzione di 10 giorni rispetto al periodo iniziale (punto A).

L'attività di sorveglianza per l'IC supporta attualmente un'intensa attività di ricerca grazie alla qualità e alla quantità delle informazioni contenute nel Registro. I dati del RNIC, infatti, sono alla base di studi collaborativi e multicentrici mirati all'approfondimento delle conoscenze relative all'eziopatogenesi dell'IC.

Con l'adozione della risoluzione WHA (World Health Assembly) 41.28 del maggio 1988, la WHO ha incluso nel suo Expanded Program on Immunization (EPI) l'obiettivo dell'eradicazione mondiale della poliomielite per i primi anni del terzo millennio. Tale progetto, cui anche l'Italia aderisce, poggia su 3 requisiti fondamentali: l'aumento dei livelli di immunizzazione preventiva tramite vaccinazione, il miglioramento della sorveglianza dei casi di paralisi flaccida acuta (AFP) e la sorveglianza dei poliovirus selvaggi nell'ambiente.

E' in particolare la sorveglianza delle paralisi flaccide il sistema considerato più affidabile dalla WHO per l'accertamento della avvenuta eradicazione: si potrà affermare l'esistenza delle condizioni di eradicazione mondiale quando in ogni paese il sistema di sorveglianza attivo riporterà, a cadenza mensile e per diversi anni, 0 casi di paralisi flaccida sostenuti da virus poliomielitici di tipo selvaggio. Sotto la definizione sintomatica (AFP) sono comprese: la poliomielite paralitica, la sindrome di Guillain-Barrè, la mielite trasversa, la poliradiculoneurite, la neurite traumatica e quella neoplastica.

La sorveglianza e lo studio dei casi sospetti di poliomielite, la valutazione delle coperture vaccinali e la verifica periodica dello stato immunitario della popolazione costituiscono necessità imprescindibili per valutare lo stato della poliomielite in Italia. In particolare, la sorveglianza rappresenta l'unico mezzo in grado di garantire l'individuazione immediata di possibili focolai nel territorio.

Il Ministero della sanità e l'Istituto superiore di sanità hanno la responsabilità della sorveglianza della poliomielite nel nostro Paese. In tale contesto, il Reparto infezioni da enterovirus e virus enteritogeni del Laboratorio di virologia è stato designato nel 1991 "WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Poliomyelitis".

L'ISS ha avviato nel 1996 un progetto pilota di sorveglianza delle AFP basato su quattro regioni italiane, che è stato dal 1997 esteso a livello nazionale attraverso l'attivazione di centri di riferimento regionali o interregionali con cui sono state standardizzate le procedure epidemiologiche e quelle per le indagini virologiche.

Lo studio pilota di sorveglianza ha permesso di sperimentare la capacità dei Centri di referenza (istituti di igiene universitari) delle prime quattro regioni (Campania, Umbria, Emilia-Romagna e Piemonte) di svolgere un ruolo attivo nella ricerca dei casi di AFP presso le strutture ospedaliere dove con più

*Sorveglianza
delle paralisi
flaccide*

probabilità questi casi afferiscono (ospedali o reparti di pediatria, neurologia, malattie infettive). La ricerca attiva viene effettuata attraverso il contatto telefonico con gli ospedali, mediamente ogni 15 giorni, per monitorare gli eventuali ricoveri per paralisi flaccida acuta. Nell'ambito dei sistemi viene curata la raccolta dei dati epidemiologici e il corretto prelievo dei campioni clinici. I centri di referenza dotati di un proprio Laboratorio di virologia (6 dei 20 oggi collaboranti) effettuano le indagini preliminari sui campioni clinici (isolamento e tipizzazione) e inviano gli isolati virali al Laboratorio di virologia dell'ISS per la caratterizzazione intratipica dei poliovirus. I centri di referenza che svolgono soltanto un ruolo di ricerca dei casi di AFP spediscono i suddetti campioni direttamente all'ISS. L'Istituto, quale Centro di riferimento internazionale, effettua le indagini virologiche, cura l'invio dei risultati virologici ottenuti e dei dati epidemiologici alla WHO. Sui campioni biologici pervenuti vengono effettuate le seguenti analisi di laboratorio: determinazione degli anticorpi anti-poliovirus sui campioni di siero; isolamento virale in colture cellulari; tipizzazione degli isolati tramite sieri iperimmuni; caratterizzazione tramite anticorpi monoclonali capaci di discriminare tra ceppi selvaggi e vaccinali; sequenziamento virale genomico diretto dopo amplificazione del c-DNA con la metodica della "Polymerase Chain Reaction" (PCR) (ciò permette l'immediato accertamento della presenza di enterovirus o poliovirus nel materiale in esame e, in quest'ultimo caso, l'immediata tipizzazione e caratterizzazione dei poliovirus in ceppi selvaggi e vaccino-derivati, e l'identificazione dei ceppi vaccinali retromutati).

E' stato messo a punto un software per la gestione e l'analisi computerizzata delle notifiche di AFP secondo le indicazioni della WHO. E' stata valutata l'incidenza notificata di AFP per regione e quella complessiva.

Situazione della poliomielite in Italia. - Dal 1981 ad oggi sono stati notificati in Italia 19 casi di poliomielite (16 autoctoni e 3 importati), le cui relative indagini di laboratorio sono state effettuate dall'Istituto. Dai tre casi importati, bambini che hanno contratto la malattia nei paesi di origine e che sono solo successivamente venuti in Italia, sono stati isolati poliovirus selvaggi di sierotipo 1 e 3 (un caso nel 1982 dalla Libia, un caso nel 1984 dall'Iran, ed uno nel 1988 dall'India). I casi autoctoni di poliomielite (12 casi in riceventi il vaccino e due contatti non vaccinati) sono stati per la maggior parte causati da poliovirus "Sabin-like" retromutati di sierotipo 2 e 3, come rientra nel trend dei paesi industrializzati utilizzando l'Oral Polio Vaccine (OPV) come vaccino dell'obbligo. Gli ultimi due casi di poliomielite da virus selvaggio indigeno si sono verificati in Campania nel 1982. Come altri paesi dell'Europa occidentale, l'Italia è quindi verosimilmente libera da polio dal 1983.

Risultati del programma di sorveglianza. - Nel 1997 sono stati segnalati 2 casi di paralisi poliomielitica associata ad assunzione del vaccino, 19 casi di AFP in cui è stata diagnosticata la sindrome di Guillain-Barrè ed altri 36 casi di AFP ascrivibili ad altre patologie. Non sono stati riscontrati casi di infezione da poliovirus selvaggio. Rispetto ad una incidenza attesa di casi di AFP nella popolazione tra 0-15 anni di 1: 100 000, l'incidenza osservata nel 1997 è stata di 0,6: 100 000.

Nel 1997 sono stati segnalati 55 casi di AFP in soggetti di età inferiore a 15 anni; 27 erano maschi e 28 femmine. I 55 casi sono stati così diagnosticati: 20 Guillain-Barrè, 9 poliradiculoneuriti, 1 mielite trasversa, 3 encefalomieliti, 6

paraparesi flaccide, 13 AFP "non ulteriormente caratterizzata" e 3 casi di paralisi poliomiolitica associata ad assunzione del vaccino OPV. Rispetto ad una incidenza attesa dei casi di non polio AFP nelle popolazioni tra 0-14 anni di 1:100 000, l'incidenza osservata nel 1997 è stata di 0,6:100 000. Sono pervenuti campioni di feci nel 64% dei soggetti.

Nel 1998, sono stati segnalati 59 casi di AFP in soggetti di età inferiore a 15 anni, 28 maschi e 31 femmine. I 59 casi sono stati così diagnosticati: 30 Guillain-Barrè, 10 poliradiculoneuriti, 1 mielite trasversa, 2 encefalomieliti, 1 paraparesi flaccida, 13 AFP "non ulteriormente caratterizzate" e 2 casi di paralisi poliomiolitica associata ad assunzione del vaccino OPV. L'incidenza di non-polio AFP è stata di 0,67:100 000. I campioni di feci, indispensabili per gli accertamenti virologici, sono stati prelevati nel 93% dei casi notificati.

Questi risultati hanno permesso di preparare la documentazione per la certificazione dell'eradicazione della poliomielite da virus selvaggio nel nostro Paese inviata dal Ministero della sanità alla WHO Europa, e discussa nel convegno di Budapest del 3-6 maggio 1999.

Nel 1999 si è verificato un ulteriore caso di paralisi vaccino-associata, prima dell'adozione della schedula vaccinale mista IPV/OPV. Sono stati inoltre segnalati 45 casi di AFP non polio con un'incidenza pari a 0,51 su 100 000, sui quali sono state effettuate tutte le indagini virologiche.

Nonostante i risultati della sorveglianza delle paralisi flaccide acute del 1997-1999 siano stati complessivamente buoni, la sorveglianza va migliorata e mantenuta fino a quando la certificazione dell'eradicazione del poliovirus selvaggio e della poliomielite a livello mondiale non sarà raggiunta.

I livelli di immunizzazione in Italia sono molto alti (più del 95%), come hanno dimostrato diverse indagini siero-epidemiologiche. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato la presenza di sacche di suscettibili nella popolazione, correlate a mancata o ritardata vaccinazione a causa di condizioni sociali di povertà, deficienze dell'assistenza sanitaria, ecc. Queste osservazioni, in aggiunta ai rischi di reintroduzione di virus selvaggi collegati agli eventi politici e ai flussi migratori dai paesi limitrofi, suggeriscono la necessità di mantenere e intensificare la sorveglianza della poliomielite e di altre malattie infettive in Italia.

Nel gennaio 1999, in Belgio, del fluido dielettrico contenente policlorobifenili (PCB) sensibilmente contaminati da dibenzodiossine (PCDD) e dibenzofurani (PCDF) clorurati veniva accidentalmente mescolato a un grosso quantitativo di grasso riciclato destinato all'industria mangimistica. Il successivo impiego di mangime inquinato in attività zootecniche portò alla produzione di un elevato quantitativo di alimenti con livelli di contaminazione eventualmente incompatibili con l'alimentazione umana. In particolare, alcune partite di mangime risultarono così tossiche da determinare un'elevata moria del pollame allevato in Belgio.

Ritardi nell'identificazione degli agenti tossici predetti nonché nella definizione di appropriate misure per circoscrivere prontamente la diffusione degli alimenti contaminati al di fuori del Belgio sono stati all'origine dell'emergenza alimentare del 1999. Dalla fine di maggio, questa ha interessato, insieme all'Italia, numerosi altri paesi europei.

*PCB, PCDD e
PCDF:
emergenza
alimentare 1999*

A causa della rilevante quantità di prodotto alimentare (soprattutto carni suine) e di mangime e/o suoi costituenti importati dal Belgio, l'Italia recepì l'allerta comunitario con massima tempestività. Già nei primi giorni di giugno 1999 il Ministro della sanità aveva istituito un'Unità di crisi per predisporre gli interventi a decorrenza immediata: tra questi, l'attuazione di un piano di accertamenti analitici ("piano conoscitivo") sulle partite di alimenti già sotto sequestro e quelle che sarebbero state sequestrate nelle settimane seguenti. A causa del gran numero di partite individuate, il Ministero autorizzava peraltro procedure di autocertificazione al fine d'agevolare gli eventuali dissequestri e contestualmente diminuire il carico dei rilevamenti analitici, delicati e complessi, sui laboratori pubblici.

L'Istituto è stato attivamente presente sia nella fase di massima urgenza, identificabile con il periodo giugno-settembre 1999, sia nei mesi successivi, sostanzialmente fino alla risoluzione a livello comunitario dei provvedimenti d'emergenza (novembre 1999). Con i propri esperti esso:

- ha partecipato a innumerevoli riunioni dell'Unità di crisi e dei gruppi tecnici strategici per la definizione degli interventi e dei criteri di gestione della crisi;
- ha eseguito numerosi rilevamenti di PCB, PCDD e PCDF su prodotti alimentari di varia natura e mangimi;
- per molti mesi, ha svolto opera di consulenza continuativa nei confronti di laboratori pubblici e privati che eseguivano accertamenti analitici su materiale sequestrato al fine di garantire l'affidabilità e la comparabilità dei referti finali e consentirne un'appropriata interpretazione anche nell'ambito d'una eventuale analisi di rischio;
- ha contribuito a identificare i criteri di campionamento, le procedure microanalitiche, i modelli di refertazione, e i criteri d'accettabilità statistica per le partite alimentari sotto accertamento;
- ha svolto opera di consulenza continuativa nei confronti dei servizi veterinari del Servizio sanitario nazionale;
- ha partecipato a numerose riunioni in sede comunitaria inerenti alla gestione dei problemi d'interesse zootecnico (EC Group on Dioxin Analysis (CEMA) SANCO E1, Legislation of Animal Feedingstuffs, Subgroup "Methods of analysis"; EC "Mission communautaire en Belgique concernant la contamination de denrées alimentaires par les dioxines et les PCBs"), come quelli propri dei rischi tossicologici per i consumatori (Scientific Committee for Food (SCF) *ad hoc* Meeting "Dioxin contamination in the Belgian food supply"; Scientific Committee for Food (SCF), Meeting of the "Task force on dioxin");
- ha partecipato a riunioni bilaterali *ad hoc* con rappresentanti e/o esperti di settore del Governo belga;
- ha formulato decine di pareri in risposta a numerosi quesiti tecnici sottoposti primariamente dal Ministero della sanità ma anche dal Parlamento, dagli organismi regionali, dalle associazioni di categoria, ecc.;
- ha contribuito al coordinamento degli interventi di campionamento e distribuzione dei campioni, e ha interagito in modo continuativo con i laboratori, pubblici e privati, che si sono fatti carico degli accertamenti sui reperti del "piano conoscitivo" (APPA, Bolzano; ARPAT, Firenze; ENI-

Ambiente, Ferrara; Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri", Milano; IZS, Teramo);

- una parte dell'attività istituzionale si è concretizzata nella formulazione di linee-guida (giugno-luglio 1999), accessibili via rete telematica, atte a fornire orientamenti in merito alla conduzione degli accertamenti analitici, e in una giornata monografica ("PCB e diossine (PCDD e PCDF) in zootecnia: Dall'emergenza al monitoraggio", dicembre 1999) dedicata ai problemi inerenti alla presenza dei tossici d'interesse nei mangimi e negli alimenti, cui hanno partecipato numerosi rappresentanti di organismi pubblici e privati.

L'attività dell'Istituto nel settore delle radiazioni non ionizzanti si è prevalentemente concentrata, nel corso del 1999, sulla pianificazione di studi di ampio respiro, condotti in collaborazione con altre istituzioni nazionali e internazionali. Questi sono:

- un'indagine epidemiologica nazionale (Progetto SETIL) per lo studio dell'incidenza di tumori linfomatopoiетici in bambini esposti a campi magnetici di bassa frequenza e ad altri fattori di rischio ambientale. Lo studio, nel quale all'ISS è stato affidato il coordinamento delle attività di misura e di valutazione delle esposizioni, è in fase di avviamento operativo dopo la conclusione di uno studio pilota;
- un'indagine epidemiologica internazionale per lo studio dell'incidenza di tumori localizzati nella testa e nel collo in relazione all'uso di telefoni cellulari. Alla ricerca, coordinata dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) del WHO, partecipano 14 paesi. L'Istituto ha il coordinamento dello studio italiano, nonché quello delle attività di valutazione delle esposizioni per l'intero complesso delle unità partecipanti;
- un progetto nazionale per la "Salvaguardia dell'uomo e dell'ambiente dalle emissioni elettromagnetiche" finanziato dal MURST e gestito congiuntamente dal CNR e dall'ENEA. L'Istituto, oltre a partecipare con un'unità che svolgerà un'indagine sui livelli di esposizione e i relativi rischi in ambienti ospedalieri, ha il coordinamento di una delle quattro linee di ricerca che costituiscono il progetto;
- un progetto di catasto nazionale delle sorgenti elettromagnetiche, promosso dal Ministero dell'ambiente e coordinato dall'ENEA.

Nel corso dell'anno è stata, inoltre, avviata una campagna di misure tendenti a valutare l'immunità elettromagnetica di dispositivi medici, di importanza vitale per il paziente, che operano in particolari siti critici ospedalieri come la terapia intensiva, le sale operatorie, le unità coronariche, la rianimazione, il pronto soccorso, ecc. In particolare si è voluto valutare il potenziale rischio di EMI (ElectroMagnetic Interference) tra sistemi radiomobili portatili (telefoni cellulari, radio di sicurezza, ecc.) che possono essere condotti anche inavvertitamente all'interno di tali strutture da personale e visitatori e dispositivi medici quali defibrillatori esterni, ventilatori polmonari, pompe a infusione, pulsossimetri, ecc. in condizioni realistiche di utilizzo e di logistica. In collaborazione con i servizi di rianimazione e terapia del dolore e anesthesiologia e camere operatorie di alcuni complessi ospedalieri di Roma (Istituto Regina Elena,

*Radiazioni
non ionizzanti*

Istituto di anesthesiologia e rianimazione dell'azienda ospedaliera Policlinico Umberto I e Servizio di anesthesiologia e rianimazione dell'Istituto San Gallicano) è stata fatta una caratterizzazione elettromagnetica dei siti ospedalieri menzionati per valutare il livello di fondo del campo elettrico in essi presenti ed è iniziato uno studio pilota *in vitro* che attualmente ha preso in considerazione come vittime decine di esemplari di ventilatori polmonari di più costruttori e modelli e come killer telefoni cellulari GSM dual band e radio UHF 5 W.

Anche in conseguenza dei perduranti dibattiti sulla possibile nocività dei campi elettromagnetici, diversi laboratori hanno dovuto, inoltre, far fronte a continue richieste di pareri da parte di enti pubblici, ma anche di semplici cittadini, oltre a partecipare a numerose commissioni, gruppi di studio, audizioni, ecc.

L'Istituto ha, inoltre, proseguito le sue attività volte a prevenire gli effetti sanitari derivanti da una eccessiva e incontrollata esposizione alla radiazione ultravioletta solare o da sorgenti artificiali. Le conoscenze scientifiche e i dati statistici ufficiali mostrano, in modo incontrovertibile che, anche nel nostro Paese, così come accade in altri paesi economicamente sviluppati, i danni a breve e a lungo termine a carico della pelle e dell'occhio, provocati o riconducibili ad una eccessiva esposizione alla radiazione ultravioletta, sono in costante aumento e i costi umani ed economici ad essi associati sono rilevanti e in gran parte a carico del SSN.

Avendo considerato la rilevanza sanitaria della protezione in questo settore, lo stato attuale delle attività svolte nel nostro Paese, l'interesse crescente della comunità scientifica e delle autorità sanitarie, le esperienze in corso in altri paesi, le indicazioni della WHO, l'intendimento dichiarato di riduzione del rischio connesso con l'esposizione alla radiazione ultravioletta, come esplicitamente indicato dal Piano sanitario nazionale 1998-2000, l'Istituto ha elaborato una proposta di "Progetto nazionale di protezione dalla radiazione ultravioletta", le cui finalità sono la promozione, il coordinamento e il potenziamento delle attività di protezione, in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale, e l'ottimizzazione dell'impiego delle risorse umane ed economiche dedicate.

L'Istituto ha proposto che gli interventi prioritari di protezione debbano essere finalizzati a migliorare la tutela: 1) della popolazione esposta in ambiente di vita, 2) dei lavoratori esposti durante l'attività lavorativa, 3) dei cittadini che si sottopongono a trattamenti cosmetici con sorgenti artificiali di radiazione ultravioletta e, 4) dei pazienti trattati per scopi medici.

Rientra tra le attività istituzionali anche la partecipazione di funzionari dell'Istituto alle attività delle più importanti organizzazioni internazionali del settore. Tra queste si segnalano in particolare: la WHO, con la presenza nel Consiglio scientifico consultivo 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 uno dei suoi comitati permanenti; l'Unione Europea, con la presenza nel Comitato di gestione del Progetto europeo COST 244bis "Effetti biomedici dei campi elettromagnetici". Ciò si è tradotto, tra l'altro, nella presenza attiva (relazioni su invito, presidenze di sessioni, comunicazioni) di ricercatori dell'ISS in quasi tutte le manifestazioni scientifiche promosse dalle suddette organizzazioni.

Purtroppo, analoghi confronti e dibattiti mancano quasi completamente a livello nazionale, dove il confronto delle idee ha ceduto il posto a rissose polemiche, il cui inasprimento insieme alle tensioni attorno a ipotesi, non verificate scientificamente, sui possibili effetti sulla salute dell'esposizione a campi elettromagnetici si è tradotto in attacchi abbastanza gravi, che hanno inciso pesantemente sull'attività di ricerca e di studio del personale tecnico del settore. Tanto è vero che l'Istituto è stato sottoposto ad indagine sia amministrativa sia penale, le cui conclusioni (entrambe assolutorie, con il pieno riconoscimento di un comportamento professionale ineccepibile) hanno consentito di programmare un progressivo riavvio delle attività di ricerca, accanto a quelle istituzionali, che assorbono tuttora una funzione rilevante del tempo e delle energie delle risorse umane dedicate.

ATTIVITÀ DI RICERCA

Il contributo che la ricerca scientifica ha dato e può dare al miglioramento della qualità della vita e della salute e alla tutela dell'ambiente è un fatto ormai accertato, anche se in taluni contesti e a vari livelli può essere soggetto a critiche e discussioni.

La ricerca scientifica è oggi di tale complessità e rilievo che richiede la cooperazione di più paesi e notevoli sforzi sia sul piano nazionale che internazionale.

A livello nazionale negli ultimi anni sono state avviate azioni anche con atti legislativi, intese a migliorare nella sua globalità il settore della ricerca scientifica. Disposizioni d'indirizzo strategico e di coordinamento in ordine agli obiettivi generali della politica nazionale della ricerca sono state emanate nel 1997 (Legge 15 marzo 1997, n. 59), a cui sono seguite quelle per la programmazione e la valutazione della ricerca (DLvo 5 giugno 1998, n. 204). Viene, infatti, stabilito che è il Governo, nel documento di programmazione economica e finanziaria (DPEF), a determinare gli indirizzi e le priorità strategiche per gli interventi a favore della ricerca scientifica e tecnologica, definendo il quadro delle risorse finanziarie da attivare e assicurando il coordinamento con le altre politiche nazionali, sulla cui base sarà predisposto il Programma nazionale per la ricerca (PNR), di durata triennale, con aggiornamenti annuali.

D'altra parte il V Programma quadro di ricerca dell'Unione europea per il 1998-2002 (adottato il 22 dicembre 1998) fissa i criteri su cui si basano gli obiettivi e le priorità del programma stesso. Non vi può essere competitività dell'industria comunitaria a livello internazionale se non si rafforzano le basi scientifiche e tecnologiche degli "attori" della ricerca. Da qui la necessità di costituire una "massa critica" in termini umani e finanziari, volta alla risoluzione di problemi di dimensione europea.

Il problema della frammentazione dell'attività di ricerca, che ha portato a specializzazioni sempre più articolate e al loro moltiplicarsi e, quindi, alla formazione di gruppi di ricercatori che si scambiano informazioni ed esperienze, in particolare tramite mezzi informatici, è stata più volte messa in evidenza, ad esempio, in alcune relazioni annuali di attività dell'Istituto, ovviamente con riferimento ai suoi progetti di ricerca. Si legge, infatti, nella relazione del 1989:

... Una ricompattazione su un più ridotto numero di tematiche potrebbe favorire il raggiungimento di quella "massa critica" che permetterebbe di affrontare, con un maggior scambio di idee e di esperienze, i problemi di ricerca di maggior rilievo e ottenere risultati più tempestivi.

A questa posizione, senza alcun dubbio logica, vengono opposti argomenti, quali: a) i meccanismi di "massa critica" tagliano fuori i singoli ricercatori con idee brillanti; b) una forte concentrazione di "massa critica" a fronte di uno sviluppo di carriera può essere sfavorevole al giovane ricercatore (come, infatti, convincere il giovane ad avventurarsi in attività "a rischio", specialmente per la sua carriera scientifica, anche se interessanti da affrontare?); c) l'esclusione di un certo numero di ricercatori da molti finanziamenti di ricerca per l'impossibilità di seguire canali "alla moda" che vengono privilegiati; ...

In prospettiva si dovrà cercare di rispondere prima di tutto a molti dei quesiti suesposti, tenendo tuttavia nel debito conto che la pluralità degli indirizzi di ricerca ha finora permesso di far fronte a situazioni d'emergenza e ad assicurare tempestivi interventi su diversi fronti.

L'Istituto è un centro di ricerca a carattere multi- e inter-disciplinare ed è l'organo scientifico-tecnico del SSN, ma non è un istituto universitario; i suoi ricercatori sono pressati a dare pareri su molte questioni, ad essere estremamente operativi e ad impegnarsi nella risoluzione di problemi concreti.

Per dare validi pareri tecnici è, tuttavia, necessario avere un'approfondita conoscenza degli aspetti scientifici e della loro evoluzione nel tempo.

L'attività di ricerca dell'Istituto si è dapprima basata su progetti quinquennali (progetti d'Istituto), per diventare triennali in conformità agli indirizzi del Piano sanitario nazionale (PSN). La finalizzazione dell'attività di ricerca agli obiettivi del PSN ha visto l'Istituto coinvolto nella programmazione della ricerca sanitaria nazionale, sulla base dell'art. 12 del DLvo 502/1992. Dal 1988 l'ente finanzia e coordina la ricerca sull'AIDS in Italia, da svolgersi sia in sede sia in altre strutture di ricerca nazionali.

L'attività di ricerca dell'Istituto si concretizza, secondo una prassi ormai consolidata, anche in forme di collaborazione con organizzazioni estere e internazionali e con enti pubblici nazionali che implicano la stipula di convenzioni. Si tratta di programmi che testimoniano il continuo coinvolgimento dei ricercatori dell'ente con le varie componenti della comunità scientifica nazionale e internazionale e che valorizzano un patrimonio di conoscenze acquisite non sempre esauribili nell'ambito dei progetti di ricerca istituzionali, come è stato argomentato poc'anzi a proposito del problema della frammentazione degli indirizzi di ricerca.

Si dà un quadro generale dei progetti in corso, i quali sono stati ripartiti in 1) Progetti di ricerca d'Istituto; 2) Progetti finalizzati sul Fondo sanitario nazionale; 3) Programmi nazionali di ricerca AIDS e 4) Altre ricerche.

Per ciascun progetto e le sue eventuali articolazioni vengono indicati i responsabili scientifici e le pubblicazioni prodotte nell'anno 1999. Nel caso in cui risultino lavori comuni a più progetti, ripartiti come sopra, o a più linee di ricerca, nell'ambito dei medesimi, questi sono contrassegnati con un asterisco (*). Sono presenti anche progetti che non hanno dato luogo a pubblicazioni nell'anno considerato.

Tutte le pubblicazioni non prodotte nell'ambito delle quattro ripartizioni di cui sopra sono state elencate in una sezione denominata *Miscellanea*.

La produzione dei lavori pubblicati dai ricercatori dell'Istituto è comunque visibile nell'Intranet dell'ente (in attesa della sua accessibilità in Internet), attraverso la consultazione della base di dati "Bibliografia ISS". In quest'ultima si trovano registrati anche i contributi derivati o da attività istituzionali o da altre attività di ricerca che non rientrano nella ripartizione su elencata.

I progetti di ricerca d'Istituto sono articolati entro 14 grandi aree tematiche, individuate sulla base dei bisogni sanitari del Paese e in linea con i programmi di ricerca definiti nell'ambito dell'Unione europea. Si tratta di piani triennali coerenti con le finalità del Piano sanitario nazionale, ognuno dei quali individua metodologie, strumenti e finanziamenti adeguati al raggiungimento dell'obiettivo proposto.

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. Si dà l'elenco articolato per aree tematiche di appartenenza.

Farmaci

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

Responsabile: Luisa Valvo (Laboratorio di chimica del farmaco)

* Valvo L., Manna L., Alimenti R., Alimonti S., Bertocchi P., Ciranni Signoretti E. (1999). Amoxicillin sodium-potassium clavulanate: evaluation of gamma radiation induced effects by liquid chromatography on both the individual drugs and their combination. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, **21**: 9-14.

La base molecolare della efficacia dei farmaci.

Responsabile: Tommaso Costa (Laboratorio di farmacologia)

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.

Fujita T., Nose T., Costa T., Shimohigashi Y. (1999). Fluorophenylalanines as structural explorer of p-p interaction between peptide ligand and thrombin receptor. In: *Frontiers in protein chemistry and biotechnology*; W. Zongmu, L. Wei (Eds). p. 105-109.

Fujita T., Nose T., Nakajima M., Inoue Y., Costa T., Shimohigashi Y. (1999). Design and synthesis of para-fluorophenylalanine amide derivatives as thrombin receptor antagonists. *Journal of biochemistry (Tokio)*, **126** (1): 174-179.

Shirasu N., Kuromizu T., Nakao H., Chuman Y., Nose T., Costa T., Shimohigashi Y. (1999). Exploration of universal cysteines in the binding sites of three opioid receptor subtypes by disulfide-bonding affinity labeling with chemically activated thiol-containing dynorphin A analogs. *Journal of biochemistry (Tokio)*, **126** (1): 254-259.

Proprietà di stato solido dei farmaci.

Responsabile: Marina Cotta Ramusino (Laboratorio di chimica del farmaco)

Bartolomei M., Bertocchi P., Cotta Ramusino M., Santucci N., Valvo L. (1999). Physico-chemical characterisation of the modifications I and II of (R,S) propranolol hydrochloride: solubility and dissolution studies. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, **21**: 299-309.

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

Responsabile: Marina Cotta Ramusino (Laboratorio di chimica del farmaco)

Cotta Ramusino M., Vari M.R. (1999). Force field and semiempirical MO

conformational analysis of dihydropyridine calcium-channel antagonists. *Journal of molecular structure. Theochem*, **492**: 257-268.

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

Responsabile: Paola Del Basso Orsi (Laboratorio di farmacologia)

Del Basso P. (1999). La valutazione preclinica dei nuovi farmaci antiipertensivi presso l'ISS. *Cronache farmaceutiche*, **42** (1/2): 23-30.

* Marano G., Grigioni M., Palazzesi S., Ferrari A.U. (1999). Endothelin and mechanical properties of the carotid artery in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Cardiovascular research*, **41**: 701-707.

Marano G., Palazzesi S., Vergari A., Ferrari A.U. (1999). Protection by shear stress from collar-induced intimal thickening: role of nitric oxide. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, **19** (11): 2609-2614.

Marano G., Ramirez A., Mori I., Ferrari A.U. (1999). Sympathectomy inhibits the vasoactive effects of nicotine in conscious rats. *Cardiovascular research*, **42**: 201-205.

Qualità dei medicinali. Nuovi approcci alla definizione della qualità di materie prime e di forme farmaceutiche.

Responsabile: Anna Farina (Laboratorio di chimica del farmaco)

Bertocchi P., Ciranni Signoretto E., Compagnone D., Magearu V., Palleschi G., Pirvutoiu S., Valvo L. (1999). Flow injection analysis of mercury(II) in pharmaceuticals based on enzyme inhibition and biosensor detection. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, **20**: 263-269.

Farina A., Porrà R., Cotichini V., Doldo A. (1999). Stability of reconstituted solutions of ceftazidime for injections: an HPLC and CE approach. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, **20**: 521-530.

Manna L., Valvo L., Betto P. (1999). Determination of oxidized and reduced glutathione in pharmaceuticals by reversed-phase high-performance liquid chromatography with dual electrochemical detection. *Journal of chromatography A*, **846**: 59-64.

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

Responsabile: Luigi Gagliardi (Laboratorio di chimica del farmaco)

* Gagliardi L., De Orsi D., Multari G., Cavazzutti G., Tonelli D. (1999). Quantification of phenolphthalein in cosmetic products. *Analisis*, **27**: 163-165.

* Gagliardi L., Porrà R., Incarnato G., De Orsi D. (1999). Identificazione e dosaggio simultanei del retinile acetato e palmitato, dell'ubidecarenone e del tocoferile acetato nei prodotti cosmetici antiageing per cromatografia liquida ad alta risoluzione. *Kosmetika*, **5**: 24-27.

* Gagliardi L., Porrà R., Multari G., De Orsi D. (1999). Conservanti nei detergenti cutanei liquidi e solidi. Identificazione chimica e dosaggio. *Cosmetic technology*, **2** (5): 9-14.

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

Responsabile: Corrado Galeffi (Laboratorio di chimica del farmaco)

Martin M.T., Rasoanaivo P., Palazzino G., Galeffi C., Nicoletti M., Trigalo F., Frappier F. (1999). Minor Nb,C(21)-secocuran alkaloids of *Strychnos myrtoides*. *Phytochemistry*, **51**: 479-486.

Rasoanaivo P., Federici E., Palazzino G., Galeffi C. (1999). Acridones of *Vepris sclerophylla*: their ¹³C-NMR data. *Fitoterapia*, **70**: 625-627.

Nuovi composti potenzialmente attivi nel trattamento di neuropatologie degenerative.

Responsabile: Franco Gatta (Laboratorio di chimica del farmaco)

Capone F., Oliverio A., Pomponi M., Marta M., Gatta F., Pavone F. (1999). Effects of the novel acetylcholinesterase inhibitor N-Octyl-1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoacridine on locomotor activity and avoidance learning in mice. *Neurobiology of learning and memory*, **71** (3): 301-307.

Porcelli F., Delfini M., Del Giudice M.R. (1999). The kinetic inhibition of acetylcholinesterase from human erythrocyte by tacrine and some tacrine derivatives. *Bioorganic chemistry*, **27**: 197-205.

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

Responsabile: Francesco La Torre (Laboratorio di chimica del farmaco)

Ferretti R., Gallinella B., La Torre F., Zanitti L. (1999). Direct resolution of isamoltane (CGP 361A) and enciprazine (WY 48624) enantiomers, using chiral high performance liquid chromatography. *Journal of liquid chromatography and related technologies*, **22** (12): 1877-1892.

Farmacologia dell'età evolutiva.

Responsabile: Alberto Loizzo (Laboratorio di farmacologia)

d'Amore A., Loizzo A. (1999). Effects of neonatal treatment with Tyr-MIF-1 and naloxone on the long-term body weight gain induced by repeated postnatal stressful stimuli. *Peptides (New York)*, **20**: 1425-1430.

Di Giannuario A., Pieretti S., Catalani A., Loizzo A. (1999). Orphanin FQ reduces morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens: a microdialysis study in rats. *Neuroscience letters*, **272**: 183-186.

Loizzo S., Martis G., Attias L., Contu A., Loizzo A. (1999). Studio sull'andamento della mortalità per tumori nell'uomo in Sardegna. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*, **11**: 125-132.

Pieretti S., Dal Piaz V., Matucci R., Giovannoni M.P., Galli A. (1999). Antinociceptive activity of a 3(2H)-pyridazinone derivative in mice. *Life sciences (Oxford)*, **65** (13): 1381-1394.

Sannita W.G., Loizzo A., Garbarino S., Gesino D., Massimilla S., Ogliastro C. (1999). Adrenocorticotropin-related modulation of the human EEG and individual variability. *Neuroscience letters*, **262**: 147-150.

Tebano M.T., Luzi M., Palazzesi S., Pomponi M., Loizzo A. (1999). Effects of cholinergic drugs on neocortical EEG and flash-visual evoked potentials in the mouse. *Neuropsychobiology*, **40**: 47-56.

Abuso, tossicodipendenze e sostanze ricreative.

Responsabile: Teodora Macchia (Laboratorio di biochimica clinica)

Mancinelli R., Gentili S., Guiducci M.S., Macchia T. (1999). Simple and reliable high-performance liquid chromatography fluorimetric procedure for the determination of amphetamine-derived designer drugs. *Journal of chromatography. Biomedical applications*, **735**: 243-253.

Taggi F., Giustini M., Fondi G., De Santi A., Polidori G., Macchia T., Martorelli S., Lio T., Castellana G., Ceccanti M., Balducci G., Guidi A., Tatarelli R., Mancinelli I., Cialdini P. (1999). I giovani e la sicurezza stradale: comportamenti a rischio sulla strada e comportamenti a rischio in altri ambiti di vita (un approccio multirischio per la ricerca, la sorveglianza, la prevenzione). In: *55. Conferenza del traffico e della circolazione "Mobilità e sicurezza 2000. L'ingorgo di fine millennio"*. Riva del Garda, 27-30 ottobre 1999. Milano, Automobile Club d'Italia. p. 231-241.

Modulazione farmacologica del processo apoptotico: ruolo del bilancio ossidativo.

Responsabile: Walter Malorni (Laboratorio di ultrastrutture)

Brancolini C., Marzinotto S., Edomi P., Agostoni E., Fiorentini C., Muller H.W., Schneider C. (1999). Rho-dependent regulation of cell spreading by the tetraspan membrane protein Gas3/PMP22. *Molecular biology of the cell*, **10**: 2441-2459.

* Fiorentini C., Falzano L., Rivabene R., Fabbri A., Malorni W. (1999). N-Acetylcysteine protects epithelial cells against the oxidative imbalance due to Clostridium difficile toxins. *FEBS letters*, **453**: 124-128.

* Giovannini C., Straface E., Modesti D., Coni E., Cantafora A., De Vincenzi M., Malorni W., Masella R. (1999). Tyrosol, the major olive oil biophenol, protects against oxidized-LDL-induced injury in Caco-2 cells. *Journal of nutrition*, **129**: 1269-1277.

Piredda L., Farrace M.G., Lo Bello M., Malorni W., Melino G., Petruzzelli R., Piacentini M. (1999). Identification of "tissue" transglutaminase binding proteins in neural cells committed to apoptosis. *FASEB journal*, **13**: 355-364.

Straface E., Natalini B., Monti D., Franceschi C., Schettini G., Bisaglia M., Fumelli C., Pincelli C., Pellicciari R., Malorni W. (1999). C3-Fullero-tris-methanodicarboxylic acid protects epithelial cells from radiation-induced anoikia by influencing cell adhesion ability. *FEBS letters*, **454**: 335-340.

* Zatterale A., Kelly F.J., Korkina L.G., Malorni W., Masella R., Monti D., Pagano G. (1999). Oxidative stress in cancer prone genetic diseases: a review. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile*. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 205-209.

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

Responsabile: Annarita Meneguz (Laboratorio di farmacologia)

Camoni I., Meneguz A. (1999). Fitofarmaci, un beneficio ad alto costo. *Professione. Sanità pubblica e medicina pratica*, **3**: 8-13.

Meneguz A., Fortuna S., Lorenzini P., Volpe M.T. (1999). Influence of urethane and ketamine on rat hepatic cytochrome P450 *in vivo*. *Experimental and toxicologic pathology*, **51**: 392-396.

Modelli e metodi di valutazione del potenziale immunomodulante di xenobiotici.

Responsabile: Roberta Pacifici (Laboratorio di biochimica clinica)

Gandini L., Lenzi A., Lombardo F., Pacifici R., Dondero F. (1999). Immature germ

cell separation using a modified discontinuous Percoll gradient technique in human semen. *Human reproduction*, **14** (4): 1022-1027.

Mayer R., Zuccaro P., Pacifici R. (1999). 3,4-metilendiossimetamfetamina (MDMA, "ecstasy"): recenti acquisizioni scientifiche. *Bollettino per le farmacodipendenze e l'alcolismo*, **22** (3): 7-14.

Pacifici R., Zuccaro P., Farré M., Pichini S., Di Carlo S., Roset P.N., Ortuno J., Segura J., de La Torre R. (1999). Immunomodulating properties of MDMA alone and in combination with alcohol: a pilot study. *Life sciences (Oxford)*, **65** (26): 309-316.

* Pichini S., Altieri I., Pellegrini M., Zuccaro P., Pacifici R. (1999). The role of liquid chromatography-mass spectrometry in the determination of heroin and related opioids in biological fluids. *Mass spectrometry reviews*, **18**: 119-130.

* Pichini S., Pacifici R., Altieri I., Pellegrini M., Zuccaro P. (1999). Determination of opiates and cocaine in hair as Trimethylsilyl derivatives using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of analytical toxicology*, **23**: 343-348.

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

Responsabile: Patrizia Popoli (Laboratorio di farmacologia)

Ferrè S., Popoli P., Rimondini R., Reggio R., Kehr J., Fuxe K. (1999). Adenosine A2A and group I metabotropic glutamate receptors synergistically modulate the binding characteristics of dopamine D2 receptors in the rat striatum. *Neuropharmacology*, **38** (1): 129-140.

Ferrè S., Rimondini R., Popoli P., Reggio R., Pèzzola A., Hansson A.C., Andersson A., Fuxe K. (1999). Stimulation of adenosine A1 receptors attenuates dopamine D1 receptor-mediated increase of NGFI-A, c-fos and jun-B mRNA levels in the dopamine-denervated striatum and dopamine D1 receptor-mediated turning behaviour. *European journal of neuroscience*, **11**: 3884-3892.

Popoli P., Pèzzola A., Reggio R., Tiburzi F. (1999). Selective agonists of metabotropic glutamate receptors elicit significant EEG effects when infused in the nucleus accumbens of rats. *European journal of pharmacology*, **367**: 183-188.

Reggio R., Pèzzola A., Popoli P. (1999). The intrastriatal injection of an adenosine A2 receptor antagonist prevents frontal cortex EEG abnormalities in a rat model of Huntington's disease. *Brain research*, **831**: 315-318.

Farmacoepidemiologia.

Responsabile: Roberto Raschetti (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

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

Responsabile: Stefano Sagratella (Laboratorio di farmacologia)

* Fabbri A., Falzano L., Frank C., Donelli G., Matarrese P., Raimondi F., Fasano A., Fiorentini C. (1999). *Vibrio parahaemolyticus* thermostable direct hemolysin modulates cytoskeletal organization and calcium homeostasis in intestinal cultured cells. *Infection and immunity*, **67** (3): 1139-1148.

Sabbatini M., Bronzetti E., Felici L., Fringuelli Ch., Sagratella S., Amenta F. (1999). NADPH-diaphorase histochemistry in the rat cerebral cortex and hippocampus: effect of electrolytic lesions of the nucleus basalis magnocellularis. *Mechanisms of ageing and development*, **107**: 147-157.

* Visentin S., Renzi M., Frank C., Greco A., Levi G. (1999). Two different ionotropic receptors are activated by ATP in rat microglia. *Journal of physiology*, **519** (3): 723-736.

Studio a livello cellulare e subcellulare di farmaci sul sistema immunitario.
Responsabile: Marina Viora (Laboratorio di immunologia)

Abuso e dipendenza da tabacco e sostanze stupefacenti.
Responsabile: Piergiorgio Zuccaro (Laboratorio di biochimica clinica)

Corcione S., Pichini S., Badia R., Segura J., de La Torre R. (1999). Quantitative aspects of drugs of abuse in urine samples: intercollaborative studies conducted in the European union. *Therapeutic drug monitoring*, **21**: 653-660.

Pichini S., Altieri I., Pellegrini M., Pacifici R., Zuccaro P. (1999). Analysis of opiates in human hair by high-performance liquid chromatography. *Journal of liquid chromatography and related technologies*, **22** (6): 873-884.

* Pichini S., Altieri I., Pellegrini M., Zuccaro P., Pacifici R. (1999). The role of liquid chromatography-mass spectrometry in the determination of heroin and related opioids in biological fluids. *Mass spectrometry reviews*, **18**: 119-130.

Pichini S., Pacifici R., Altieri I., Palmeri A., Pellegrini M., Zuccaro P. (1999). Determination of lorazepam in plasma and urine as trimethylsilyl derivative using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography. Biomedical applications*, **732**: 509-514.

* Pichini S., Pacifici R., Altieri I., Pellegrini M., Zuccaro P. (1999). Determination of opiates and cocaine in hair as Trimethylsilyl derivatives using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of analytical toxicology*, **23**: 343-348.

Tecnologie biomediche

Tecnologie per il sistema cardiovascolare.

Responsabile: Vincenzo Barbaro (Laboratorio di ingegneria biomedica)

Barbaro V., Bartolini P., Bellocci F., Caruso F., Donato A., Gabrielli D., Militello C., Zecchi P. (1999). GSM cellular phones interference with implantable ventricular defibrillators. In: *Electricity and magnetism in biology and medicine*. F. Bersani (Ed.). New York, Kluwer Academic. p. 745-747.

Barbaro V., Bartolini P., Bellocci F., Caruso F., Donato A., Gabrielli D., Militello C., Montenero A.S., Zecchi P. (1999). Electromagnetic interference of digital and analog cellular telephones with implantable cardioverter defibrillators: *in vitro* and *in vivo* studies. *Pacing and clinical electrophysiology*, **22** (4): 626-634.

Barbaro V., Bartolini P. (1999). External electromagnetic interference with implantable cardiac pacemakers and defibrillators. *Mediterranean journal of pacing and electrophysiology*, **1** (3): 128-133.

Grigioni M., Daniele C., Abbate M., Barbaro V. (1999). *Introduzione allo studio di stent coronarici*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN/99/30). 105 p.

Grigioni M., Daniele C., D'Avenio G., Calcagnini G., Barbaro V. (1999). Wear patterns from fatigue life testing of a prosthetic heart valve. *Wear*, **225-229**: 743-748.

Parnigotto P.P., Rocco F., Grigioni M., Dettin M., Zussa C., Di Bello C., Polesel E., Spinazzi R., Daniele C., Abbate M., Valfrè C., Conconi M.T. (1999). Tissue engineering of aortic heart valve on acellular matrix conduits: *in vitro* results. In: Proceedings of the European medical and biological engineering conference "EMBEC 99". Wien, November 4-7, 1999. *Medical and biological engineering and computing*, **37** (Suppl.2): 1512-1513.

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

Responsabile: Salvatore Caiazza (Laboratorio di ultrastrutture)

* Bedini R., Caiazza S., De Angelis G., Formisano G., Ioppolo P., Andreasi Bassi M., Uberti P. (1999). *Studio in vitro delle prestazioni meccaniche di un sistema di perni endocanalari di ultima generazione*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/3). 66 p.

Caiazza S., Pintucci S., Pintucci F., Cecconi M. (1999). The Pintucci's dacron tissue keratoprosthesis: scanning electron microscopy aspects of infection related failures in transcutaneous implants in dry eyes. *Anales del instituto Barraquer*, **28** (Suppl.): 71-75.

Calcabrini A., Rainaldi G., Santini M.T. (1999). Cytoskeletal rearrangement in K562 erythroleukaemic cells forced to grow on a positively charged polymer surface. *Journal of materials science. Materials in medicine*, **10**: 613-620.

Lamanna R., Motta A., Romano R., Rainaldi G., Flamma F., Pentimalli M., Tancredi T., Indovina P.L., Santini M.T. (1999). Forced adhesive growth of K562 leukemic cells that normally grow in suspension induces variations in membrane lipids and energy metabolism: a proton NMR study. *Journal of biomedical materials research*, **46**: 171-178.

Perilli R., Caiazza S., Formisano G., Moschettini R., Fratto M., Longo F., Scordia G. (1999). Effetti dell'esposizione di colture di fibroblasti HF19 a sostanze viscoelastiche. *Bollettino d'oculistica*, **78** (1): 109-118.

Pintucci S., Pintucci F., Cecconi M., Caiazza S. (1999). The Pintucci's dacron tissue KP: histological and ultrastructural aspects of the biointegration of the supporting element. *Anales del instituto Barraquer*, **28** (Suppl.): 161-165.

Pintucci S., Pintucci F., Cecconi M., Caiazza S. (1999). The Pintucci's dacron tissue KP: long term results, postoperative care and revisions in dry eyes and in eyes with tear secretion. *Anales del instituto Barraquer*, **28** (Suppl.): 109-112.

Pintucci S., Pintucci F., Cecconi M., Caiazza S. (1999). The Pintucci's dacron tissue KP: how we improved the technique of implanting the KP in dry eyes and in eyes with sufficient tear secretion. *Anales del instituto Barraquer*, **28** (Suppl.): 51-56.

* Rainaldi G., Calcabrini A., Arancia G., Santini M.T. (1999). Differential expression of adhesion molecules (CD44, ICAM-1 and LFA-3) in cancer cells grown in monolayer or as multicellular spheroids. *Anticancer research*, **19**: 1769-1778.

* Romano R., Lamanna R., Santini M.T., Indovina P.L. (1999). A new algorithm for NMR spectral normalization. *Journal of magnetic resonance (San Diego)*, **138**: 115-122.

Santini M.T., Morelli G., Floridi A., Indovina P.L. (1999). The antioxidant n-acetylcysteine prevents the increase in the intracellular molecular oxygen concentration

induced by menadione in K562 cells as measured directly by the EPR probe fusinite. *Physica medica*, **15** (4): 261-268.

* Santini M.T., Rainaldi G., Indovina P.L. (1999). Multicellular tumour spheroids in radiation biology. *International journal of radiation biology*, **75** (7): 787-799.

* Santini M.T., Rainaldi G. (1999). Three-dimensional spheroid model in tumor biology. *Pathobiology (Basel)*, **67**: 148-157.

Biomateriali e ingegneria dei tessuti.

Responsabile: Pietro Chistolini (Laboratorio di ingegneria biomedica)

Altamura C., Majori M., Bedini R., Cantatore G. (1999). Esame comparativo della resistenza alla trazione di ricostruzioni post-endodontiche eseguite con perni in fibra di carbonio e vari tipi di adesivi. *Giornale italiano di endodonzia*, **13** (4): 184-189.

* Bedini R., Caiazza S., De Angelis G., Formisano G., Ioppolo P., Andreasi Bassi M., Uberti P. (1999). Studio *in vitro* delle prestazioni meccaniche di un sistema di perni endocanalari di ultima generazione. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/3). 66 p.

Ripari M., Maggiore C., Gallottini L., Bedini R., Ioppolo P., Uberti P. (1999). Studio *in vitro* sulla capacità di ritenzione di un sistema di perni in fibra di carbonio di ultima generazione. *Giornale italiano di endodonzia*, **14** (4): 190-200.

Sampalmieri F., Albergo G., Accarisi E., Bedini R. (1999). Riparazione di restauri protesici mediante resine composite. *Dental cadmos*, **17**: 27-37.

Riabilitazione del sistema locomotore.

Responsabile: Velio Macellari (Laboratorio di ingegneria biomedica)

Macellari V., Giacomozzi C., Saggini R. (1999). Spatial-temporal parameters of gait: reference data and a statistical method for normality assessment. *Gait and posture (Oxford)*, **10** (2): 171-181.

Macellari V. (1999). Ingegneria medica: metodi di misura della prestazione motoria. *Fisioterapista (Milano)*, **5** (4): 61-67.

Studi dei meccanismi immunologici coinvolti nel rigetto dei trapianti allogeneici e xenogenici.

Responsabile: Francesca Quintieri (Laboratorio di immunologia)

Disturbi mentali e neurologici

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

Responsabile: Enrico Alleva (Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema)

Alleva E., Santucci D. (1999). Le voci degli animali. In: *Senso e rumore. Frontiere e limiti dell'impresa scientifica*. Napoli, CUEN. p. 75-86.

Alleva E. (1999). NGF e stress. *Scienze (Milano)*, **369**: 58-62.

Bersani G., Iannitelli A., Maselli P., Pancheri P., Aloe L., Angelucci F., Alleva E. (1999). Low nerve growth factor plasma levels in schizophrenic patients: a preliminary study. (Letter to the Editor). *Schizophrenia research*, **37**: 197-203.

Brennan J.F., Santucci D., Branchi I., Alleva E. (1999). Ultrasonic vocalizations elicit orienting and associative reactions in preweaning mice. *Acta neurobiologiae experimentalis*, **59**: 23-30.

Calamandrei G., Cirulli F., Alleva E., Aloe L. (1999). Aspetti neurobiologici. In: *La sindrome di Williams, aspetti clinici e riabilitativi*. A cura di A. Giannotti, S. Vicari. Milano, Franco Angeli. p. 68-77.

Carere C., Casetti R., de Acetis L., Perretta G., Cirulli F., Alleva E. (1999). Behavioural and nociceptive response in male and female spiny mice (*Acomys cahirinus*) upon exposure to snake odour. *Behavioural processes*, **47**: 1-10.

Fiore M., Clayton N.S., Pistillo L., Angelucci F., Alleva E., Aloe L. (1999). Song behavior, NGF level and NPY distribution in the brain of adult male zebra finches. *Behavioural brain research*, **101**: 85-92.

Levine S., Cirulli F. (1999). Stress e strategie di risposta. In: *Frontiere della vita*. Roma, Istituto della Enciclopedia Italiana. Vol. **4**. p. 99-109.

Vitale A., Alleva E. (1999). Ethological and welfare considerations in the study of aggression in rodents and nonhuman primates. In: *Animal models of human emotion and cognition*. M. Haug, R.E. Whalen (Eds). Washington, American Psychological Association. p. 283-295.

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

Responsabile: Francesca Aloisi (Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema)

Aloisi F., De Simone R., Columba-Cabezas S., Levi G. (1999). Opposite effects of interferon-gamma and prostaglandin E2 on tumor necrosis factor and interleukin-10 production in microglia: a regulatory loop controlling microglia pro- and anti-inflammatory activities. *Journal of neuroscience research*, **56**: 571-580.

Aloisi F. (1999). The role of microglia and astrocytes in CNS immune surveillance and immunopathology. In: *The functional roles of glial cells in health and disease. Dialogue between glia and neurons*. R. Matsas, M. Tsacopoulos (Eds). *Advances in experimental medicine and biology*, **468**: 123-133.

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

Responsabile: Gemma Calamandrei (Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema)

Ricceri L., Usiello A., Valanzano A., Calamandrei G., Frick K., Berger-Sweeney J. (1999). Neonatal 192 IgG-saporin lesions of basal forebrain cholinergic neurons selectively impair response to spatial novelty in adult rats. *Behavioral neuroscience*, **113** (6): 1-12.

Vitale A. (1999). Alcuni spunti di riflessione sulla sperimentazione animale. In: *Bioetica e professione medico veterinaria*. MACRO Edizioni. p. 135-141.

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

Responsabile: Giovanni Laviola (Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema)

Laviola G., Adriani W., Terranova M.L., Gerra G. (1999). Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **23**: 993-1010.

Terranova M.L., Cirulli F., Laviola G. (1999). Behavioral and hormonal effects of partner familiarity in periadolescent rat pairs upon novelty exposure. *Psychoneuroendocrinology*, **24**: 639-656.

Fisiopatologia delle cellule gliali cerebrali.

Responsabile: Giulio Levi (Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema)

* Aloisi F., Penna G., Polazzi E., Minghetti L., Adorini L. (1999). CD40-CD154 interaction and IFN-gamma are required for IL-12 but not prostaglandin E2 secretion by microglia during antigen presentation to Th1 cells. *Journal of immunology (Baltimore)*, **162**: 1384-1391.

Minghetti L., Hughes P., Perry V.H. (1999). Restricted cyclooxygenase-2 expression in the central nervous system following acute and delayed-type hypersensitivity responses to bacillus Calmette-Guérin. *Neuroscience*, **92** (4): 1405-1415.

Minghetti L., Nicolini A., Polazzi E., Greco A., Levi G. (1999). Possible role of microglial prostanoids and free radicals in neuroprotection and neurodegeneration. In: *Functional roles of glial cells in health and disease: dialogue between glia and neurons*. R. Matsas, M. Tsacopoulos (Eds). New York, Kluwer Academic. p. 109-119.

Minghetti L., Nicolini A., Polazzi E., Greco A., Perretti M., Parente L., Levi G. (1999). Down-regulation of microglial cyclo-oxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by lipocortin 1. *British journal of pharmacology*, **126**: 1307-1314.

Minghetti L., Walsh D.T., Levi G., Perry V.H. (1999). *In vivo* expression of cyclooxygenase-2 in rat brain following intraparenchymal injection of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, **58** (11): 1184-1191.

Slepko N., Patrizio M., Levi G. (1999). Expression and translocation of protein kinase C isoforms in rat microglial and astroglial cultures. *Journal of neuroscience research*, **57**: 33-38.

* Visentin S., Renzi M., Frank C., Greco A., Levi G. (1999). Two different ionotropic receptors are activated by ATP in rat microglia. *Journal of physiology*, **519** (3): 723-736.

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

Responsabile: Tamara Petrucci (Laboratorio di biologia cellulare)

Cavaladesi M., Macchia G., Barca S., Defilippi P., Tarone G., Petrucci T.C. (1999). Association of the dystroglycan complex isolated from bovine brain synaptomes with proteins involved in signal transduction. *Journal of neurochemistry*, **72**: 1648-1655.

* Di Stasi A.M.M., Mallozzi C., Macchia G., Petrucci T.C., Minetti M. (1999). Peroxynitrite induces tyrosine nitration and modulates tyrosine phosphorylation of synaptic proteins. *Journal of neurochemistry*, **73**: 727-735.

Di Stasio E., Sciandra F., Maras B., Di Tommaso F., Petrucci T.C., Giardina B., Brancaccio A. (1999). Structural and functional analysis of the N-terminal extracellular region of beta-dystroglycan. *Biochemical and biophysical research communications*, **266**: 274-278.

* Macioce P., Gandolfi N., Leung C.L., Chin S.S.M., Malchiodi Albedi F., Ceccarini M., Petrucci T.C., Liem R.K.H. (1999). Characterization of NF-L and beta-II-sigma1-spectrin interaction in live cells. *Experimental cell research*, **250**: 142-154.

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

Responsabile: Maurizio Pocchiari (Laboratorio di virologia)

Agrimi U., Ru G., Cardone F., Pocchiari M., Caramelli M. (1999). Epidemic of

transmissible spongiform encephalopathy in sheep and goats in Italy. *Lancet (British ed.)*, **353** (9152): 560-561.

Cardone F., Liu Q.G., Petraroli R., Ladogana A., D'Alessandro M., Arpino C., Di Bari M., Macchi G., Pocchiari M. (1999). Prion protein glycoform analysis in familial and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Brain research bulletin*, **49** (6): 429-433.

Cardone F., Pocchiari M. (1999). Metodologie e tecniche nello studio delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane. *Bollettino di microbiologia e indagini di laboratorio*, **5** (2): 7-22.

Ingrosso L., Pisani F., Pocchiari M. (1999). Transmission of the 263K scrapie strain by the dental route. *Journal of general virology*, **80**: 3043-3047.

* Vetrugno V., Malchow M., Liu Q.G., Marziali G., Battistini A., Pocchiari M. (1999). Expression of wild-type and V210I mutant prion protein in human neuroblastoma cells. *Neuroscience letters*, **270**: 41-44.

Tumori

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

Responsabile: Giuseppe Arancia (Laboratorio di ultrastruttura)

Bordi F., Cametti C., Motta A., Diociaiuti M., Molinari A. (1999). Interactions of anthracyclines with zwitterionic phospholipid monolayers at the air-water interface. *Bioelectrochemistry and bioenergetics*, **49**: 51-56.

* Rainaldi G., Calcabrini A., Arancia G., Santini M.T. (1999). Differential expression of adhesion molecules (CD44, ICAM-1 and LFA-3) in cancer cells grown in monolayer or as multicellular spheroids. *Anticancer research*, **19**: 1769-1778.

* Rosi A., Luciani A.M., Matarrese P., Arancia G., Viti V., Guidoni L. (1999). ¹H MRS lipid signal modulation and morphological and ultrastructural changes related to tumor cell proliferation. *Magnetic resonance in medicine*, **42**: 248-257.

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

Responsabile: Angela Battistini (Laboratorio di virologia)

* Coccia E.M., Del Russo N., Stellacci E., Orsatti R., Benedetti E., Marziali G., Hiscott J., Battistini A. (1999). Activation and repression of the 2-5A synthetase and p21 gene promoters by IRF-1 and IRF-2. *Oncogene (Basingstoke)*, **18** (12): 2129-2137.

* Coccia E.M., Del Russo N., Stellacci E., Testa U., Marziali G., Battistini A. (1999). STAT1 activation during monocyte to macrophage maturation: role of adhesion molecules. *International immunology*, **11** (7): 1075-1083.

* Coccia E.M., Passini N., Battistini A., Pini C., Sinigaglia F., Rogge L. (1999). Interleukin-12 induces expression of interferon regulatory factor-1 via signal transducer and activator of transcription-4 in human T helper type 1 cells. *Journal of biological chemistry*, **274** (10): 6698-6703.

* Marziali G., Perrotti E., Ilari R., Coccia E.M., Mantovani R., Testa U., Battistini A. (1999). The activity of the CCAAT-box binding factor NF-Y is modulated through the regulated

expression of its A subunit during monocyte to macrophage differentiation: regulation of tissue-specific genes through a ubiquitous transcription factor. *Blood*, **93** (2): 519-526.

* Marziali G., Perrotti E., Ilari R., Coccia E.M., Testa U., Battistini A. (1999). Transcriptional regulation of the Ferritin H-Chain and transferrin receptor in hematopoietic cells. Proceedings of the 28. Annual scientific meeting of the international society for experimental hematology (ISEH). Montecarlo, July 10-14, 1999. In: *Molecular biology of haematopoiesis*. N.G. Abraham, R.K. Shadduck, A.S. Levine, F. Takaku (Eds). Andover, Interscept. Vol. **6**. p. 391-402.

Percario Z.A., Giandomenico V., Fiorucci G., Chiantore Maria V., Vannucchi S., Hiscott J., Affabris E., Romeo G. (1999). Retinoic acid is able to induce interferon regulatory factor 1 in squamous carcinoma cells via a STAT-1 independent signalling pathway. *Cell growth and differentiation*, **10**: 263-270.

* Sposi N.M., Marziali G., Pelosi E., Battistini A., Testa U., Peschle C. (1999). Pattern of PU.1 binding to M-CSF receptor promoter during monocyte to macrophage maturation. In: *Molecular biology of hematopoiesis 6*. N.G. Abraham (Ed.). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers. p. 263-267.

* Vetrugno V., Malchow M., Liu Q.G., Marziali G., Battistini A., Pocchiari M. (1999). Expression of wild-type and V210I mutant prion protein in human neuroblastoma cells. *Neuroscience letters*, **270**: 41-44.

Danno e riparazione del DNA nella eziopatogenesi dei tumori.

Responsabile: Margherita Bignami (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

Aquilina G., Crescenzi M., Bignami M. (1999). Mismatch repair, G2/M cell cycle arrest and lethality after DNA damage. *Carcinogenesis (New York)*, **20** (12): 2317-2325.

Humbert O., Fiumicino S., Aquilina G., Branch P., Oda S., Zijno A., Karran P., Bignami M. (1999). Mismatch repair and differential sensitivity of mouse and human cells to methylating agents. *Carcinogenesis (New York)*, **20** (2): 205-214.

Lettieri T., Marra G., Aquilina G., Bignami M., Crompton N.E.A., Palombo F., Jiricny J. (1999). Effect of hMSH6 cDNA expression on the phenotype of mismatch repair-deficient colon cancer cell line HCT15. *Carcinogenesis (New York)*, **20** (3): 373-382.

O'Discroll M., Martinelli S., Ciotta C., Karran P. (1999). Combined mismatch and nucleotide excision repair defects in a human cell line: mismatch repair processes methylation but not UV-or ionizing radiation -induced DNA damage. *Carcinogenesis (New York)*, **20** (5): 799-804.

Regolazione genica nei melanomi e in neoplasie di diversa origine.

Responsabile: Alessandra Carè (Laboratorio di ematologia e oncologia)

* Carè A., Valtieri M., Mattia G., Meccia E., Masella B., Luchetti L., Felicetti F., Colombo M.P., Peschle C. (1999). Enforced expression of HOXB7 promotes hematopoietic stem cell proliferation and myeloid-restricted progenitor differentiation. *Oncogene (Basingstoke)*, **18** (11): 1993-2001.

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

Responsabile: Maurizio Cianfriglia (Laboratorio di immunologia)

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

Responsabile: Maria Ferrantini (Laboratorio di virologia)

D'Agostino G., Aricò E., Santodonato L., Venditti M., Sestili P., Masuelli L., Coletti A., Modesti A., Picchio G., Mosier D.E., Ferrantini M., Belardelli F. (1999). Type 1 consensus IFN (IFN-con1) gene transfer into KSHV/HHV-8-infected BCBL-1 cells causes inhibition of viral lytic cycle activation via induction of apoptosis and abrogates tumorigenicity in SCID mice. *Journal of interferon and cytokine research*, **19**: 1305-1316.

Rozera C., Carlei D., Lollini P., De Giovanni C., Musiani P., Di Carlo E., Belardelli F., Ferrantini M. (1999). Interferon (IFN)-Beta gene transfer into TS/A adenocarcinoma cells and comparison with IFN-alfa. Differential effects on tumorigenicity and host response. *American journal of pathology*, **154** (4): 1211-1222.

Rozera C., Mecchia M., Gresser I., Bandu M.T., Proietti E., Venditti M., Sestili P., Santini S.M., Fais S., Belardelli F., Ferrantini M. (1999). Murine interferon-alpha1 gene-transduced ESb tumor cells are rejected by host-mediated mechanisms despite resistance of the parental tumor to interferon-alpha/beta therapy. *Cancer gene therapy*, **6** (3): 246-253.

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

Responsabile: Franca Podo (Laboratorio di biologia cellulare)

* Ferretti A., Knijn A., Iorio E., Pulciani S., Giambenedetti M., Molinari A., Meschini S., Stringaro A., Calcabrini A., Freitas I., Strom R., Arancia G., Podo F. (1999). Biophysical and structural characterization of ¹H-NMR-detectable mobile lipid domains in NIH-3T3 fibroblasts. *Biochimica et biophysica acta*, **1438**: 329-348.

Podo F. (1999). Tumour phospholipid metabolism. *NMR in biomedicine*, **12**: 413-439.

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

Responsabile: Enrico Proietti (Laboratorio di virologia)

Modulazione dell'attività antitumorale delle cellule NK umane.

Responsabile: Carlo Ramoni (Laboratorio di immunologia)

* Puddu P., Fais S., Luciani F., Gherardi G., Dupuis M.L., Romagnoli G., Ramoni C., Cianfriglia M., Gessani S. (1999). Interferon-gamma up-regulates expression and activity of P-glycoprotein in human peripheral blood monocyte-derived macrophages. *Laboratory investigation*, **79** (10): 1299-1309.

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

Responsabile: Massimo Sargiacomo (Laboratorio di ematologia e oncologia)

Parolini I., Sargiacomo M., Galbiati F., Rizzo G., Grignani F., Engelman J.A., Okamoto T., Ikezu T., Scherer P.E., Mora R., Rodriguez-Boulant E., Peschle C., Lisanti M.P. (1999). Expression of Caveolin-1 is required for the transport of Caveolin-2 to the plasma membrane. *Journal of biological chemistry*, **274** (36): 25718-25725.

Parolini I., Topa S., Sorice M., Pace A., Ceddia P., Montesoro E., Pavan A., Lisanti M.P., Peschle C., Sargiacomo M. (1999). Phorbol ester-induced disruption of the CD4-Lck complex occurs within a detergent-resistant microdomain of the plasma membrane. *Journal of biological chemistry*, **274** (20): 14176-14187.

I recettori dei fattori di crescita nell'èmoipoiesi normale e leucemica.

Responsabile: Ugo Testa (Laboratorio di ematologia e oncologia)

* Coccia E.M., Del Russo N., Stellacci E., Testa U., Marziali G., Battistini A. (1999). STAT1 activation during monocyte to macrophage maturation: role of adhesion molecules. *International immunology*, **11** (7): 1075-1083.

* De Maria R., Testa U., Luchetti L., Zeuner A., Stassi G., Pelosi E., Riccioni R., Felli N., Samoggia P., Peschle C. (1999). Apoptotic role of Fas/Fas ligand system in the regulation of erythropoiesis. *Blood*, **93** (3): 796-803.

De Maria R., Zeuner A., Eramo A., Domenichelli C., Bonci D., Grignani F., Srinivasula S.M., Alnemri E.S., Testa U., Peschle C. (1999). Negative regulation of erythropoiesis by caspase-mediated cleavage of GATA-1. *Nature (London)*, **401**: 489-493.

* Marziali G., Perrotti E., Ilari R., Coccia E.M., Mantovani R., Testa U., Battistini A. (1999). The activity of the CCAAT-box binding factor NF-Y is modulated through the regulated expression of its A subunit during monocyte to macrophage differentiation: regulation of tissue-specific genes through a ubiquitous transcription factor. *Blood*, **93** (2): 519-526.

Testa U., Militi S., Riccioni R., Sposi N.M., Parolini I., Samoggia P., Pelosi E., Peschle C. (1999). Differential expression of IL-3 and GM-CSF receptor common signal transducing subunit (betaC) during normal hematopoietic differentiation. In: *Molecular biology of hematopoiesis 6*. N.G. Abraham (Ed.). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers. p. 235-247.

Epidemiologia dei tumori

Responsabile: Arduino Verdecchia (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Buiatti E., Arniani S., Verdecchia A., Tomatis L., Italian cancer registries. (1999). Results from a historical survey of the survival of cancer patients given Di Bella multitherapy. *Cancer*, **86** (10): 2143-2149.

* Capocaccia R., Gatta G., Chessa E., Valente F. (1999). The EUROCORE-2 study. In: *Survival of cancer patients in Europe: the EUROCORE-2 study*. F. Berrino, R. Capocaccia, J. Esteve, G. Gatta, T. Hakulinen, A. Micheli, M. Sant A. Verdecchia (Eds). Lyon, IARC. Vol. **151**. p. 1-40.

* Carrani E., Roazzi P., Capocaccia R. (1999). Organization and use of the EUROCORE-2 compact disk. In: *Survival of cancer patients in Europe: the EUROCORE-2 study*. F. Berrino, R. Capocaccia, J. Esteve, G. Gatta, T. Hakulinen, A. Micheli, M. Sant A. Verdecchia (Eds). Lyon, IARC. Vol. **151**. p. 569-572.

* De Angelis R., Capocaccia R., Hakulinen T., Soderman B., Verdecchia A. (1999). Mixture models for cancer survival analysis: application to population-based data with covariates. *Statistics in medicine*, **18**: 441-454.

* Gatta G., Capocaccia R., Hakulinen T., Sant M., Verdecchia A., De Angelis G., Micheli A., Berrino F., EUROCORE working group. (1999). Variations in survival for invasive cervical cancer among European women, 1978-89. *CCC. Cancer causes and control*, **10**: 575-581.

* *La mortalità in Italia nel periodo 1970-1992: evoluzione e geografia*. (1999). A cura di L. Frova, S. Prati, G. Boccuzzo, R. Capocaccia, S. Conti, M. Masocco, V. Toccaceli, A. Verdecchia. Roma, ISTAT. 435 p.

* Micheli A., De Angelis G., Giorgi Rossi A., Capocaccia R. (1999). General mortality and survival of cancer patients in Europe. In: *Survival of cancer patients in Europe: the EUROCORE-2 study*. F. Berrino, R. Capocaccia, J. Esteve, G. Gatta, T. Hakulinen, A. Micheli, M. Sant A. Verdecchia (Eds). Lyon, IARC. Vol. **151**. p. 63-72.

* *Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study*. (1999). F. Berrino, R. Capocaccia, J. Esteve, G. Gatta, T. Hakulinen, A. Micheli, M. Sant, A. Verdecchia (Eds). Lyon, IARC. Vol. **151**. 399 p.

Vercelli M., Quaglia A., Casella C., Parodi S., Berrino F., Micheli A., Capocaccia R., EURO CARE working group, Gruppo di lavoro ITAPREVAL. (1999). Principali neoplasie in età geriatrica: indici di incidenza, sopravvivenza e prevalenza in Europa e in Italia. *Geriatrics (Roma)*, **11**: 19-30.

* Verdecchia A., Capocaccia R., Santaquilani A., Hakulinen T. (1999). Methods of survival analysis and presentation issues. In: *Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study* F. Berrino, R. Capocaccia, J. Esteve, G. Gatta, T. Hakulinen, A. Micheli, M. Sant A. Verdecchia (Eds). Lyon, IARC. Vol. **151**. p. 41-62.

Malattie infettive e parassitarie

Infezioni da Legionella pneumophila.

Responsabile: Maddalena Castellani (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Castellani Pastoris M., Lo Monaco R., Goldoni P., Mentore B., Balestra G., Ciceroni L., Visca P. (1999). Legionnaires' disease on a cruise ship linked to the water supply system: clinical and public health implications. *Clinical infectious diseases*, **28**: 33-38.

Fry N.K., Alexiou-Daniel S., Bangsberg J.M., Bernander S., Castellani Pastoris M., Etienne J., Forsblom B., Gaia V., Helbig J.H., Lindsay D., Luck P.C., Pelaz C., Uldum S.A., Harrison T.G. (1999). A multicenter evaluation of genotypic methods for the epidemiologic typing of Legionella pneumophila serogroup 1: results of a pan-European study. *Clinical microbiology and infection*, **5**: 462-477.

Visca P., Goldoni P., Luck P.C., Helbig J.H., Cattani L., Giltri G., Bramati S., Castellani Pastoris M. (1999). Multiple types of Legionella pneumophila serogroup 6 in a hospital heated-water system associated with sporadic infections. *Journal of clinical microbiology*, **37** (7): 2189-2196.

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

Responsabile: Eliana Marina Coccia (Laboratorio di immunologia)

* Coccia E.M., Del Russo N., Stellacci E., Orsatti R., Benedetti E., Marziali G., Hiscott J., Battistini A. (1999). Activation and repression of the 2-5A synthetase and p21 gene promoters by IRF-1 and IRF-2. *Oncogene (Basingstoke)*, **18** (12): 2129-2137.

* Coccia E.M., Del Russo N., Stellacci E., Testa U., Marziali G., Battistini A. (1999). STAT1 activation during monocyte to macrophage maturation: role of adhesion molecules. *International immunology*, **11** (7): 1075-1083.

* Coccia E.M., Passini N., Battistini A., Pini C., Sinigaglia F., Rogge L. (1999). Interleukin-12 induces expression of interferon regulatory factor-1 via signal transducer and activator of transcription-4 in human T helper type 1 cells. *Journal of biological chemistry*, **274** (10): 6698-6703.

* Marziali G., Perrotti E., Ilari R., Coccia E.M., Mantovani R., Testa U., Battistini A. (1999). The activity of the CCAAT-box binding factor NF-Y is modulated through the regulated expression of its A subunit during monocyte to macrophage differentiation: regulation of tissue-specific genes through a ubiquitous transcription factor. *Blood*, **93** (2): 519-526.

* Marziali G., Perrotti E., Ilari R., Coccia E.M., Testa U., Battistini A. (1999). Transcriptional regulation of the Ferritin H-Chain and transferrin receptor in hematopoietic cells. Proceedings of the 28. Annual scientific meeting of the international society for experimental hematology (ISEH). Montecarlo, July 10-14, 1999. In: *Molecular biology of haematopoiesis*. N.G. Abraham, R.K. Shadduck, A.S. Levine, F. Takaku (Eds). Andover, Intercept. Vol. 6. p. 391-402.

Welsh G.I., Kadereit S., Coccia E.M., Hovanessian Ara G., Meurs E.F. (1999). Colocalization within the nucleolus of two highly related IFN-induced human nuclear phosphoproteins with nucleolin. *Experimental cell research*, 250: 62-74.

Diagnosi, patogenesi e terapia delle micosi invasive delle mucose.

Responsabile: Flavia De Bernardis (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

De Bernardis F., Arancia S., Morelli L., Hube B., Sanglard D., Schafer W., Cassone A. (1999). Evidence that members of the secretory aspartyl proteinase gene family, in particular SAP2, are virulence factors for *Candida vaginitis*. *Journal of infectious diseases*, 179: 201-208.

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

Responsabile: Isabella Donatelli (Laboratorio di virologia)

Iorio M.A., Alatri A., Camilloni B., Neri M., Baglio G., Donatelli I. (1999). Antibody response to 1995-1996 influenza vaccine in institutionalized and non-institutionalized elderly women. *Gerontology (Basel)*, 45: 31-38.

* Kobasa D., Kodihalli S., Luo M., Castrucci M.R., Donatelli I., Suzuki Y., Suzuki T., Kawaoka Y. (1999). Amino acid residues contributing to the substrate specificity of the influenza A virus neuraminidase. *Journal of virology*, 73 (8): 6743-6751.

* Stevenson P.G., Belz G.T., Castrucci M.R., Altman J.D., Doherty P.C. (1999). A gamma-herpesvirus sneaks through a CD8+ T cell response primed to a lytic-phase epitope. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 96: 9281-9286.

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

Responsabile: Gianfranco Donelli (Laboratorio di ultrastrutture)

Barbieri E., Falzano L., Fiorentini C., Pianetti A., Baffone W., Fabbri A., Matarrese P., Casiere A., Katouli M., Kuhn I., Mollby R., Bruscolini F., Donelli G. (1999). Occurrence, diversity, and pathogenicity of halophilic *Vibrio* spp. and non-O1 *Vibrio cholerae* from estuarine waters along the Italian Adriatic coast. *Applied and environmental microbiology*, 65 (6): 2748-2753.

Donelli G., Mastrantonio P. (1999). Le tossine batteriche. In: *Tossicologia degli alimenti*. A cura di A. Capuano, G. Dugo, P. Restani. Torino, UTET. p. 13-21.

* Fabbri A., Falzano L., Frank C., Donelli G., Matarrese P., Raimondi F., Fasano A., Fiorentini C. (1999). *Vibrio parahaemolyticus* thermostable direct hemolysin modulates cytoskeletal organization and calcium homeostasis in intestinal cultured cells. *Infection and immunity*, 67 (3): 1139-1148.

Fabbri A., Gauthier M., Boquet P. (1999). The 5' region of *cnf1* harbours a translational regulatory mechanism for CNF1 synthesis and encodes the cell-binding domain of the toxin. *Molecular microbiology*, 33 (1): 108-118.

* Fiorentini C., Falzano L., Rivabene R., Fabbri A., Malorni W. (1999). N-Acetylcysteine protects epithelial cells against the oxidative imbalance due to *Clostridium difficile* toxins. *FEBS letters*, **453**: 124-128.

Patogenesi dell'AIDS e neoplasie associate: ruolo di agenti virali e citochine, e nuove strategie terapeutiche.

Responsabile: Barbara Ensoli (Laboratorio di virologia)

* Andreoni M., El-Sawaf G., Rezza G., Ensoli B., Nicastrì E., Ventura L., Ercoli L., Sarmati L., Rocchi G. (1999). High seroprevalence of antibodies to human herpesvirus-8 in Egyptian children: evidence of nonsexual transmission. *Journal of the national cancer institute*, **91** (5): 465-469.

* Ascherl G., Hohenadl C., Monini P., Zietz C., Browning P.J., Ensoli B., Sturzl M. (1999). Expression of human herpesvirus-8 (HHV-8) encoded pathogenic genes in Kaposi's Sarcoma (KS) primary lesions. *Advances in enzyme regulation*, **39**: 331-339.

* Barillari G., Sgadari C., Fiorelli V., Samaniego F., Colombini S., Manzari V., Modesti A., Nair B.C., Cafaro A., Sturzl M., Ensoli B. (1999). The Tat protein of human immunodeficiency virus type-1 promotes vascular cell growth and locomotion by engaging the $\alpha 5 \beta 1$ and $\alpha v \beta 3$ integrins and by mobilizing sequestered basic fibroblast growth factor. *Blood*, **94** (2): 663-672.

* Barillari G., Sgadari C., Palladino C., Gendelman R., Caputo A., Bohan Morris C., Nair B.C., Markham P., Nel A., Sturzl M., Ensoli B. (1999). Inflammatory cytokines synergize with the HIV-1 Tat protein to promote angiogenesis and Kaposi's Sarcoma via induction of basic fibroblast growth factor and the $\alpha v \beta 3$ integrin. *Journal of immunology (Baltimore)*, **163** (4): 1929-1935.

* Cook P.M., Whitby D., Calabro M.L., Luppi M., Kakoola D.N., Hjalgrim H., Ariyoshi K., Ensoli B., Davison A.J., Schulz T.F., International collaborative group. (1999). Variability and evaluation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in Europe and Africa. *AIDS (London)*, **13**: 1165-1176.

* Ensoli B., Sturzl M. (1999). HHV-8 and multistep tumorigenesis. (Letter to the Editor). *Trends in microbiology*, **7** (8): 310-311.

* Fiorelli V., Barillari G., Toschi E., Sgadari C., Monini P., Sturzl M., Ensoli B. (1999). IFN-gamma induces endothelial cells to proliferate and to invade the extracellular matrix in response to the HIV-1 Tat protein: implications for AIDS-Kaposi's sarcoma pathogenesis. *Journal of immunology (Baltimore)*, **162**: 1165-1170.

* Mihalcea A.M., Smith D.L., Monini P., Sgadari C., Ensoli B., Grill P.S. (1999). Treatment update for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS (London)*, **13** (Suppl. A): s215-s225.

* Monini P., Carlini F., Franco M., Ensoli B. (1999). Retrovirus ed herpesvirus nella patogenesi del sarcoma di Kaposi. *Giornale italiano di microbiologia medica odontoiatrica e clinica*, **3** (2): 135-150.

* Monini P., Carlini F., Sturzl M., Rimessi P., Superti F., Franco M., Melucci-Vigo G., Cafaro A., Goletti D., Sgadari C., Buttò S., Leone P., Leone P., Chiozzini C., Barresi C., Tinari A., Bonaccorsi A., Capobianchi M.R., Giuliani M., Di Carlo A., Andreoni M., Rezza G., Ensoli B. (1999). Alpha interferon inhibits human herpesvirus 8 (HHV-8) reactivation in primary effusion lymphoma cells and reduces HHV-8 load in cultured peripheral blood mononuclear cells. *Journal of virology*, **73** (5): 4029-4041.

Monini P., Colombini S., Sturzl M., Goletti D., Cafaro A., Sgadari C., Buttò S., Franco M., Leone P., Fais S., Leone P., Melucci-Vigo G., Chiozzini C., Carlini F., Ascherl G., Cornali E., Zietz C., Ramazzotti E., Ensoli F., Andreoni M., Pezzotti P., Rezza G., Yarchoan R., Gallo R.C., Ensoli B. (1999). Reactivation and persistence of human herpesvirus-8 infection in B cells and monocytes by Th-1 cytokines increased in Kaposi's sarcoma. *Blood*, **93** (12): 4044-4058.

* Rezza G., Andreoni M., Dorrucci M., Pezzotti P., Monini P., Zerboni R., Salassa B., Colangeli V., Sarmati L., Nicastri E., Barbanera M., Pristerà R., Aiuti F., Ortona L., Ensoli B., for the Italian seroconversion study group. (1999). Human herpesvirus 8 seropositivity and risk of Kaposi's sarcoma and other acquired immunodeficiency syndrome-related diseases. *Journal of the national cancer institute*, **91** (17): 1468-1474.

* Rezza G., Dorrucci M., Andreoni M., Arpino C., De Luca A., Monini P., Nicastri E., Alliegro M.B., Pezzotti P., Ensoli B., for the Italian HIV-seroconversion study. (1999). Does HHV-8 have a protective role on the development of HIV encephalopathy?. *Neurology*, **53**: 2032-2036.

* Sturzl M., Ensoli B. (1999). Big but weak: how many pathogenic genes does human herpesvirus-8 need to cause Kaposi's sarcoma? (Review). *International journal of oncology*, **14**: 287-289.

* Sturzl M., Hohenadl C., Zietz C., Costanos-Velez E., Wunderlich A., Ascherl G., Biberfeld P., Monini P., Browning P.J., Ensoli B. (1999). Expression of K13/v-FLIP gene of human herpesvirus 8 and apoptosis in Kaposi's sarcoma spindle cells. *Journal of the national cancer institute*, **91** (20): 1725-1733.

* Sturzl M., Wunderlich A., Ascherl G., Hohenadl C., Monini P., Zietz C., Browning P.J., Neipel F., Biberfeld P., Ensoli B. (1999). Human herpesvirus-8 (HHV-8) gene expression in Kaposi's sarcoma (KS) primary lesions: an in situ hybridization study. *Leukemia*, **13** (Suppl. 1): s110-s112.

Infezioni da micobatteri.

Responsabile: Lanfranco Fattorini (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

* Corti A., Fattorini L., Thoresen O.F., Ricci M.L., Gallizia A., Pelagi M., Li Y.J., Orefici G. (1999). Upregulation of p75 tumor necrosis factor alpha receptor in Mycobacterium avium-infected mice: evidence for a functional role. *Infection and immunity*, **67** (11): 5762-5767.

Fattorini L., Iona E., Ricci M.L., Thoresen O.F., Orrù G., Oggioni M.R., Tortoli E., Piersimoni C., Chiaradonna P., Tronci M., Pozzi G., Orefici G. (1999). Activity of 16 antimicrobial agents against drug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. *Microbial drug resistance (Larchmont)*, **5** (4): 265-270.

* Fattorini L., Mattei M., Placido R., Li B., Iona E., Agrimi U., Colizzi V., Orefici G. (1999). Mycobacterium avium infection in BALB/c and SCID mice. *Journal of medical microbiology*, **48**: 577-583.

* Fattorini L., Xiao Y., Mattei M., Li Y.J., Iona E., Thoresen O.F., Orefici G. (1999). Activities of eighteen antimicrobial regimens against Mycobacterium avium infection in beige mice. *Microbial drug resistance (Larchmont)*, **5** (3): 227-233.

* Pozzi G., Meloni M., Iona E., Orrù G., Thoresen O.F., Ricci M.L., Oggioni M.R., Fattorini L., Orefici G. (1999). rpoB mutations in multidrug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis isolated in Italy. *Journal of clinical microbiology*, **37** (4): 1197-1199.

Enterovirus e virus enteritogeni. I) Caratterizzazione strutturale, antigenica e funzionale di poliovirus e rotavirus. II) Studio dei meccanismi d'azione di flavanoidi sulla replicazione del poliovirus. III) Analisi della traduzione degli mRNA per le proteine ribosomali in cellule infettate con poli.

Responsabile: Lucia Fiore (Laboratorio di virologia)

Cardinali B., Fiore L., Campioni N., De Dominicis A., Pierandrei Amaldi P. (1999). Resistance of ribosomal protein mRNA translation to protein synthesis shutoff induced by poliovirus. *Journal of virology*, **73** (8): 7070-7076.

* Fiore L., Novello F., Simeoni P., Amato C., Vellucci L., De Stefano D., Grandolfo M.E., Luzzi I., AFP study group. (1999). Surveillance of acute flaccid paralysis in Italy: 1996-1997. *European journal of epidemiology*, **15**: 757-763.

Genovese D., Catone S., Farah M.E., Gambacorta A., Fiore L. (1999). Isolation and biological characterization of 3(H2)-isoflavene-resistant and -dependent poliovirus type 2 Sabin mutants. *Journal of general virology*, **80**: 157-167.

* Maiello A., Guidetti A., Poncetta D., Ossola O., Guidetti L., Buttinelli G., Fiore L., Moiraghi Ruggerini A. (1999). Enteroviruses in the recreational waters of lake Orta. *Lakes and reservoirs, research and management*, **4**: 93-99.

* Muresu E., Mura I., Castiglia P., Solinas G., Lai A., Fiore L., Gruppo referenti AFP Sardegna, Maida A. (1999). La sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute (AFP) in Sardegna. *Epidemiologia in Sardegna*, **2**: 41-46.

Meccanismi molecolari nella regolazione dello sviluppo dei parassiti malarici.

Responsabile: Clara Frontali (Laboratorio di biologia cellulare)

Alano P., Birago C., Picci L., Ponzi M., Sallicandro P., Scotti R., Silvestrini F. (1999). Genome plasticity and sexual differentiation in Plasmodium. *Parassitologia (Roma)*, **41**: 149-151.

Birago C., Pace T., Picci L., Pizzi E., Scotti R., Ponzi M. (1999). The putative gene for the first enzyme of glutathione biosynthesis in Plasmodium berghei and Plasmodium falciparum. *Molecular and biochemical parasitology*, **99**: 33-40.

Dorin D., Alano P., Boccaccio I., Cicéron L., Doerig C., Sulpice R., Parzy D., Doerig C. (1999). An atypical mitogen-activated protein kinase (MAPK) homologue expressed in gametocytes of the human malaria parasite Plasmodium falciparum. *Journal of biological chemistry*, **274** (42): 29912-29920.

Frontali C., Pizzi E. (1999). Similarity in oligonucleotide usage in introns and intergenic regions contributes to long-range correlation in the Caenorhabditis elegans genome. *Gene (Amsterdam)*, **232**: 87-95.

Pizzi E., Frontali C. (1999). Molecular evolution of coding and non-coding regions in Plasmodium. *Parassitologia (Roma)*, **41**: 89-91.

Putignani L., Sallicandro P., Alano P., Abrahamsen M.S., Crisanti A., Spano F. (1999). Chromosome mapping in Cryptosporidium parvum and establishment of a long-range restriction map for chromosome VI. *FEMS microbiology letters*, **175**: 231-238.

Severini C., Silvestrini F., Sannella A., Barca S., Gradoni L., Alano P. (1999). The production of the osmiophilic body protein Pfg377 is associated with stage of maturation and sex in Plasmodium falciparum gametocytes. *Molecular and biochemical parasitology*, **100**: 247-252.

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

Responsabile: Colomba Giorgi (Laboratorio di virologia)

Ciufolini M.G., Fiorentini C., Di Bonito P., Mochi S., Giorgi C. (1999). Detection of Toscana virus-specific immunoglobulins G and M by an enzyme-linked immunosorbent assay based on recombinant viral nucleoprotein. *Journal of clinical microbiology*, **37** (6): 2010-2012.

Ciufolini M.G., Verani P., Nicoletti L., Fiorentini C., Bassetti D., Mondardini V., Caruso G. (1999). Recent advances in the eco-epidemiology of tick borne encephalitis in Italy. *AAMJ. Alpe adria microbiology journal*, **8** (1): 81-83.

Di Bonito P., Nicoletti L., Mochi S., Accardi L., Marchi A., Giorgi C. (1999). Immunological characterization of Toscana virus proteins. *Archives of virology*, **144**: 1947-1960.

Magurano F., Nicoletti L. (1999). Humoral response in Toscana virus acute neurologic disease investigated by viral-protein-specific immunoassays. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, **6** (1): 55-60.

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

Responsabile: Luigi Gradoni (Laboratorio di parassitologia)

De Luna R., Vuotto M.L., Ielpo M.T.L., Ambrosio R., Piantedosi D., Moscatiello V., Ciaramella P., Scalone A., Gradoni L., Mancino D. (1999). Early suppression of lymphoproliferative response in dogs with natural infection by *Leishmania infantum*. *Veterinary immunology and immunopathology*, **70**: 95-103.

Gradoni L. (1999). Epizootiology of canine leishmaniasis in southern Europe. Proceedings of a Canine Leishmaniasis Forum. Barcelona, January 28-31, 1999. In: *Canine leishmaniasis: an update*. R. Killick-Kendrick (Ed.). Wiesbaden, Hoechst Roussel Vet. p. 32-39.

* Gradoni L. (1999). Leishmaniasis. In: *Conn's current therapy*. R. E. Rakel (Ed.). Philadelphia, W.B. Saunders Company. p. 87-90.

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

Responsabile: Marina Gramiccia (Laboratorio di parassitologia)

* Angelici M.C., Buffolano W., Grandolfo M.E., Gramiccia M., Majori G. (1999). Il controllo della toxoplasmosi congenita in Italia: il progetto dell'Istituto Superiore di Sanità. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile*. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 329-333.

Marinucci M., Romi R., Mancini P., Di Luca M., Severini C. (1999). Phylogenetic relationships of seven palearctic members of the maculipennis complex inferred from ITS2 sequence analysis. *Insect molecular biology*, **8** (4): 469-480.

Martin-Sanchez J., Lepe J.A., Toledo A., Ubeda J.M., Guevara D.C., Morillas-Marquez F., Gramiccia M. (1999). *Leishmania (Leishmania) infantum* enzymatic variants causing canine leishmaniasis in the Huelva province (south-west Spain). *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene*, **93**: 495-496.

Fattori di virulenza e caratterizzazione molecolare di patogeni enterici.

Responsabile: Ida Luzzi (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

* Falbo V., Carattoli A., Tosini F., Pezzella C., Dionisi A.M., Luzzi I. (1999). Antibiotic resistance conferred by a conjugative plasmid and a class 1 integron in *Vibrio cholerae* O1 El tor strains isolated in Albania and Italy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **43** (3): 693-696.

Farina C., Luzzi I., Lorenzi N. (1999). *Vibrio cholerae* O2 sepsis in a patient with AIDS. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases*, **18**: 203-205.

Zagaglia C., Sollini L., Paludi D., Modica F., Piccolomini R., Catamo G., Calconi A., Filetici E., Casalino M., Nicoletti M. (1999). Virulence factors of *Salmonella* ser. enteritidis strains isolated in Italy from food-borne outbreaks. *International journal of immunopathology and pharmacology*, **12** (2): 89-96.

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

Responsabile: Michele Maroli (Laboratorio di parassitologia)

Fausto A.M., Taddei A.R., Mazzini M., Maroli M. (1999). Morphology and ultrastructure of spiracles in phlebotomine sandfly larvae. *Medical and veterinary entomology*, **13**: 101-109.

Maroli M., Gradoni L., Mizzoni V., Siragusa A. (1999). Deltamethrin-impregnated dog collars (Scalibor) to control canine leishmaniasis transmission: a pilot field study in an endemic focus of southern Italy. Proceedings of a Canine Leishmaniasis Forum. Barcelona, January 28-31, 1999. In: *Canine leishmaniasis: an update*. R. Killick-Kendrick (Ed.). Wiesbaden, Hoechst Roussel Vet. p. 96-99.

Componenti antigeniche e determinanti di virulenza di batteri anaerobi patogeni per l'uomo.

Responsabile: Paola Mastrantonio (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Mauri P.L., Pietta P.G., Maggioni A., Cerquetti M., Sebastianelli A., Mastrantonio P. (1999). Characterization of surface layer proteins from *Clostridium difficile* by liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry*, **13**: 695-703.

Le meningiti batteriche

Responsabile: Paola Mastrantonio (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Ciofi degli Atti M.L., Tozzi A.E., Salmaso S., Cerquetti M., Mastrantonio P. (1999). *Sorveglianza delle malattie invasive da Haemophilus influenzae in Italia/Surveillance of Haemophilus influenzae invasive disease in Italy. Progress report*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/5). 50 p.

* La sorveglianza delle malattie invasive da *Haemophilus influenzae* in Italia durante il 1997. (1999). A cura di Gruppo di studio sulla sorveglianza malattie invasive da *Haemophilus influenzae*. *Rivista italiana di pediatria*, **25** (2): 263-270.

* Mastrantonio P., Stefanelli P., Conti F., Cardines R., Sofia T., Salmaso S. (1999). Monitoring the genotype of meningococcal strains during an endemic period. *Clinical microbiology and infection*, **5** (12): 748-752.

* Pantosti A. (1999). Antibioticoresistenza e sierotipi di ceppi invasivi di *Streptococcus pneumoniae* isolati in Italia. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*, **11** (4): 265-270.

* Tarasi A., Venditti M., D'Ambrosio F., Pantosti A. (1999). Antimicrobial susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Italy by agar dilution method and E test. *Microbial drug resistance (Larchmont)*, **5** (3): 215-218.

Epidemiologia delle epatopatie acute e croniche.

Responsabile: Alfonso Mele (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

* Argentini C., Dettori S., Loiacono L., Guadagnino V., Stroffolini T., Rapicetta M. (1999). Molecular characterization of HCV 1b Intra-familial infection through three generations. *Virus genes*, **18** (2): 169-174.

Chiaromonte M., Stroffolini T., Vian A., Stazi M.A., Floreani A., Lorenzoni U., Lobello S., Farinati F., Naccarato R. (1999). Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer*, **85** (10): 2132-2137.

Corona R., Stroffolini T., Giglio A., Cotichini R., Tosti M.E., Prignano G., Di Carlo A., Maini A., Mele A. (1999). Lack of evidence for increased risk of hepatitis A infection in homosexual men. *Epidemiology and infection*, **123**: 89-93.

* Croci L., Ciccozzi M., De Medici D., Di Pasquale S., Fiore A., Mele A., Toti L. (1999). Inactivation of hepatitis A virus in heat-treated mussels. *Journal of applied microbiology*, **87**: 884-888.

Mele A., Stroffolini T., Saggiocca L., Amoroso P. (1999). Hepatitis A vaccine for secondary hepatitis A infection (Letter). *Lancet (British ed.)*, **354** (9175): 342-343.

Mele A., Stroffolini T., Tosti M.E., Corona R., Santonastasi F., Gallo G., Ragni P., Balocchini E., Bernacchia R., Moiraghi Ruggenini A. (1999). Heterosexual transmission of hepatitis C in Italy. *Journal of medical virology*, **57**: 111-113.

Monarca R., Montanaro M., Stroffolini T. (1999). Simultaneous occurrence of hepatocellular carcinoma and low grade non-Hodgkin's lymphoma in a chronic hepatitis B surface antigen carrier (Letter to the Editor). *Annals of hematology*, **78**: 531.

* Rapicetta M., Kondili L.A., Pretolani S., Stroffolini T., Chionne P., Villano U., Madonna E., Casali F., Gasbarrini G. (1999). Seroprevalence and anti-HEV persistence in the general population of the Republic of San Marino. *Journal of medical virology*, **58**: 49-53.

Saggiocca L., Amoroso P., Stroffolini T., Adamo B., Tosti M.E., Lettieri G., Esposito C., Buonocore S., Pierri P., Mele A. (1999). Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet (British ed.)*, **353** (9159): 1136-1139.

Stroffolini T., Andreone P., Andriulli A., Ascione A., Craxi A., Chiaromonte M., Galante D., Manghisi O.G., Mazzanti R., Medaglia C., Pilleri G., Rapaccini G.L., Albanese M., Taliani G., Tosti M.E., Villa E., Gasbarrini G. (1999). Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italy. *Oncology (Basel)*, **56**: 189-192.

Stroffolini T., D'Argenio P., Mele A. (1999). Prevalence of hepatitis C virus infection in the United States. (Letter to the Editor). *New England journal of medicine*, **341** (27): 2094.

Tosti M.E., Traversa G., Bianco E., Mele A. (1999). Multiple sclerosis and vaccination against hepatitis B: analysis of risk benefit profile. *Italian journal of gastroenterology and hepatology*, **31**: 388-391.

Vandelli C., Renzo F., Bertram Braum H., Tisminetzky S., Albrecht M., De Palma M., Ranzi A., Di Marco G., Stroffolini T., Baralle F., Ventura E., Michel G. (1999). Prediction of successful outcome in a randomised controlled trial of the long-term efficacy of interferon alpha treatment for chronic hepatitis C. *Journal of medical virology*, **58**: 26-34.

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

Responsabile: Annalisa Pantosti (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

D'Alessandro D., Bevilacqua M., Carreri V., Ciriminna S., Crovari P., De Stefano Carraffa D., Faggioli A., Fara G.M., Ferro A., Greco D., Grilli G., Lizioli A., Navarra M., Pantosti A., Pompa M.G., Ragni P., Roveri P., Salmaso S., Todisco T. (1999). Gruppo di lavoro sulla "Prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in Italia". Rapporto finale. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*, **11**: 341-350.

* Falbo V., Carattoli A., Tosini F., Pezzella C., Dionisi A.M., Luzzi I. (1999). Antibiotic resistance conferred by a conjugative plasmid and a class 1 integron in *Vibrio cholerae* 01 El tor strains isolated in Albania and Italy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **43** (3): 693-696.

* Pantosti A., Del Grosso M.F., Tagliabue S., Macrì A., Caprioli A. (1999). Decrease of vancomycin-resistant enterococci in poultry meat after avoparcin ban. *Lancet (British ed.)*, **354** (9180): 741-742.

* Pantosti A. (1999). Antibioticoresistenza e sierotipi di ceppi invasivi di *Streptococcus pneumoniae* isolati in Italia. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*, **11** (4): 265-270.

* Tarasi A., Venditti M., D'Ambrosio F., Pantosti A. (1999). Antimicrobial susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Italy by agar dilution method and E test. *Microbial drug resistance (Larchmont)*, **5** (3): 215-218.

Protozoi enterici emergenti.

Responsabile: Edoardo Pozio (Laboratorio di parassitologia)

Cacciò S., Homan W., Van Dijk K., Pozio E. (1999). Genetic polymorphism at the beta-tubulin locus among human and animal isolates of *Cryptosporidium parvum*. *FEMS microbiology letters*, **170**: 173-179.

Gomez Morales M.A., La Rosa G., Ludovisi A., Mochi Onori A., Pozio E. (1999). Cytokine profile induced by *Cryptosporidium* antigen in peripheral blood mononuclear cells from immunocompetent and immunosuppressed persons with cryptosporidiosis. *Journal of infectious diseases*, **179**: 967-973.

Rivasi F., Rossi P., Righi E., Pozio E. (1999). Gastric cryptosporidiosis: correlation between intensity of infection and histological alterations. *Histopathology*, **34**: 405-409.

* Tamburrini A., Pozio E. (1999). Long-term survival of *Cryptosporidium parvum* oocysts in seawater and in experimentally infected mussels (*Mytilus galloprovincialis*). *International journal for parasitology*, **29**: 711-715.

Tosini F., Cacciò S., Tamburrini A., La Rosa G., Pozio E. (1999). Identification and characterisation of three antigenic proteins from *Cryptosporidium parvum* sporozoites using a DNA library expressing poly-histidine tagged peptides. *International journal for parasitology*, **29**: 1925-1933.

Eziopatogenesi e diagnosi delle infezioni da virus epatitici.

Responsabile: Maria Rapicetta (Laboratorio di virologia)

* Argentini C., Dettori S., Loiacono L., Guadagnino V., Stroffolini T., Rapicetta M. (1999). Molecular characterization of HCV 1b Intra-familial infection through three generations. *Virus genes*, **18** (2): 169-174.

Beneduce F., Ciervo A., Kusov Y.Y., Gauss-Muller V., Morace G. (1999). Mapping of protein domains of hepatitis A virus 3AB essential for interaction with 3CD and viral RNA. *Virology (New York)*, **264**: 410-421.

* Croci L., De Medici D., Morace G., Fiore A., Scalfaro C., Beneduce F., Toti L. (1999). Detection of hepatitis A virus in shellfish by nested reverse transcription-PCR. *International journal of food microbiology*, **48**: 67-71.

* Matricardi P.M., Rosmini F., Rapicetta M., Gasbarrini G., Stroffolini T., on the behalf of the San Marino study group. (1999). Atopy, hygiene and anthroposophic lifestyle. *Lancet (British ed.)*, **354** (9176): 430.

* Rapicetta M., Dettori S., Kondili L.A., Chionne P., Ciccaglione A.R., Miceli M., Mannella E. (1999). Persistence of HCV-RNA in a blood donor with negative antibody assays. (Letter to the Editor). *Vox sanguinis (Basel)*, **76**: 192-193.

* Rapicetta M., Kondili L.A., Pretolani S., Stroffolini T., Chionne P., Villano U., Madonna E., Casali F., Gasbarrini G. (1999). Seroprevalence and anti-HEV persistence in the general population of the Republic of San Marino. *Journal of medical virology*, **58**: 49-53.

* Tisone G., Baiocchi L., Orlando G., Palmieri G.P., Pisani F., Rapicetta M., Strati F., Anselmo A., Torri E., Bellanova G., Casciani C.U., Angelico M. (1999). Hepatitis C reinfection after liver transplantation in relation to virus genotype. *Transplantation proceedings*, **31**: 490-491.

Epidemiologia dell'HIV ed altre infezioni trasmesse per via sessuale e/o parenterale.

Responsabile: Giovanni Rezza (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Valutazione e prevenzione dei rischi di reintroduzione della malaria in Italia.

Responsabile: Roberto Romi (Laboratorio di parassitologia)

Epidemiologia delle malattie prevenibili da vaccino.

Responsabile: Stefania Salmaso (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

* La sorveglianza delle malattie invasive da *Haemophilus influenzae* in Italia durante il 1997. (1999). A cura di Gruppo di studio sulla sorveglianza malattie invasive da *Haemophilus influenzae*. *Rivista italiana di pediatria*, **25** (2): 263-270.

Spila Alegiani S., Salmaso S., Rota M.C., Tozzi A.E., Raschetti R., Italian SVEVA group. (1999). Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study. *Vaccine*, **17**: 1898-1904.

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 ed acquisita

Responsabile: Alessandra Siracusano (Laboratorio di immunologia)

Bruschi F., Ortona E., Ioppolo S., Siracusano A., Bonadio M. (1999). Immunochemical and molecular characterization of vertebral hydatid fluid. *Scandinavian journal of infectious diseases*, **31** (3): 322-323.

Margutti P., Ortona E., Vaccari S., Barca S., Riganò R., Teggi A., Muhschlegel F., Frosch M., Siracusano A. (1999). Cloning and expression of a cDNA encoding an elongation factor 1beta/delta protein from *Echinococcus granulosus* with immunogenic activity. *Parasite immunology*, **21**: 485-492.

Riganò R., Profumo E., Buttari B., Teggi A., Siracusano A. (1999). Cytokine gene expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with pharmacologically treated cystic echinococcosis. *Clinical and experimental immunology*, **118**: 95-101.

Riganò R., Profumo E., Ioppolo S., Notargiacomo S., Teggi A., Siracusano A. (1999). Serum cytokine detection in the clinical follow up of patients with cystic echinococcosis. *Clinical and experimental immunology*, **115**: 503-507.

Tamburrini E., Ortona E., Visconti E., Mencarini P., Margutti P., Zolfo M., Barca S., Peters S.E., Wakefield A.E., Siracusano A. (1999). Pneumocystis carinii infection in young non-immunosuppressed rabbits. Kinetics of infection and of the primary specific immune response. *Medical microbiology and immunology*, **188**: 1-7.

Visconti E., Ortona E., Margutti P., Marinaci S., Zolfo M., Pastore Celentano L., Mencarini P., Siracusano A., Tamburrini E. (1999). Identification of dihydropteroate (DHPS) gene mutant in Pneumocystis carinii in respiratory samples of HIV+ patients from 1992 to 1997. *Journal of eukaryotic microbiology*, **46** (5): 132S.

Visconti E., Ortona E., Margutti P., Marinaci S., Zolfo M., Pastore Celentano L., Mencarini P., Siracusano A., Tamburrini E. (1999). Successful treatment of PCP episodes caused by Pneumocystis carinii with mutant dihydropteroate (DHPS) gene. *Journal of eukaryotic microbiology*, **46** (5): 135S.

Studio dei fattori di virulenza di agenti patogeni ad habitat gastrointestinale e delle loro interazioni con le cellule degli ospiti.

Responsabile: Fabiana Superti (Laboratorio di ultrastrutture)

Basoli A., Fiocca F., Di Rosa R., Baldassarri L., Donelli G. (1999). Biliary stent occlusion: a microbiological and scanning electron microscopy (SEM) investigation. In: *Advances in abdominal surgery*. E. Zanella (Ed.). Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. p. 69-80.

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

Responsabile: Maurizio Tomasi (Laboratorio di biologia cellulare)

Ammendolia M.G., Tinari A., Calcabrini A., Superti F. (1999). Poliovirus infection induces apoptosis in CaCo-2 cells. *Journal of medical virology*, **59**: 122-129.

Bellini T., Pasti C., Manfrinato M.C., Tomasi M., Dallochio F. (1999). Anomeric specificity and protein-substrate interactions support the 3D model for the hemagglutinin-neuraminidase from Sendai virus. *Biochemical and biophysical research communications*, **262**: 401-405.

Di Rosa R., Basoli A., Donelli G., Penni A., Salvatori F.M., Fiocca F., Baldassarri L. (1999). A microbiological and morphological study of blocked biliary stents. *Microbial ecology in health and disease*, **11**: 84-88.

Marchetti M., Superti F., Ammendolia M.G., Rossi P., Valenti P., Seganti L. (1999). Inhibition of poliovirus type 1 infection by iron-, manganese- and zinc-saturated lactoferrin. *Medical microbiology and immunology*, **187**: 199-204.

Moscuo N., Sverdrup F., Breiding D.E., Androphy E.J. (1999). Two distinct regions of the BPV1 E1 replication protein interact with the activation domain of E2. *Virus research*, **65**: 141-154.

Streptococchi ed infezioni streptococciche.

Responsabile: Cristina Von Hunolstein (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Tissi L., Puliti M., Barluzzi R., Orefici G., von Hunolstein C., Bistoni F. (1999). Role of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, and interleukin-6 in a mouse model of group B streptococcal arthritis. *Infection and immunity*, **67** (9): 4545-4550.

von Hunolstein C., Parisi L., Tissi L., Recchia S., Alfarone G., Nicolini L., Volpe C., Wagner B., Motlovà J., Orefici G. (1999). Virulence properties of type VII Streptococcus agalactiae (group B streptococci) and immunochemical analysis of capsular type polysaccharide. *Journal of medical microbiology*, **48**: 983-990.

Valutazione e prevenzione dei rischi di reintroduzione della malaria in Italia.

Responsabile: Roberto Romi (Laboratorio di parassitologia)

Majori G., Romi R. (1999). Sorveglianza della malaria di importazione in Italia. In: *Convegno internazionale di medicina dei viaggi*. Brescia, 9-11 settembre 1999. p. (2 p.).

Majori G. (1999). The long road to malaria eradication. *Lancet (British ed.)*, **354** (Suppl.): siv31.

Romi R., Boccolini D., Majori G. (1999). Malaria surveillance in Italy: 1997 analysis and 1998 provisional data. *Euro surveillance*, **4** (7-8): 85-87.

Romi R. (1999). Anopheles labranchiae, an important malaria vector in Italy, and other potential malaria vectors in Southern Europe. *European mosquito bulletin*, **4**: 8-10.

Malattie metaboliche, cronico-degenerative e cardiovascolari

Eziopatogenesi delle complicanze nel diabete mellito: ruolo dei prodotti finali della glicosilazione non enzimatica (AGE) e di nuovi marker ormonali.

Responsabile: Angela Maria Buongiorno (Laboratorio di biochimica clinica)

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

Responsabile: Alfredo Cantafora (Laboratorio di metabolismo e biochimica patologica)

Botham K.M., Avella M., Cantafora A., Bravo E. (1999). The hepatic uptake of rat high-density lipoprotein cholesteryl ester is delayed after treatment with cholesteryl ester transfer protein. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*, **220**: 31-38.

Bravo E., Cantafora A., Cicchini C., Avella M., Botham K.M. (1999). The influence of estrogen on hepatic cholesterol metabolism and biliary lipid secretion in rats fed fish oil. *Biochimica et biophysica acta*, **1437**: 367-377.

Cantafora A., Bertolini S., Calandra S. (1999). Ipercolesterolemia familiare e mutazioni nel gene del recettore delle lipoproteine a bassa densità in Italia. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile*. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 177-184.

Cantafora A., Bravo E. (1999). Meccanismi alla base della captazione e utilizzazione epatica dei lipidi destinati alla secrezione urinaria. In: *Acidi biliari 2000. Aggiornamento per il futuro*. A cura di A. Roda, E. Roda, A. Hofmann. Milano, Masson. p. 399-416.

* Caprari P., Scuteri A., Salvati A.M., Bauco C., Cantafora A., Masella R., Modesti D., Tarzia A., Marigliano V. (1999). Aging and red blood cell membranes: a study of centenarians. *Experimental gerontology*, **34** (1): 47-57.

* Giovannini C., Straface E., Modesti D., Coni E., Cantafora A., De Vincenzi M., Malorni W., Masella R. (1999). Tyrosol, the major olive oil biophenol, protects against oxidized-LDL-induced injury in Caco-2 cells. *Journal of nutrition*, **129**: 1269-1277.

Marino G., Travali S., Reyes T., Wallace B.R., Caldarella R., Travali S., Emmanuele G., Stivala F., Barbagallo C.M., Cantafora A., Bertolini S., Notarbartolo A., Aversa M. (1999). Rapid screening of the LDL receptor point mutation FH-Genoa / Palermo. *Human mutation*, **13** (5): 412-413.

* Masella R., Cantafora A., Modesti D., Cardilli A., Gennaro L., Bocca Piccioli A., Coni E. (1999). Antioxidant activity of 3,4-DHPEA-EA and protocatechuic acid: a comparative assessment with other olive oil biophenols. *Redox report*, **4** (3): 113-121.

* Zatterale A., Kelly F.J., Korkina L.G., Malorni W., Masella R., Monti D., Pagano G. (1999). Oxidative stress in cancer prone genetic diseases: a review. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 205-209.

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

Responsabile: Annamaria Confaloni (Laboratorio di metabolismo e biochimica patologica)

* D Andrea V., Biancari F., Cavallotti D., Malinovsky L., Di Matteo F.M., Modesti A., Confaloni A.M., Salvati S., Dibra A., Falvo L., Spyrou M., Scarpa S., Modica A., De Antoni E. (1999). Thymectomy and multiple sclerosis: ultrastructural study of an experimental model. *Giornale di chirurgia*, **20** (3): 119-124.

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

Responsabile: Massimo De Vincenzi (Laboratorio di metabolismo e biochimica patologica)

* De Vincenzi M., Silano M., Luchetti R., Carratù B., Boniglia C., Pogna N.E. (1999). Agglutinating activity of alcohol-soluble proteins from quinoa seed flour in celiac disease. *Plant foods for human nutrition*, **54**: 93-100.

Rivabene R., Mancini E., De Vincenzi M. (1999). *In vitro* cytotoxic effect of wheat gliadin-derived peptides on the Caco-2 intestinal cell line is associated with intracellular oxidative imbalance: implications for coeliac disease. *Biochimica et biophysica acta*, **1453**: 152-160.

Silano M., De Vincenzi M. (1999). *In vitro* screening of food peptides toxic for coeliac and other gluten-sensitive patients: a review. *Toxicology (Amsterdam)*, **132**: 99-110.

Silano M., De Vincenzi M. (1999). Bioactive antinutritional peptides derived from cereal prolamins. *Nahrung (Weinheim)*, **43** (3): 175-184.

Studio di patologie croniche non infettive associate a risposte immunitarie con prevalente polarizzazione Th o Th2.

Responsabile: Gabriella Di Felice (Laboratorio di immunologia)

Afferni C., Iacovacci P., Barletta B., Di Felice G., Tinghino R., Mari A., Pini C. (1999). Role of carbohydrate moieties in IgE binding to allergenic components of Cupressus arizonica pollen extract. *Clinical and experimental allergy*, **29** (8): 1087-1094.

Boirivant M., Marini M., Di Felice G., Pronio A.M., Montesani C., Tersigni R., Strober W. (1999). Lamina propria T cells in Crohn's disease and other gastrointestinal

inflammation show defective CD2 pathway-induced apoptosis. *Gastroenterology (New York)*, **116** (3): 557-565.

Boirivant M., Marini M., Di Felice G. (1999). Stato funzionale dei linfociti T intestinali, meccanismi di regolazione e loro variazioni nel corso di morbo di Crohn e colite ulcerosa. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 283-287.

De Palma R., Wu S., Sallusto F., Di Felice G., Martucci P., Geraci D., Colombo M.P., Troise C., Sacerdoti G., Nocera A., Gorski J. (1999). Use of antagonist peptides to inhibit *in vitro* T cell responses to par j1, the major allergen of *Parietaria judaica* pollen. *Journal of immunology (Baltimore)*, **162** (4): 1982-1987.

Mari A., Iacovacci P., Afferni C., Barletta B., Tinghino R., Di Felice G., Pini C. (1999). Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the *in vitro* diagnosis of allergic diseases. *Journal of allergy and clinical immunology*, **103** (6): 1005-1011.

Malattie cardiovascolari arteriosclerotiche e fattori di rischio.

Responsabile: Simona Giampaoli (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

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

Responsabile: Maurizio Minetti (Laboratorio di biologia cellulare)

* Di Stasi A.M.M., Mallozzi C., Macchia G., Petrucci T.C., Minetti M. (1999). Peroxynitrite induces tyrosine nitration and modulates tyrosine phosphorylation of synaptic proteins. *Journal of neurochemistry*, **73**: 727-735.

* Fragale A., Tartaglia M., Bernardini S., Di Stasi A.M.M., Di Rocco C., Velardi F., Teti A., Battaglia P.A., Migliaccio S. (1999). Decreased proliferation and altered differentiation in osteoblasts from genetically and clinically distinct craniosynostotic disorders. *American journal of pathology*, **154** (5): 1465-1477.

Mallozzi C., Di Stasi A.M.M., Minetti M. (1999). Activation of src tyrosine kinases by peroxynitrite. *FEBS letters*, **456**: 201-206.

Minetti M., Scorza G., Pietraforte D. (1999). Peroxynitrite induces long-lived tyrosyl radical(s) in oxyhemoglobin of red blood cells through a reaction involving CO₂ and a ferryl species. *Biochemistry*, **38**: 2078-2087.

Prevenzione della cataratta senile.

Responsabile: Francesco Rosmini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Studio dei meccanismi patogenetici della malattia metabolica dell'adrenoleucodistrofia e dei meccanismi cellulari e molecolari mediante i quali i lipidi esogeni accelerano il processo di mielinogenesi. Possibilità applicative in modelli sperimentali di ipomielizzazione e demielizzazione.

Responsabile: Serafina Salvati (Laboratorio di metabolismo e biochimica patologica)

* D'Andrea V., Biancari F., Cavallotti D., Malinovsky L., Di Matteo F.M., Modesti A., Confaloni A.M., Salvati S., Dibra A., Falvo L., Spyrou M., Scarpa S., Modica A., De Antoni E. (1999). Thymectomy and multiple sclerosis: ultrastructural study of an experimental model. *Giornale di chirurgia*, **20** (3): 119-124.

Di Biase A., Avellino C., Salvati S. (1999). Adrenoleucodistrofia: genetica, fenotipi, patogenesi e trattamento. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-

infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 35 (2): 185-192.

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.

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

Responsabile: Mariella Sorcini (Laboratorio di metabolismo e biochimica patologica)

* Taruscio D., Olivieri A. (1999). Basi genetiche delle malattie endocrino-metaboliche. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 35 (2): 245-251.

Genetica umana

Difetti genetici dello sviluppo osseo: basi molecolari.

Responsabile: Piero Augusto Battaglia (Laboratorio di biologia cellulare)

* Falbo V., Carattoli A., Tosini F., Pezzella C., Dionisi A.M., Luzzi I. (1999). Antibiotic resistance conferred by a conjugative plasmid and a class 1 integron in *Vibrio cholerae* 01 El tor strains isolated in Albania and Italy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43 (3): 693-696.

* Fragale A., Tartaglia M., Bernardini S., Di Stasi A.M.M., Di Rocco C., Velardi F., Teti A., Battaglia P.A., Migliaccio S. (1999). Decreased proliferation and altered differentiation in osteoblasts from genetically and clinically distinct craniosynostotic disorders. *American journal of pathology*, 154 (5): 1465-1477.

Tartaglia M., Bordoni V., Velardi F., Basile R.T., Saulle E., Tenconi R., Di Rocco C., Battaglia P.A. (1999). Fibroblast growth factor receptor mutational screening in newborns affected by metopic synostosis. *Child's nervous system*, 15: 389-394.

Sindromi talassemiche: prevenzione, diagnosi e nuovi approcci terapeutici.

Responsabile: Adriana Massa (Laboratorio di ematologia e oncologia)

Epidemiologia genetica.

Responsabile: Maria Antonietta Stazi (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Arpino C., Curatolo P., Stazi M.A., Pellegrini A., Vlahov D. (1999). Differing risk factors for cerebral palsy in the presence of mental retardation and epilepsy. *Journal of child neurology*, 14 (3): 151-155.

* Olivieri A., Fazzini C., Grandolfo M.E., Medda E., Stazi M.A., D'Archivio M., De Angelis S., Sorcini Carta M., Gruppo di studio per il registro nazionale degli ipotiroidi congeniti. (1999). Forme congenite di ipotiroidismo: studio dei fattori di rischio e interventi di prevenzione. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 35 (2): 273-282.

Identificazione di marcatori genetici per studio e diagnosi di malattie ereditarie e della predisposizione a patologie poligenico-multifattoriali.

Responsabile: Domenica Taruscio (Laboratorio di ultrastrutture)

10. *Convegno. Recenti acquisizioni in tema di gravidanza a rischio.* (1999). A cura di D. Taruscio. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/31). 46 p.

Scarpa A., Taruscio D., Scardoni M., Iosi F., Paradisi S., Ennas M.G., Rigaud G., Moore P.S., Menestrina F. (1999). Nonrandom chromosomal imbalances in primary mediastinal B-cell lymphoma detected by arbitrarily primed PCR fingerprinting. *Genes chromosomes and cancer*, **26**: 203-209.

Taruscio D., Cerbo M. (1999). Malattie rare: concetti generali, problemi specifici ed interventi sanitari. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 237-244.

Taruscio D., D'Agnolo G. (1999). Malattie genetiche: recenti acquisizioni scientifiche e problemi sanitari etici. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 165-175.

* Taruscio D., Olivieri A. (1999). Basi genetiche delle malattie endocrino-metaboliche. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 245-251.

Studio di malattie ereditarie causate da difetti nel catabolismo degli sfingolipidi.

Responsabile: Anna Maria Vaccaro (Laboratorio di metabolismo e biochimica patologica)

Madar-Shapiro L., Pasmanik-Chor M., Vaccaro A.M., Dinur T., Dagan A., Gatt S., Horowitz M. (1999). Importance of splicing for prosaposin sorting. *Biochemical journal (London)*, **337**: 433-443.

Tatti M., Salvioli R., Ciaffoni F., Pucci P., Andolfo A., Amoresano A., Vaccaro A.M. (1999). Structural and membrane-binding properties of saposin D. *European journal of biochemistry*, **263**: 486-494.

Vaccaro A.M., Salvioli R., Tatti M., Ciaffoni F. (1999). Saposins and their interaction with lipids. *Neurochemical research*, **24** (2): 307-314.

Sangue

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

Responsabile: Patrizia Caprari (Laboratorio di biochimica clinica)

* Caprari P., Scuteri A., Salvati A.M., Bauco C., Cantafora A., Masella R., Modesti D., Tarzia A., Marigliano V. (1999). Aging and red blood cell membranes: a study of centenarians. *Experimental gerontology*, **34** (1): 47-57.

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

Responsabile: Marco Gabbianelli (Laboratorio di ematologia e oncologia)

Ziegler B.L., Muller R., Valtieri M., Lamping C.P., Thomas C.A., Gabbianelli M., Giesert C., Burhing H.J., Kanz L., Peschle C. (1999). Unicellular-unilineage erythropoietic cultures: molecular analysis of regulatory gene expression at sibling cell level. *Blood*, **93** (10): 3355-3368.

* Ziegler B.L., Valtieri M., Almeida Porada G., De Maria R., Muller R., Masella B., Gabbianelli M., Casella I., Pelosi E., Bock T., Zanjani E.D., Peschle C. (1999). KDR

receptor: a key marker defining hematopoietic stem cells. *Science (Washington)*, **285**: 1553-1558.

Valutazione della qualità e sicurezza delle immunoglobuline umane ad uso terapeutico.

Responsabile: Giuliano Gentili (Laboratorio di immunologia)

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

Responsabile: Adele Giampaolo (Laboratorio di biochimica clinica)

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

Responsabile: Hamisa Jane Hassan (Laboratorio di biochimica clinica)

* Chelucci C., Casella I., Federico M., Testa U., Macioce G., Pelosi E., Guerriero R., Mariani G., Giampaolo A., Hassan H.J., Peschle C. (1999). Lineage-specific expression of human immunodeficiency virus (HIV) receptor/coreceptors in differentiating hematopoietic precursors: correlation with susceptibility to T- and M-tropic HIV and chemokine-mediated HIV resistance. *Blood*, **94** (5): 1590-1600.

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

Responsabile: Giovanni Migliaccio (Laboratorio di biologia cellulare)

* Bassini A., Zauli G., Migliaccio G., Migliaccio A.R., Pascuccio M., Pierpaoli S., Guidotti L., Capitani S., Vitale M. (1999). Lineage-restricted expression of protein kinase C isoforms in hematopoiesis. *Blood*, **93** (4): 1178-1188.

* Migliaccio A.R., Carta C., Migliaccio G. (1999). *In vivo* expansion of purified hematopoietic stem cells transplanted in nonablated W/W^v mice. *Experimental hematology*, **27**: 1655-1666.

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

Responsabile: Elisabetta Montesoro (Laboratorio di ematologia e oncologia)

* Chelucci C., Casella I., Federico M., Testa U., Macioce G., Pelosi E., Guerriero R., Mariani G., Giampaolo A., Hassan H.J., Peschle C. (1999). Lineage-specific expression of human immunodeficiency virus (HIV) receptor/coreceptors in differentiating hematopoietic precursors: correlation with susceptibility to T- and M-tropic HIV and chemokine-mediated HIV resistance. *Blood*, **94** (5): 1590-1600.

* Sposi N.M., Marziali G., Pelosi E., Battistini A., Testa U., Peschle C. (1999). Pattern of PU.1 binding to M-CSF receptor promoter during monocyte to macrophage maturation. In: *Molecular biology of hematopoiesis 6*. N.G. Abraham (Ed.). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers. p. 263-267.

* Ziegler B.L., Valtieri M., Almeida Porada G., De Maria R., Muller R., Masella B., Gabbianelli M., Casella I., Pelosi E., Bock T., Zanjani E.D., Peschle C. (1999). KDR receptor: a key marker defining hematopoietic stem cells. *Science (Washington)*, **285**: 1553-1558.

Autosufficienza e sicurezza del sangue.

Responsabile: Maria Orlando (Laboratorio di biochimica clinica)

Le cellule staminali ed i progenitori ematopoietici normali e neoplastici: sviluppo di modelli innovativi di ricerca di base ed applicazione clinica.

Responsabile: Cesare Peschle (Laboratorio di ematologia e oncologia)

* De Maria R., Testa U., Luchetti L., Zeuner A., Stassi G., Pelosi E., Riccioni R., Felli N., Samoggia P., Peschle C. (1999). Apoptotic role of Fas/Fas ligand system in the regulation of erythropoiesis. *Blood*, **93** (3): 796-803.

* Ziegler B.L., Valtieri M., Almeida Porada G., De Maria R., Muller R., Masella B., Gabbianelli M., Casella I., Pelosi E., Bock T., Zanjani E.D., Peschle C. (1999). KDR receptor: a key marker defining hematopoietic stem cells. *Science (Washington)*, **285**: 1553-1558.

Salute della popolazione e servizi sanitari

Organizzazione di una base di dati statistici di sanità pubblica.

Responsabile: Riccardo Capocaccia (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Fattori di rischio, abitudini e stili di vita e patologie in atto nella popolazione italiana.

Responsabile: Gino Farchi (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Baroni M.G., D'Andrea M.P., Montali A., Pannitteri G., Barillà F., Campagna F., Mazzei E., Lovari S., Seccareccia F., Campa P.P., Ricci G., Pozzilli P., Urbinati G., Arca M. (1999). A common mutation of the insulin receptor substrate-1 gene is a risk factor for coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, **19**: 2975-2980.

Coletta C., Ricci R., Ceci V., Seccareccia F., Rulli F., Mazzuca V., Putini R.L., Salustri A., Bottero G., Pasquale M. (1999). Effects of early treatment with captopril and metoprolol singly or together on six-month mortality and morbidity after acute myocardial infarction. Results of the RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) study. *Giornale italiano di cardiologia*, **29** (2): 115-124.

* Conti S., Farchi G., Masocco M., Toccaceli V., Vichi M. (1999). The impact of the major causes of death on life expectancy in Italy. *International journal of epidemiology*, **28**: 905-910.

Di Silverio F., Sciarra A., Monti S., Casale P., Seccareccia F. (1999). Can the intraprostatic concentration of epidermal growth factor influence the variance of serum prostate specific antigen levels in patients with benign prostatic hyperplasia?. *Journal of urology*, **161**: 128-132.

Farchi G., Scafato E., Greco D., Buiatti E. (1999). Il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000: obiettivi di salute e politiche regionali. In: *La salute in Italia: Rapporto 1999*. A cura di M. Geddes, G. Berlinguer. Roma, EDIESSE. p. 93-111.

Farchi G. (1999). I nuovi indicatori di salute. In: *Le strategie per il terzo millennio*. A cura di E. Scafato. *Salute e territorio*, **114**: 105-107.

Farchi G. (1999). La prevenzione delle malattie cardiovascolari nella programmazione sanitaria nazionale e regionale. In: *Atti della 2. Conferenza nazionale sulla prevenzione della cardiopatia ischemica*. Roma, 19-21 aprile 1999. A cura dell'ANMCO. *Giornale italiano di cardiologia*, **29** (Suppl.2): 172-173.

Salustri A., Ciavatti M., Seccareccia F., Palamara A.T. (1999). Prediction of cardiac events after uncomplicated acute myocardial infarction by clinical variables and dobutamine stress test. *Journal of the American college of cardiology*, **34** (2): 435-440.

Medicina ambientale: strategie di prevenzione.*Responsabile: Ludovica Malaguti Aliberti (Servizio di prevenzione e sicurezza del lavoro)***La medicina di laboratorio in ambito preventivo, occupazionale e ambientale: indicatori biologici e fattori protettivi.***Responsabile: Antonio Menditto (Laboratorio di biochimica clinica)*

* 9. *Italian-Hungarian symposium on spectrochemistry "Urban health: a challenge for the third millennium". Abstract book.* (1999). S. Caroli, A. Menditto (Eds). Siena, October 11-15, 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*ISTISAN Congressi* 61). 125 p.

* Menditto A., Chiodo F., Palleschi S., Rossi B., Minoprio A., Mosca M., Patriarca M. (1999). Il ruolo del monitoraggio biologico nella valutazione del rischio da composti chimici. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile.* A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 35 (2): 145-151.

* Menditto A., Turrio Baldassarri L. (1999). Environmental and biological monitoring of endocrine disrupting chemicals. In: *Endocrine disrupting chemicals and human health.* Rome, November 25-27, 1997. A. di Domenico, E. Alleva (Eds). *Chemosphere (Oxford)*, 39 (8): 1301-1307.

Patriarca M., Kratochwil N.A., Sedler P.J. (1999). Application of ICP-MS to the investigation of chemical reactions of candidate metallodrugs with biomolecules. In: *Plasma source mass spectrometry. New development and applications.* G. Holland, S.D. Tunner (Eds). Cambridge, The Royal Society of Chemistry. p. 199-207.

Patriarca M., Kratochwil N.A., Sedler P.J. (1999). Simultaneous determination of Pt and I by ICP-MS for studies of the mechanism of reaction of diiodoplatinum anticancer complexes. *Journal of analytical atomic spectrometry*, 14: 633-637.

Patriarca M., Lyon T.D.B., Delves Trevor H., Howatson A.G., Fell G.S. (1999). Determination of low concentrations of potentially toxic elements in human liver from newborns and infants. *Analyst (London)*, 124: 1337-1343.

* Petrelli M.G., Mantovani A., Menditto A. (1999). Riproduzione umana e fattori di rischio ambientale. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile.* A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 35 (2): 137-143.

Prevenzione di patologie correlate all'insufficienza renale e all'èmodialisi.*Responsabile: Giancarlo Severini (Laboratorio di biochimica clinica)***Epidemiologia della salute riproduttiva.***Responsabile: Angela Spinelli (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)*

Ancel P.Y., Saurel-Cubizolles M.J., Di Renzo G.C., Papiernik E., Bréart G., Europop group. (1999). Social differences of very preterm birth in Europe: interaction with obstetric history. *American journal of epidemiology*, 149 (10): 908-915.

Baldaro Verde I., Bompiani A., d'Agostino F., Nappi C., Spinelli A., Spagnolo A.G., Zichella L. (1999). Bioethics, menopause, and aging: a view from the Italian menopause society. In: *Women's health and menopause.* R. Paoletti, P.G. Crosignani, P. Kenemans, N.K. Wenger, A.S. Jackson (Eds). Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. p. 285-286.

Figà Talamanca I., Spinelli A., Ballard T. (1999). La violenza contro le donne. In: *La salute in Italia: Rapporto 1999*. A cura di M. Geddes, G. Berlinguer. Roma, EDIESSE. p. 113-129.

Salute e ambiente

Studi di correlazione struttura-attività in tossicologia.

Responsabile: Romualdo Benigni (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

Benigni R., Gallo G., Giorgi F., Giuliani A. (1999). On the equivalence between different descriptions of molecules: value for computational approaches. *Journal of chemical information and computer science*, **39** (3): 575-578.

Benigni R., Giuliani A. (1999). Tumor profiles and carcinogenic potency in rodents and humans: value for cancer risk assessment. *Environmental carcinogenesis and ecotoxicology reviews*, **c17** (1): 45-67.

Benigni R., Passerini L., Livingstone D.J., Johnson M.A., Giuliani A. (1999). Infrared spectra information and their correlation with QSAR descriptors. *Journal of chemical information and computer science*, **39** (3): 558-562.

Benigni R., Passerini L., Pino A., Giuliani A. (1999). The information content of the eigenvalues from modified adjacency matrices: large scale and small scale correlations. *Quantitative structure-activity relationships*, **18**: 449-455.

Manetti C., Ceruso M.A., Giuliani A., Webber C.L., Zbilut J.P. (1999). Recurrence quantification analysis in molecular dynamics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **879**: 258-266.

Manetti C., Ceruso M.A., Giuliani A., Webber C.L., Zbilut J.P. (1999). Recurrence quantification analysis as a tool for characterization of molecular dynamics simulations. *Physical review. E, Statistical physics, plasmas, fluids, and related interdisciplinary topics*, **59** (1): 992-998.

Orsucci F., Walter K., Giuliani A., Webber C.L., Zbilut J.P. (1999). Orthographic structuring of human speech and texts: linguistic application of recurrence quantification analysis. *International Journal of Chaos Theory and Applications*, **4** (2-3): 21-28.

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

Responsabile: Roberto Binetti (Laboratorio di tossicologia applicata)

Di Prospero P. (1999). Pericolosità dei prodotti chimici nel campo della legatoria e del restauro. In: *Conservazione dei materiali librari archivistici e grafici*. M. Regni, P.G. Tordella. Torino, Allemandi. Vol. 2. p. 295-306.

* *Perspectives on biologically based cancer risk assessment*. (1999). V.J. Cogliano, E.G. Luebeck, G.A. Zapponi (Eds). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers (NATO-Challenges of Modern Society. Vol. 23). Vol. 23. 319 p.

Criteri e metodi per la valutazione e gestione del rischio e la valutazione dell'esposizione a fattori di rischio ambientale di interesse prioritario.

Responsabile: Lucia Bonadonna (Laboratorio di igiene ambientale)

Amaral-Mendes J.J., Cogliano V.J., Kappas A., Kitsos C., Kroese E.D., Luebeck E.G., Pluygers E., Travis C., Watanabe K., Wosniok W., Zapponi G.A. (1999). Conclusions and recommendations. In: *Perspectives on biologically based cancer risk assessment*. V.J. Cogliano, E.G. Luebeck, G.A. Zapponi (Eds). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers (NATO-Challenges of Modern Society. Vol. 23). p. 309-319.

Bonadonna L. (1999). Valutazione del rischio microbiologico in campo ambientale. *Igiene e sanità pubblica*, 55 (2): 111-121.

Cogliano V.J., Kappas A., Voutsinas G., Zapponi G.A. (1999). The biological basis of cancer. In: *Perspectives on biologically based cancer risk assessment*. V.J. Cogliano, E.G. Luebeck, G.A. Zapponi (Eds). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers (NATO-Challenges of Modern Society. Vol. 23). p. 21-47.

Cogliano V.J., Kroese E.D., Zapponi G.A., Attias L., Marcello I. (1999). Introduction. In: *Perspectives on biologically based cancer risk assessment*. V.J. Cogliano, E.G. Luebeck, G.A. Zapponi (Eds). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers (NATO-Challenges of Modern Society. Vol. 23). p. 1-20.

Cogliano V.J., Luebeck E.G., Zapponi G.A. (1999). The multistage model of carcinogenesis: a critical review of its use. In: *Perspectives on biologically based cancer risk assessment*. V.J. Cogliano, E.G. Luebeck, G.A. Zapponi (Eds). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers (NATO-Challenges of Modern Society. Vol. 23). p. 183-204.

Kappas A., Cogliano V.J., Watanabe K., Zapponi G.A. (1999). Sources of data for cancer risk assessment. In: *Perspectives on biologically based cancer risk assessment*. V.J. Cogliano, E.G. Luebeck, G.A. Zapponi (Eds). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers (NATO-Challenges of Modern Society. Vol. 23). p. 49-80.

* *Perspectives on biologically based cancer risk assessment*. (1999). V.J. Cogliano, E.G. Luebeck, G.A. Zapponi (Eds). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers (NATO-Challenges of Modern Society. Vol. 23). Vol. 23. 319 p.

Elementi e salute: aspetti tossicologici, ecotossicologici e terapeutici.

Responsabile: Sergio Caroli (Laboratorio di tossicologia applicata)

* 9. *Italian-Hungarian symposium on spectrochemistry "Urban health: a challenge for the third millennium". Abstract book*. (1999). S. Caroli, A. Menditto (Eds). Siena, October 11-15, 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*ISTISAN Congressi* 61). 125 p.

Caroli S., Forte G., Iamiceli A.L., Galoppi B. (1999). Determination of essential and potentially toxic trace elements in honey by inductively coupled plasma-based techniques. *Talanta (Oxford)*, 50: 327-336.

Caroli S., Forte G., Iamiceli A.L. (1999). ICP-AES and ICP-MS quantification of trace elements in the marine macroalga *Fucus* sample, a new candidate certified reference material. *Microchemical journal*, 62: 244-250.

Caroli S., Senofonte O., Modesti G. (1999). Glow discharge atomic spectrometry. *Advances in atomic spectroscopy*, 5: 173-234.

* Coni E., Bocca B., Caroli S. (1999). Minor and trace element content of two typical Italian sheep dairy products. *Journal of dairy research*, 66: 589-598.

Studio epidemiologico di popolazioni esposte ad agenti cancerogeni.

Responsabile: Pietro Comba (Laboratorio di igiene ambientale)

Battista G., Belli S., Comba P., Fiumalbi C., Grignoli M., Loi F., Orsi D., Paredes I. (1999). Mortality due to asbestos-related causes among railway carriage construction and repair workers. *Occupational medicine (Oxford)*, **49** (8): 536-539.

Botti C., Comba P., Pirastu R., Vineis P. (1999). Causalità in epidemiologia: popolazioni, individui e spiegazioni alternative. *Epidemiologia e prevenzione*, **23**: 260-267.

Clini C., Lagorio S., Cocheo V., Minoia C. (1999). Il rischio benzene. *Le scienze quaderni*, **109**: 48-57.

Comba P. (1999). Emergenze e conflitti dell'etica. L'etica nelle professioni: il caso dell'epidemiologia. *Filosofia e teologia*, **13** (1): 187-193.

Germani D., Belli S., Bruno C., Grignoli M., Nesti M., Pirastu R., Comba P. (1999). Cohort mortality study of women compensated for asbestosis in Italy. *American journal of industrial medicine*, **36**: 129-134.

Pirastu R., Lagorio S., Miligi L., Seniori Costantini A. (1999). Health and work among women in Italy: an overview of the epidemiological literature. *European journal of epidemiology*, **15** (1): 51-57.

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

Responsabile: Sergio Costantini (Laboratorio di tossicologia applicata)

Giordano R., Lombardi G., Ciaralli L., Beccaloni E., Sepe A., Ciprotti M., Costantini S. (1999). Major and trace elements in sediments from Terra Nova Bay, Antarctica. *Science of the total environment*, **227**: 29-40.

Inquinamento atmosferico e rischio genotossico.

Responsabile: Riccardo Crebelli (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

Andreoli C., Leopardi P., Rossi S., Crebelli R. (1999). Processing of DNA damage induced by hydrogen peroxide and methyl methanesulfonate in human lymphocytes: analysis by alkaline single cell gel electrophoresis and cytogenetic methods. *Mutagenesis*, **14** (5): 497-503.

Andreoli C., Rossi S., Leopardi P., Crebelli R. (1999). DNA damage by hydroquinone in human white blood cells: analysis by alkaline single-cell gel electrophoresis. *Mutation research*, **438**: 37-45.

Carere A., Antoccia A., Cimini D., Crebelli R., Degrassi F., Leopardi P., Marcon F., Sgura A., Tanzarella C., Zijno A. (1999). Analysis of chromosome loss and non-disjunction in cytokinesis-blocked lymphocytes of 24 male subjects. *Mutagenesis*, **14** (5): 491-496.

Crebelli R., Carere A., Leopardi P., Conti L., Fassio F., Raiteri F., Barone D., Ciliutti P., Cinelli S., Vericat J.A. (1999). Evaluation of 10 aliphatic halogenated hydrocarbons in the mouse bone marrow micronucleus test. *Mutagenesis*, **14** (2): 207-215.

Marcon F., Zijno A., Crebelli R., Carere A., Veidebaum T., Peltonen K., Parks R., Schuler M., Eastmond D. (1999). Chromosome damage and aneuploidy detected by interphase multicolour FISH in benzene-exposed shale oil workers. *Mutation research*, **445**: 155-166.

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

Responsabile: Paola De Nardo (Laboratorio di igiene ambientale)

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

Responsabile: Alessandro Di Domenico (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

* Endocrine disrupting chemicals and human health. (1999). A. di Domenico, E. Alleva (Eds). Rome, November 25-27, 1997. *Chemosphere (Oxford)*, **39** (8): 1225-1370.

Linee guida per il rilevamento di PCB e PCT in fluidi dielettrici. (1999). A cura di E. De Felip, R. Miniero. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN 99/29*). 69 p.

* Menditto A., Turrio Baldassarri L. (1999). Environmental and biological monitoring of endocrine disrupting chemicals. In: Endocrine disrupting chemicals and human health. Rome, November 25-27, 1997. A. di Domenico, E. Alleva (Eds). *Chemosphere (Oxford)*, **39** (8): 1301-1307.

Miniero R., Comba P., Stacchini G. (1999). *Impatto ambientale e sanitario degli stadi produttivi e dello smaltimento del cloruro di polivinile (PVC)*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN 99/26*). 30 p.

Miniero R., De Felip E., Ferri F., di Domenico A. (1999). TCDD half-life in mammals and its dependence on body weight. 19. International symposium on halogenated environmental organic pollutants and POPs 'Dioxin 99'. Venice, September 12-17, 1999. In: *Organohalogen compounds*. P. Mocarelli (Ed). Milano, EMMEZETA Congressi. Vol. **42**. p. 141-145.

Turrio Baldassarri L., Bayarri S., di Domenico A., Iacovella N., La Rocca C. (1999). Supercritical fluid extraction of bivalve samples for simultaneous GC-MS determination of polychlorobiphenyls and polycyclic aromatic hydrocarbons. *International journal of environmental analytical chemistry*, **75** (1-2): 217-227.

Turrio Baldassarri L., La Rocca C., Iacovella N., di Domenico A., Spera G., Cornoldi A., Lubrano C., Silvestroni L. (1999). Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons and polychlorobiphenyls in whole human blood by SFE-GC-MS. 19. International symposium on halogenated environmental organic pollutants and POPs 'Dioxin 99'. Venice, September 12-17, 1999. In: *Organohalogen compounds*. P. Mocarelli (Ed). Milano, EMMEZETA Congressi. Vol. **40**. p. 285-288.

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

Responsabile: Alfonso Di Muccio (Laboratorio di tossicologia applicata)

Di Muccio A., Girolimetti S., Attard Barbini D., Pelosi P., Generali T., Vergori L., De Merulis G., Leonelli A., Stefanelli P. (1999). Selective clean-up applicable to aqueous acetone extracts for the determination of carbendazim and thiabendazole in fruits and vegetables by high-performance liquid chromatography with UV detection. *Journal of chromatography A*, **833**: 61-65.

Di Muccio A., Pelosi P., Attard Barbini D., Generali T., Girolimetti S., Stefanelli P., Leonelli A., Amendola G., Vergori L., Fresquet E.V. (1999). Determination of pyrethroid pesticide residues in fatty materials by solid-matrix dispersion partition, followed by mini-column size-exclusion chromatography. *Journal of chromatography A*, **833**: 19-34.

Epidemiologia molecolare dei tumori.

Responsabile: Eugenia Dogliotti (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

D Errico M., Calcagnile A.S., Iavarone I., Sera F., Baliva G., Chinni L.M., Corona R., Pasquini P., Dogliotti E. (1999). Factors that influence the DNA repair capacity of normal and skin cancer-affected individuals. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention*, **8**: 553-559.

Fortini P., Parlanti E., Sidorkina O.M., Laval J., Dogliotti E. (1999). The type of DNA glycosylase determines the base excision repair pathway in mammalian cells. *Journal of biological chemistry*, **274** (21): 15230-15236.

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

Responsabile: Roberto Dommarco (Laboratorio di tossicologia applicata)

Rubbiani M., Binetti R., Dommarco R., Fornarelli L., Santilio A. (1999). New hazard identification criteria for EU classification of pesticides in the terrestrial environment: some proposals. In: *Human and environmental exposure to xenobiotics. Proceedings of the 11. Symposium on pesticide chemistry*. Cremona, September 11-15, 1999. A.A.M. Del Re, C. Brown, E. Capri, G. Errera, S.P. Evans, M. Trevisan (Eds.). Milano, La Goliardica Pavese. p. 771-776.

Rubbiani M., Dommarco R., Fornarelli L., Santilio A. (1999). Risk assessment of biopesticides in the light of the EU directive 91/414: revision of the guidelines for the biopesticides and problems arising from the comparison to chemicals. In: *Human and environmental exposure to xenobiotics. Proceedings of the 11. Symposium on pesticide chemistry*. Cremona, September 11-15, 1999. A.A.M. Del Re, C. Brown, E. Capri, G. Errera, S.P. Evans, M. Trevisan (Eds.). Milano, La Goliardica Pavese. p. 903-907.

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

Responsabile: Enzo Funari (Laboratorio di igiene ambientale)

* Arcieri R., Dionisi A.M., Caprioli A., Lopalco P., Prato R., Germinario C., Rizzo C., Larocca A.M.V., Barbuti S., Greco D., Luzzi I. (1999). Direct detection of *Clostridium perfringens* enterotoxin in patients' stools during an outbreak of food poisoning. *FEMS immunology and medical microbiology*, **23**: 45-48.

Azam F., Fonda Umani S., Funari E. (1999). Significance of bacteria in the mucilage phenomenon in the northern Adriatic Sea. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (3): 411-419.

Barra Caracciolo A., Bottoni P., Crobe A., Fava L., Funari E., Giuliano G., Silvestri C. (1999). Microbial degradation and leaching potential of aldicarb and carbofuran. In: *Proceedings of the 11. Symposium pesticide chemistry*. Cremona, 11-15 settembre 1999. La Goliardica Pavese. p. 223-232.

* Croci L., De Medici D., Morace G., Fiore A., Scalfaro C., Beneduce F., Toti L. (1999). Detection of hepatitis A virus in shellfish by nested reverse transcription-PCR. *International journal of food microbiology*, **48**: 67-71.

Ferrara F., Funari E. (1999). *Stato dell'arte sulla contaminazione chimica dei prodotti ittici nel Mare Adriatico e valutazione del rischio per la popolazione residente lungo la costa italiana*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/16). 140 p.

Funari E., Ade P. (1999). Human health implications associated with mucilage in the northern Adriatic Sea. In: State of the art and new scientific hypotheses on the phenomenon of mucilages in the Adriatic Sea. E. Funari, F. Azam, S. Fonda Umani, R. Pagnotta (Eds). *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (3): 421-425.

Graneli E., Carlsson P., Turner J.T., Tester P., Bechemin C., Dawson R., Funari E. (1999). Effects of N:P:Si ratios and zooplankton grazing on phytoplankton communities in the northern Adriatic Sea. I. Nutrients, phytoplankton biomass, and polysaccharide production. *Aquatic microbial ecology*, **18**: 37-54.

Muscillo M., La Rosa G., Carducci A., Cantiani L., Marianelli C. (1999). Molecular and biological characterization of poliovirus 3 strains isolated in Adriatic seawater samples. *Water research (Oxford)*, **33** (14): 3204-3212.

* Ripabelli G., Sammarco M.L., Grasso G.M., Fanelli I., Caprioli A., Luzzi I. (1999). Occurrence of *Vibrio* and other pathogenic bacteria in *Mytilus galloprovincialis* (mussels) harvested from Adriatic sea, Italy. *International journal of food microbiology*, **49**: 43-48.

* Tamburrini A., Pozio E. (1999). Long-term survival of *Cryptosporidium parvum* oocysts in seawater and in experimentally infected mussels (*Mytilus galloprovincialis*). *International journal for parasitology*, **29**: 711-715.

Studio delle sicurezze dal punto di vista tossicologico di materiali tradizionali e innovativi in relazione alla salute umana e all'ambiente.

Responsabile: Luciana Gramiccioni (Laboratorio di tossicologia applicata)

Gramiccioni L. (1999). Un nuovo problema di contaminazione degli alimenti. (Editoriale). *Rassegna chimica*, **6**: 3.

Matarese R.M., Macone A., Antonini R., Maggio A., Antonucci G. (1999). Identification of aminoethylcysteine ketimine decarboxylated dimer in human plasma. *Journal of chromatography. B, Biomedical sciences and applications*, **732**: 137-144.

Milana M.R. (1999). Legislazione nazionale ed europea per le tubazioni per acque potabili. In: *Giornata di studio "Condotte in materia plastica per il trasporto di acqua negli acquedotti e nelle fognature"*. Roma, 3 dicembre 1998. p. 171-177.

Milana M.R. (1999). Materiali a contatto con gli alimenti. In: Lab2000 Food. Villa Olmo (CO), 14-15 giugno 1999. *Laboratorio 2000*: 106-109.

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

Responsabile: Alberto Mantovani (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

* Mantovani A., Stazi A.V., Bernardini G., Broccia M.L., Nuccetelli C., Pagano G., Settini L., Tiboni G.M. (1999). Nuovi aspetti nella valutazione di fattori di rischio per lo sviluppo embrionale. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 153-163.

Mantovani A., Stazi A.V., Macrì C., Maranghi F., Ricciardi C. (1999). Problems in testing and risk assessment of endocrine disrupting chemicals with regard to developmental toxicology. In: Endocrine disrupting chemicals and human health. Rome, November 25-27, 1997. A. di Domenico, E. Alleva (Eds). *Chemosphere (Oxford)*, **39** (8): 1293-1300.

* Petrelli M.G., Mantovani A., Menditto A. (1999). Riproduzione umana e fattori di rischio ambientale. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 137-143.

Studio di indicatori e metodi per la valutazione dei rischi igienico-sanitari in aree industrializzate.

Responsabile: Giovanni Marsili (Laboratorio di igiene ambientale)

Sviluppo di metodologie per la valutazione dell'esposizione della popolazione nelle aree urbane a inquinanti di elevata rilevanza tossicologica.

Responsabile: Franco Merli (Laboratorio di igiene ambientale)

Menichini E., Bertolaccini M.A., Taggi F., Falleni F., Monfredini F. (1999). A 3-year study of relationships among atmospheric concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons, carbon monoxide and nitrogen oxides at an urban site. *Science of the total environment*, **241**: 27-37.

Menichini E., Monfredini F., Merli F. (1999). The temporal variability of the profile of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in urban air: a study in a medium traffic area in Rome, 1993-1998. *Atmospheric environment (Oxford)*, **33**: 3739-3750.

Menichini E. (1999). Current legislation and guidelines on PAHs in ambient air: the Italian experience. *Fresenius environmental bulletin*, **8**: 512-517.

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

Responsabile: Loredana Musmeci (Laboratorio di igiene ambientale)

Beccaloni E., Musmeci L., Stacul E., Ziemacki G. (1999). Biodisponibilità di microelementi metallici (piombo e cadmio) in diverse tipologie di compost: confronto di metodiche. In: *Atti dei seminari "Ricicla '99"*. Rimini, 21-24 ottobre 1999. A cura di L. Morselli. Maggioli Editore. p. 489-494.

Bellino M., Falleni F., Forte T., Musmeci L. (1999). *Valutazione della qualità delle acque profonde in prossimità di impianti di discarica per rifiuti solidi urbani e per rifiuti pericolosi*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN 99/20*). 108 p.

Borrello P., Gucci P.M.B., Musmeci L., Pirrera A. (1999). Caratterizzazione microbiologica del bioaerosol e del percolato da discarica di rifiuti solidi urbani: dati preliminari. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (3): 467-471.

Aspetti igienico-sanitari della disinfezione delle acque.

Responsabile: Massimo Ottaviani (Laboratorio di igiene ambientale)

Bonadonna L., Della Libera S., Veschetti E., Cutilli D., Ottaviani M., Divizia M., Donia G., Gabrieli R., Panà A., Martini C., Anastasi P. (1999). Reduction of microorganisms in sewage effluent using hypochlorite and peracetic acid as disinfectants. *Central European journal of public health*, **7** (3): 130-132.

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

Responsabile: Luigi Paoletti (Laboratorio di ultrastrutture)

De Berardis B., Paoletti L. (1999). La frazione fine del particolato aerodisperso: un inquinante di crescente rilevanza ambientale e sanitaria. Metodologie di raccolta e caratterizzazione delle singole particelle. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (3): 449-459.

Diociaiuti M., Bordi F., Gataleta L., Baldo G., Crateri P., Paoletti L. (1999). Morphological and functional alterations of human erythrocytes induced by SiO₂ particles: an electron microscopy and dielectric spectroscopy study. *Environmental research (New York)*, **80**: 197-207.

Paoletti L., Diociaiuti M., De Berardis B., Santucci S., Lozzi L., Picozzi P. (1999). Characterisation of aerosol individual particles in a controlled underground area. *Atmospheric environment (Oxford)*, **33**: 3603-3611.

Paoletti L., Puledda S., Ferdinandi M. (1999). Comminuzione di termolite ad abito fibroso e ad abito prismatico: effetto sulla risposta diffrattometrica. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (3): 443-447.

Puledda S., Paoletti L., Ferdinandi M. (1999). Airborne quartz concentration in an urban site. *Environmental pollution (Barking)*, **104**: 441-448.

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

Responsabile: Orazio Sapora (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

Sapora O. (1999). Prospettive d'impiego di tests alternativi nella fototossicità. In: *1. Convegno "Estratti vegetali in cosmetica"*. Roma, 14-15 dicembre 1999. A cura di O. Cozzoli, G. Salvatore. p. 170-178.

Sapora O. (1999). Trattamento degli alimenti con radiazioni ionizzanti: due nuovi fatti. *Bollettino SIRR*, **2**: 3-6.

Volpe P., Parasassi T., Sapora O., Ravagnan G., Eremenko T. (1999). Influence of low doses of radiation on the DNA double helix, gene expression and membranal state. *International journal of radiation medicine*, **1** (1): 78-89.

Epidemiologia degli effetti sulla salute umana degli antiparassitari.

Responsabile: Laura Settini (Laboratorio di igiene ambientale)

Cori L., Faustini A., Settini L. (1999). Caso 10. La comunicazione del rischio sui pesticidi in Italia. In: *OMS. La comunicazione dei rischi ambientali e per la salute in Europa*. P.C.R. Gray, R. Stern, M. Biocca (Eds). Milano, Franco Angeli. p. 271-287.

* Mantovani A., Stazi A.V., Bernardini G., Broccia M.L., Nuccetelli C., Pagano G., Settini L., Tiboni G.M. (1999). Nuovi aspetti nella valutazione di fattori di rischio per lo sviluppo embrionale. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile*. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 153-163.

Settini L., Comba P., Carrieri P., Boffetta P., Magnani C., Terracini B., Andron A., Bosia S., Ciapini C., De Santis M., Desideri E., Fedi A., Luccoli L., Maiozzi P., Masina A., Perazzo P.L., Axelson O. (1999). Cancer risk among female agricultural workers: a multi-center case-control study. *American journal of industrial medicine*, **36**: 135-141.

Settini L., Costellati L., Naldi M., Bersani G., Olanda S., Maiozzi P. (1999). Mortality among workers in an italian cigarette factory. *Occupational medicine (Oxford)*, **49** (6): 361-364.

Sperati A., Rapiti E., Settini L., Quercia A., Terenzoni B., Forastiere F. (1999). Mortality among male licensed pesticide users and their wives. *American journal of industrial medicine*, **36**: 142-146.

Sviluppo e applicazione di metodi alternativi alla tossicologia.

Responsabile: Anna Laura Stammati (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

De Angelis I., Rossi L., Pedersen J.Z., Vignoli A.L., Vicentini O., Hoogenboom L.A.P., Polman T.H.G., Stammati A., Zucco F. (1999). Metabolism of furazolidone: alternative pathways and modes of toxicity in different cell lines. *Xenobiotica (London)*, **29** (11): 1157-1169.

Klee S., Baumung I., Kluge K., Ungemach F.R., Horne E., O Keeffe M., De Angelis I., Vignoli A.L., Zucco F., Stammati A. (1999). A contribution to safety assessment of veterinary drug residues: *in vitro/ex vivo* studies on the intestinal toxicity and transport of covalently bound residues. *Xenobiotica (London)*, **29** (6): 641-654.

Stammati A., Bonsi P., Zucco F., Moezelaar R., Alakomi H.L., von Wright A. (1999). Toxicity of selected plant volatiles in microbial and mammalian short-term assays. *Food and chemical toxicology*, **37**: 813-823.

Progetto EPIV: epidemiologia degli incidenti e della violenza.

Responsabile: Franco Taggi (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

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: Luciano Vittozzi (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

Fabrizi L., Gemma S., Testai E., Vittozzi L. (1999). Identification of the cytochrome P450 isoenzymes involved in the metabolism of diazinon in the rat liver. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, **13** (1): 53-61.

Rossi S., Gemma S., Fabrizio L., Testai E., Vittozzi L. (1999). Time dependence of chloroform-induced metabolic alterations in the liver and kidney of B6C3F1 mice. *Archives of toxicology*, **73**: 387-393.

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

Responsabile: Laura Volterra (Laboratorio di igiene ambientale)

Volterra L., De Nava V., Mancini L., Morosi A., Geranio N., Tozzi G., Mossone M., Barbagianni N. (1999). Variabilità della presenza di "elementi figurati" presenti in acque sotterranee. *Acqua aria*, **31** (4): 91-94.

Volterra L., De Nava V. (1999). Biofilm: una strategia di sopravvivenza favorita di idrofobicità e anticorrosione. *Ambiente risorse salute*, **18** (67): 7-14.

Volterra L., Formichetti P., Mancini L. (1999). Metodi per la ricerca e identificazione di nematodi in acque destinate al consumo umano. *Biologia ambientale*, **1**: 3-18.

Volterra L. (1999). Problemi microbiologici emergenti e tecniche per un corretto processo di disinfezione dell'acqua destinata al consumo umano. In: *Atti "Acque destinate al consumo umano normative e qualità delle acque potabili. Gestione delle risorse idriche"*. Milano, 23 febbraio 1999. Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. p. 79-86.

Volterra L. (1999). Il ruolo delle acque minerali. Alternativa all'acqua potabile e supporto terapeutico?. *Biologando*, **3** (3/4): 8-11.

Volterra L. (1999). Formazione di percolati e inquinamento di risorse idriche. *Ambiente risorse salute*, **18** (65): 21-24.

Radiazioni

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

Responsabile: Mauro Belli (Laboratorio di fisica)

Belli M., Campa A. (1999). The problem of predicting the biological effects in mixed fields: recent approaches and perspectives. Proceedings of the international workshop on responses to heavy particle radiation. Chiba, July 9-10, 1998. In: *Risk evaluation of cosmic-ray exposure in long-term manned space mission*. K. Fujitaka, H. Majima, K. Ando, H. Yasuda, M. Suzuki (Eds). Tokio, Kodansha Scientific. p. 173-179.

Belli M., Nottola A., Flora F., Jin T. (1999). Irradiation of cultured mammalian cells with ultrasoft X-rays: experimental set-up and dose calculation for non-monochromatic beams. *Radiation physics and chemistry (Oxford)*, **54**: 393-402.

Flora F., Bollanti S., Di Lazzaro P., Giordano G., Letardi T., Nottola A., Marinai A., Vigli-Papadaki K., Schina G., Albertano P., Palladino L., Reale A., Scafati A., Reale L., Belli M., Ianzini F., Tabocchini M.A., Grilli A., Faenov A.Y., Pikuz T. (1999). Applications of a soft x-ray plasma source pumped by a long pulse excimer laser. In: *Proceedings of the international conference "Lasers '98"*. Tucson, December 7-11, 1998. V.J. Corcoran, T.A. Goldman (Eds). McLean, STS Press. p. 454-461.

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

Responsabile: Franco Garibaldi (Laboratorio di fisica)

Ajaka J., Bellini V., Bocquet J.P., Breuer M., Capogni M., Castoldi M., Ciciani L., D'Angelo A., Didelez J.P., Di Salvo R., Duval M.A., Gaulard C., Ghio F., Girolami B., Guidal M., Hourany E., Lapik A., Kilvington I., Kouznetsov V., Levi Sandri P., Lleres A., Moricciani D., Nedorezov V., Nicoletti L., Perrin C., Rebreyend D., Renard F., Rudnev N., Schaerf C., Turinge A., Zucchiatti A. (1999). Beam polarisation asymmetries in meson photoproduction at GRAAL. In: *N* physics and nonperturbative quantum chromodynamics. Proceedings of the Joint ECT*/JLAB Workshop. Trento, 18-29 maggio 1998*. S. Simula, B. Saghai, N.C. Mukhopadhyay, V.D. Burkert (Eds). *Few-body systems. Supplementum*, **11**: 216-221.

Ajaka J., Bellini V., Bocquet J.P., Capogni M., Castoldi M., D'Angelo A., Didelez J.P., Di Salvo R., Duval M.A., Gaulard C., Ghio F., Girolami B., Guidal M., Hourany E., Lapik A., Kilvington I., Kouznetsov V., Levi Sandri P., Lleres A., Moricciani D., Nedorezov V., Nicoletti L., Perrin C., Rebreyend D., Renard F., Schaerf C., Turinge A., Zucchiatti A. (1999). Beam asymmetry sigma in meson photo-production at GRAAL. *Nuclear physics. A*, **654**: 531c-534c.

Bellini V., Capogni M., Caracappa A., Casano L., D'Angelo A., Ghio F., Girolami B., Hoblit S., Hu L., Khandaker M., Kistner O.C., Miceli L., Moricciani D., Sandorfi A.M., Schaerf C., Sperduto M.L., Thorn C.E. (1999). Coherent pi0 photo-production on 4He at intermediate energies with polarized photons. *Nuclear physics. A*, **646**: 55-66.

Di Salvo R., Ajaka J., Anghinolfi M., Bartalini O., Bellini V., Berrier G., Bocquet J.P., Breuer M., Calvat P., Capogni M., Casano L., Castoldi M., Ciciani L., Corvisiero P., D'Angelo A., Didelez J.P., Djalali Ch., Duval M.A., Frascaria R., Gaulard C., Gervino G., Ghio F., Girard P., Girolami B., Guidal M., Guinault E., Hourany E., Kuznetsov V., Lapik A., Levi Sandri P., Lleres A., Moricciani D., Morlet M., Nedorezov V., Nicoletti L., Perrin C., Rebreyend D., Renard F., Ripani M., Rosier L., Rossi P., Rudnev N., Sanzone M., Schaerf C., Sperduto M.L., Sudov A., Taiuti M., Turinge A., Van de Wiele J., Zucchiatti A. (1999). The GRAAL experiment: beam polarization asymmetries in pseudoscalar meson photoproduction. *Czechoslovak journal of physics*, **49** (Suppl.S2): 43-48.

Garibaldi F., Bydzovsky P., Chang C., Cisbani E., De Leo R., Frullani S., Iodice M., Lagamba L., Le Rose J., Markovitz P., Nappi E., Perrino R., Saito T., Sotona M., Urciuoli G.M. (1999). The spectroscopy of light hypernuclei in the electroproduction process. Experimental perspectives. In: *Proceedings of the 7. Conference "Mesons and light nuclei '98"*. Prague, August 31-September 4, 1998. J. Adam, P. Bydzovsky, J. Dobes, R. Mach, J. Mares, M. Sotona (Eds). Singapore, World Scientific. p. 216-223.

Guèye P., Bernheim M., Danel J.F., Ducret J.E., Lakehal-Ayat L., Le Goff J.M., Magnon A., Marchand C., Morgenstern J., Marroncle J., Vernin P., Zghiche-Lakéhal-Ayat A.,

Breton V., Frullani S., Garibaldi F., Ghio F., Iodice M., Isabelle D.B., Mezzani Z.E., Offermann E., Traini M. (1999). Coulomb distortion measurements by comparing electron and positron quasielastic scattering off ^{12}C and ^{208}Pb . *Physical review. C, Nuclear physics*, **60**: 1-9.

HAPPEX collaboration. (1999). Measurement of the neutral weak form factors of the proton. *Physical review letters*, **82** (6): 1096-1100.

HERMES Collaboration. (1999). Observation of a coherence length effect in exclusive ρ^0 electroproduction. *Physical review letters*, **82** (15): 3025-3029.

HERMES Collaboration. (1999). Flavor decomposition of the polarized quark distributions in the nucleon from inclusive and semi-inclusive deep-inelastic scattering. *Physics letters. Section B*, **464**: 123-134.

HERMES Collaboration. (1999). Beam-induced nuclear depolarization in a gaseous polarized-hydrogen target. *Physical review letters*, **82** (6): 1164-1168.

Sotona M., Bydzovsky P., Cisbani E., Frullani S., Garibaldi F., Iodice M., Urciuoli G.M., Hashimoto O., Itonaga K., Motoba T. (1999). Electroproduction of strangeness and hypernuclear spectroscopy. In: *Proceedings of the 7. Conference "Mesons and light nuclei '98"*. Prague, August 31-September 4, 1998. J. Adam, P. Bydzovsky, J. Dobes, R. Mach, J. Mares, M. Sotona (Eds). Singapore, World Scientific. p. 207-215.

The Jefferson lab hall A collaboration. (1999). Measurements of the deuteron elastic structure function $A(Q^2)$ for $0.7 < Q^2 < 6.0$ (GeV/c)² at Jefferson Laboratory. *Physical review letters*, **82** (7): 1374-1378.

Zucchiatti A., Morriciani D., Massone A.M., Masulli F., Capogni M., Castoldi M., D'Angelo A., Ghio F., Girolami B., Levi Sandri P., Sanzone M. (1999). Optimization of clustering algorithms for the reconstruction of events started by a 1 gev photon beam in a segmented bgo calorimeter. *Nuclear instruments and methods*, **425**: 536-548.

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

Responsabile: Sandro Onori (Laboratorio di fisica)

Aragno D., Calicchia A., Fattibene P., Onori S., Petetti E., Pugliani L. (1999). Valutazione della dose al dente durante esami endorali con tecnica EPR. In: *Atti del 1. Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Fisica in Medicina (AIFM)*. Firenze, 25-26 giugno 1999. Genova, Omicron Editrice. p. 41-43.

Bartolotta A., Barone Tonghi L., Brai M., Cuttone G., Fattibene P., Onori S., Raffaele L., Rovelli A., Sabini M.G., Teri G. (1999). Response characteristics of thermoluminescence and alanine-based dosimeters to 16 and 25 MeV proton beams. *Radiation protection dosimetry*, **85** (1-4): 353-356.

Cuttone G., Azario L., Barone Tonghi L., Borchini E., Boscarino D., Bruzzi M., Bucciolini M., Cirrone G.A.P., De Angelis C., Della Mea G., Fattibene P., Gori C., Guasti A., Maggioni S., Mazzocchi S., Onori S., Pacilio M., Petetti E., Piermattei A., Pirolo S., Quaranta A., Raffaele L., Rigato V., Rovelli A., Sabini M.G., Sciortino S., Zatelli G. (1999). Dosimetria con rivelatori a diamante: il progetto candidato. In: *Atti del 1. Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Fisica in Medicina (AIFM)*. Firenze, 25-26 giugno 1999. Genova, Omicron Editrice. p. 180-182.

Cuttone G., Azario L., Barone Tonghi L., Borchini E., Boscarino D., Bruzzi M., Bucciolini M., Cirrone G.A.P., De Angelis C., Della Mea G., Fattibene P., Gori C.,

Guasti A., Maggioni S., Mazzocchi S., Onori S., Pacilio M., Petetti E., Piermattei A., Pirollo S., Quaranta A., Raffaele L., Rigato V., Rovelli A., Sabini M.G., Sciortino S., Zatelli G. (1999). The CANDIDO project: development of a CVD diamond dosimeter for applications in radiotherapy. *Nuclear physics. B, Proceedings supplement*, **78**: 587-591.

De Angelis C., Onori S., Petetti E., Piermattei A., Azario L. (1999). Alanine/EPR dosimetry in brachytherapy. *Physics in medicine and biology*, **44**: 1181-1191.

Giornata di studio "La Direttiva Euratom 97/43": nuovi orientamenti per la radioprotezione nella pratica clinica, nella ricerca e nel quadro normativo. (1999). A cura di F. Mazzei. Roma, 15 settembre 1998. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN99/7*). 120 p.

Haskell E.H., Hayes R.B., Kenner G.H., Wieser A., Aragno D., Fattibene P., Onori S. (1999). Achievable precision and accuracy in EPR dosimetry of tooth enamel. *Radiation protection dosimetry*, **84** (1/4): 527-535.

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

Responsabile: Serena Risica (Laboratorio di fisica)

Bagnoli F., Bochicchio F., Bucci S. (1999). Sensitivity of a LR-115 based radon dosimeter. *Radiation measurements*, **31**: 347-350.

Risica S. (1999). Legislazione relativa al radon nelle abitazioni e alla radioattività naturale nei materiali da costruzione. Il radon in classe 1 fra i sicuri cancerogeni per le persone. *Notiziario dell'esperto qualificato*, **53-54** (2-3): 21-26.

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

Responsabile: Antonia Rogani (Laboratorio di fisica)

Fattibene P., Mazzei F., Nuccetelli C., Risica S. (1999). Prenatal exposure to ionizing radiation: sources, effects and regulatory aspects. *Acta paediatrica*, **88**: 693-702.

* Mantovani A., Stazi A.V., Bernardini G., Broccia M.L., Nuccetelli C., Pagano G., Settini L., Tiboni G.M. (1999). Nuovi aspetti nella valutazione di fattori di rischio per lo sviluppo embrionale. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 153-163.

Risica S., Rogani A., Grisanti G., Tancredi F. (1999). A new study on radionuclide contamination of maternal milk. *International journal of radiation medicine*, **1** (1): 71-77.

Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici e sanitari.

Responsabile: Paolo Vecchia (Laboratorio di fisica)

Gabriel C., Hutzler B., Krause N., Kunsch B., Maddock B.J., Mariutti G.F. (1999). The European pre-standard ENV 50166 "Human exposure to electromagnetic fields" in context. Proceedings of the 2. World congress for electricity and magnetism in biology and medicine. Bologna, 8-13 giugno 1997. In: *Electricity and magnetism in biology and medicine*. F. Bersani (Ed.). New York, Kluwer Academic. p. 73-76.

Grandolfo M. (1999). ICNIRP guideline restrictions and reference levels in the frequency range 300 Hz to 10 MHz. In: *Proceedings of the international seminar on health effects of exposure to electromagnetic fields in the frequency range 300 Hz to 10*

MHz. Maastricht, June 7-8, 1999. R. Matthes, E. van Rongen, M.H. Repacholi. Munchen, International Commission on non-ionizing Radiation Protection 1999. p. 179-192.

Mariutti G.F., Polichetti A., Pozzi R. (1999). Experimental factors affecting dielectric spectroscopy measurements on cell suspensions of Chinese hamster fibroblasts. Proceedings of the 2. World congress for electricity and magnetism in biology and medicine. Bologna, 8-13 giugno 1997. In: *Electricity and magnetism in biology and medicine*. F. Bersani (Ed.). New York, Kluwer Academic. p. 461-464.

Petrini C., Dupuis M.L., Polichetti A., Ramoni C., Vecchia P. (1999). Cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) after *in vitro* exposure to 50 Hz magnetic fields. Proceedings of the 2. World congress for electricity and magnetism in biology and medicine. Bologna, 8-13 giugno 1997. In: *Electricity and magnetism in biology and medicine*. F. Bersani (Ed.). New York, Kluwer Academic. p. 635-638.

Petrini C. (1999). Il principio di precauzione nelle politiche sanitarie: la posizione della Commissione Europea. *Biologi Italiani*, **29** (10): 13-15.

Petrini C. (1999). L'incertezza nella valutazione rischi/benefici e nella prevenzione: aspetti di bioetica. *Biologi Italiani*, **29** (6): 16-21.

Polichetti A., Vecchia P. (1999). Intermediate frequency (300 Hz - 10 MHz) electromagnetic fields: physical characteristics and public exposure. In: *Proceedings of the international seminar on health effects of exposure to electromagnetic fields in the frequency range 300 Hz to 10 MHz*. Maastricht, June 7-8, 1999. R. Matthes, E. van Rongen, M.H. Repacholi. Munchen, International Commission on non-ionizing Radiation Protection 1999. p. 19-30.

Polichetti A., Vecchia P. (1999). Exposure standards for intermediate frequency (300 Hz - 10 MHz) electromagnetic fields. In: *Proceedings of the international seminar on health effects of exposure to electromagnetic fields in the frequency range 300 Hz to 10 MHz*. Maastricht, June 7-8, 1999. R. Matthes, E. van Rongen, M.H. Repacholi. Munchen, International Commission on non-ionizing Radiation Protection 1999. p. 193-203.

Polichetti A. (1999). Campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici: valutazione e percezione del rischio, normative. In: *Workshop "La valutazione della qualità dell'ambiente urbano: strumenti di conoscenza e gestione"*. Roma, 14 ottobre 1998. A cura di G.A. Lovisolo, C. Marino, R. Uccelli. Roma, ENEA. p. 127-133.

Vecchia P., Antonacci G.A., Apostolo A., Battisti S., Munafò E., Polichetti A., Puliatti G. (1999). Survey of ELF magnetic fields in locomotives of the Italian railways. Proceedings of the 2. World congress for electricity and magnetism in biology and medicine. Bologna, 8-13 giugno 1997. In: *Electricity and magnetism in biology and medicine*. F. Bersani (Ed.). New York, Kluwer Academic. p. 781-784.

Vecchia P. (1999). Esposizione a campi elettromagnetici in ambiente ospedaliero. *AEI. Automazione energia informazione*, **86** (2): 23-26.

Vecchia P. (1999). Campi elettromagnetici ad alta frequenza. Problemi sanitari e percezione dei rischi. *AEI. Automazione energia informazione*, **86** (4): 33-39.

Vecchia P. (1999). Aspetti sanitari e percezione del rischio da esposizione a campi elettromagnetici. *GA. Gazzetta ambiente*, **4**: 12-22.

Vecchia P. (1999). Sources of exposure to ELF fields at workplaces. *Radiation protection dosimetry*, **83** (1-2): 15-19.

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

Responsabile: Vincenza Viti (Laboratorio di fisica)

Gruppo di studio ISS. Assicurazione di qualità in radioterapia. (1999). *Controlli di qualità essenziali in radioterapia con fasci esterni*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/6). 28 p.

Gruppo di studio ISS. Assicurazione di qualità in radioterapia. (1999). *Assicurazione di qualità in brachiterapia: proposta di linee guida in relazione agli aspetti clinici, tecnologici e fisico-dosimetrici*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/4). 23 p.

* Rosi A., Luciani A.M., Matarrese P., Arancia G., Viti V., Guidoni L. (1999). 1H MRS lipid signal modulation and morphological and ultrastructural changes related to tumor cell proliferation. *Magnetic resonance in medicine*, **42**: 248-257.

Alimenti, nutrizione e sanità pubblica veterinaria

La contaminazione biologica nelle produzioni e nelle trasformazioni alimentari.

Responsabile: Paolo Aureli (Laboratorio di alimenti)

Aureli P., Fencia L., Franciosa G. (1999). Classic and emergent forms of botulism: the current status in Italy. *Euro surveillance*, **4** (1): 7-9.

Aureli P., Ferrini A.M., Mannoni V. (1999). Effect of some proteolytic enzymes on microbial detection levels for tetracyclines and sulfonamides in milk serum. *Archiv fur Lebensmittelhygiene*, **50** (4-5): 115-118.

Fencia L., Franciosa G., Pourshaban M., Aureli P. (1999). Intestinal toxemia botulism in two young people, caused by *Clostridium butyricum* type E. *Clinical infectious diseases*, **29**: 1381-1387.

Franciosa G., Pourshaban M., Gianfranceschi M., Gattuso A., Fencia L., Ferrini A.M., Mannoni V., De Luca G., Aureli P. (1999). *Clostridium botulinum* spores and toxin in mascarpone cheese and other milk products. *Journal of food protection*, **62** (8): 867-871.

Orsi G.B., Aureli P., Cassone A., Venditti M., Fara G.M. (1999). Post-surgical *Bacillus cereus* endophthalmitis outbreak. (Letter to the Editor). *Journal of hospital infection*, **42** (3): 250-252.

Pourshaban M., Gianfranceschi M., Gattuso A., Aureli P. (1999). Use of a molecular typing method to evaluate the control of *Listeria monocytogenes* contamination in a poultry meat processing plant. *Italian journal of food science*, **3** (11): 257-264.

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

Responsabile: Massimo Baldini (Laboratorio di alimenti)

Controllo dei promotori di crescita e delle sostanze illegali utilizzate nelle produzioni zootecniche.

Responsabile: Gianfranco Brambilla (Laboratorio di medicina veterinaria)

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

Responsabile: Alfredo Caprioli (Laboratorio di medicina veterinaria)

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

Responsabile: Franco Ciuchini (Laboratorio di medicina veterinaria)

Guandalini E., Draisci R., Macrì A., Cecilia A. (1999). Quale futuro per il verde malachite in acquacoltura? Analisi dei dati esistenti, dei quesiti ancora aperti e metodi d'analisi. *Rivista italiana di acquacoltura*, **33**: 99-120.

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

Responsabile: Ettore Coni (Laboratorio di alimenti)

* Giovannini C., Straface E., Modesti D., Coni E., Cantafora A., De Vincenzi M., Malorni W., Masella R. (1999). Tyrosol, the major olive oil biophenol, protects against oxidized-LDL-induced injury in Caco-2 cells. *Journal of nutrition*, **129**: 1269-1277.

* Masella R., Cantafora A., Modesti D., Cardilli A., Gennaro L., Bocca Piccioli A., Coni E. (1999). Antioxidant activity of 3,4-DHPEA-EA and protocatechuic acid: a comparative assessment with other olive oil biophenols. *Redox report*, **4** (3): 113-121.

La sicurezza chimica nella produzione e trasformazione dei prodotti alimentari.

Responsabile: Rosa Draisci (Laboratorio di medicina veterinaria)

Aspetti igienico-sanitari delle produzioni d'acquacoltura.

Responsabile: Alfredo Ioppolo (Laboratorio di medicina veterinaria)

Valutazione di alcuni aspetti igienico-sanitari e compositivi di alimenti di origine vegetale ed animale.

Responsabile: Marina Miraglia (Laboratorio di alimenti)

Palli D., Miraglia M., Saieva C., Masala G., Cava E., Colatosti M., Corsi A.M., Russo Ajello A., Brera C. (1999). Serum levels of ochratoxin A in healthy adults in Tuscany: correlation with individual characteristics and between repeat measurements. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention*, **8**: 265-269.

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

Responsabile: Adriana Piccioli Bocca (Laboratorio di alimenti)

* Coni E., Bocca B., Caroli S. (1999). Minor and trace element content of two typical Italian sheep dairy products. *Journal of dairy research*, **66**: 589-598.

de Angelis Curtis S., Curini R., D'Ascenzo G., Sagone F., Fachin S., Bocca Piccioli A. (1999). Grana Padano cheese: thermoanalytical techniques applied to the study of ripening. *Food chemistry*, **66**: 375-380.

Mura G., Zarattini P., Delise M., Fabietti F., Bocca Piccioli A. (1999). The effects of different diets on the fatty acid profile of the fairy shrimp *Chirocephalus Ruffoi* Cottarelli & Mura, 1984 (Branchiopoda, Anostraca). *Crustaceana*, **72** (6): 567-579.

Caratteristiche chimiche e biologiche di olii essenziali e riflessi applicativi.

Responsabile: Giuseppe Salvatore (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

Ghelardini C., Galeotti N., Salvatore G., Mazzanti G. (1999). Local anaesthetic

activity of the essential oil of *Lavandula angustifolia*. *Planta medica*, **65**: 700-703.

Renzini G., Scazzocchio F., Lu M., Mazzanti G., Salvatore G. (1999). Antibacterial and cytotoxic activity of *Hyssopus officinalis* L. oils. *Journal of essential oil research*, **11**: 649-654.

Salvatore G. (1999). Principi di buona pratica di laboratorio applicati alla sperimentazione dei cosmetici (Parte seconda). *Kosmetica*, **2**: 60-65.

Salvatore G. (1999). Principi di buona pratica di laboratorio applicati alla sperimentazione dei cosmetici (Parte prima). *Kosmetica*, **1**: 36-42.

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

Responsabile: Elisabetta Sanzini (Laboratorio di alimenti)

De Vincenzi M., Filesi C., Sanzini E. (1999). Creatina. Aspetti biochimici e supplementazione dietetica. *Integratore nutrizionale*, **2** (1): 26-29.

* De Vincenzi M., Silano M., Luchetti R., Carratù B., Boniglia C., Pogna N.E. (1999). Agglutinating activity of alcohol-soluble proteins from quinoa seed flour in celiac disease. *Plant foods for human nutrition*, **54**: 93-100.

Giammarioli S., Filesi C., Sanzini E. (1999). Oxidative stress markers: specificity and measurement techniques. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (4): 563-576.

* Menditto A., Chiodo F., Palleschi S., Rossi B., Minoprio A., Mosca M., Patriarca M. (1999). Il ruolo del monitoraggio biologico nella valutazione del rischio da composti chimici. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 145-151.

Sanzini E. (1999). Equilibrio e varietà di una dieta: la dieta razionale. In: *Argomenti in igiene della nutrizione*. A cura di G. Cairella, C. Leclercq, G. Tarsitani. Roma, Futura Grafica. p. 51-56.

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

Responsabile: Stefano Scucchi (Laboratorio di alimenti)

Ligio '99. Linee Guida Italiane Obesità. Identificare valutare trattare. (1999). A cura di Bologna, Edizioni Pendragon. 198 p.

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

Responsabile: Maria Tollis (Laboratorio di medicina veterinaria)

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

Responsabile: Laura Toti (Laboratorio di alimenti)

* Croci L., Ciccozzi M., De Medici D., Di Pasquale S., Fiore A., Mele A., Toti L. (1999). Inactivation of hepatitis A virus in heat-treated mussels. *Journal of applied microbiology*, **87**: 884-888.

Orefice L., De Medici D., Picotto P. (1999). *Presupposti tecnici per la valutazione dell'autocontrollo applicato alla produzione, preparazione e distribuzione degli alimenti*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN 99/10*). 73 p.

Garanzia della qualità

Miglioramento continuo di qualità dei servizi sanitari.

Responsabile: Pier Luigi Morosini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Predisposizione di un sistema di assicurazione della qualità per i laboratori dell'Istituto superiore di sanità.

Responsabile: Massimo Neroni (Laboratorio di ingegneria biomedica)

Nuovi metodi e modelli animali ed *ex vivo* per lo studio dell'immunogenicità dei vaccini.

Responsabile: Graziella Orefici (Laboratorio di batteriologie e micologia medica)

* Mastrantonio P., Cerquetti M., Cardines R., Lande R., Ausiello C.M., Cassone A. (1999). Immunogenicity issues in the quality control of the new acellular pertussis vaccines. *Biologicals*, **27**: 119-121.

Parisi L., von Hunolstein C. (1999). Determination of the molecular size distribution of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccines by size-exclusion chromatography. *Journal of chromatography*, **847**: 209-211.

von Hunolstein C., Parisi L., Recchia S. (1999). A routine high-performance size-exclusion chromatography to determine molecular size distribution of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Vaccine*, **17**: 118-125.

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

Responsabile: Anna Salvati (Laboratorio di biochimica clinica)

Pujades A., Lewis M., Salvati A.M., Miwa S., Fujii H., Zarza R., Alvarez R., Rull E., Vives Corrons J.L. (1999). Evaluation of the blue formazan spot test for screening glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. *International journal of hematology*, **69**: 234-236.

Salvati A.M., Maffi D., Caforio M.P., Caprari P., Cianciulli P., Sorrentino F., Amadori S. (1999). *Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi: fattori di emolisi*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/19). 27 p.

Salvati A.M., Maffi D., Caprari P., Pasquino M.T., Caforio M.P., Tarzia A. (1999). Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi ed anemia emolitica ereditaria. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 193-203.

Valorizzazione delle risorse tecniche

Studio bibliometrico-bibliografico per la valutazione della letteratura prodotta dall'Istituto superiore di sanità dal 1991.

Responsabile: Vilma Alberani (Servizio attività editoriali)

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

Responsabile: Flavia Chiarotti (Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema)

* Calamandrei G., Venerosi A., Branchi I., Chiarotti F., Verdina A., Bucci F., Alleve E. (1999). Effects of prenatal AZT on mouse neurobehavioral development and passive avoidance learning. *Neurotoxicology and teratology*, **21** (1): 29-40.

Dragoni F., Cartoni C., Pescarmona E., Chiarotti F., Puopolo M., Orsi E., Pignoloni P., De Gregoris C., Mandelli F. (1999). The role of high resolution pulsed and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant lymphadenopathy. *Cancer*, **85**: 2485-2490.

for The European union concerted action "Clotart", Mariani G., Bernardi F., Bertina R., Vicente Garcia V., Prydz H., Samama M., Sandset P.M., Di Nucci G.D., Testa M.G., Bendz B., Chiarotti F., Ciarla M.V., Strom R. (1999). Serum phospholipids are the main environmental determinants of activated factor VII in the most common FVII genotype. *Haematologica*, **84** (7): 620-626.

Mezzaroma I., Carlesimo M., Pinter E., Santini Muratori D., Di Sora F., Chiarotti F., Cunsolo M.G., Sacco G., Aiuti F. (1999). Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases*, **29**: 1423-1430.

* Petruzzi S., de Acetis L., Chiarotti F., Sorace A., Alleva E. (1999). Limited changes in handedness and morphine reactivity in CD-1 mice after pre- and postnatal ozone exposure. *Acta neurobiologiae experimentalis*, **59**: 115-122.

Puopolo M., Santucci D., Chiarotti F., Alleva E. (1999). Behavioural effects of endocrine disrupting chemicals on laboratory rodents: statistical methodologies and an application concerning developmental PCB exposure. In: Endocrine disrupting chemicals and human health. Rome, November 25-27, 1997. A. di Domenico, E. Alleva (Eds). *Chemosphere (Oxford)*, **39** (8): 1259-1271.

Raschetti R., Greco D., Menniti Ippolito F., Spila Alegiani S., Traversa G., Benagiano G., Bruzzi P. (1999). The Di Bella multitherapy trial: criticism ignores standard methodology of cancer treatments. (Letter to the Editor). *BMJ. British medical journal*, **318** (7190): 1074.

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 microrganismi geneticamente modificati e non.

Responsabile: Laura Nicolini (Servizio biologico)

Studio di biosistemi con metodologie fisiche sperimentali, teoriche e computazionali.

Responsabile: Eugenio Tabet (Laboratorio di fisica)

Amit D.J., Del Giudice P., Fusi S. (1999). Apprendimento dinamico della memoria di lavoro: una realizzazione elettronica. In: *Frontiere della vita*. Roma, Istituto della Enciclopedia Italiana. Vol. 3. p. 599-616.

Barone F., Matzeu M., Mazzei F., Pedone F. (1999). Structural and dynamical properties of two DNA oligomers with the same base composition and different sequence. *Biophysical chemistry*, **78**: 259-269.

Campa A., Giansanti A. (1999). Melting of DNA oligomers: dynamical models and comparison with experimental results. *Journal of biological physics*, **24**: 141-155.

Matzeu M., Onori G., Santucci A. (1999). Condensation of DNA by monohydric alcohols. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces*, **13**: 157-163.

Per il periodo 1993-1997 i finanziamenti per lo sviluppo di attività di ricerca e d'intervento, in conformità con gli obiettivi del PSN, sono stati assegnati direttamente all'Istituto sul Fondo sanitario nazionale (FSN).

Con la costituzione della Commissione per la ricerca scientifica (1997), l'attività di programmazione e di valutazione degli interventi sul FSN è passata direttamente alla medesima commissione, con l'obiettivo di coordinare le ricerche su tutto il territorio nazionale. Nel 1999 sono proseguite le attività di ricerca finanziate con i fondi del FSN, i cui residui sono stati riassegnati negli anni successivi (DM del 1994, 1996, 1997 e 1999), mentre per i progetti finanziati nel 1998 e 1999 la disponibilità finanziaria si è avuta verso la fine del 1999.

Si dà di seguito l'elenco dei progetti avviati o in corso e delle relative pubblicazioni prodotte nell'anno considerato, quando presenti.

Epatite virale

Responsabile: Maria Rapicetta (Laboratorio di virologia), Alfonso Mele e (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

* Argentini C., Dettori S., Loiacono L., Guadagnino V., Stroffolini T., Rapicetta M. (1999). Molecular characterization of HCV 1b Intra-familial infection through three generations. *Virus genes*, **18** (2): 169-174.

* Matricardi P.M., Rosmini F., Rapicetta M., Gasbarrini G., Stroffolini T., on the behalf of the San Marino study group. (1999). Atopy, hygiene and anthroposophic lifestyle. *Lancet (British ed.)*, **354** (9176): 430.

* Rapicetta M., Dettori S., Kondili L.A., Chionne P., Ciccaglione A.R., Miceli M., Mannella E. (1999). Persistence of HCV-RNA in a blood donor with negative antibody assays. (Letter to the Editor). *Vox sanguinis (Basel)*, **76**: 192-193.

* Rapicetta M., Kondili L.A., Pretolani S., Stroffolini T., Chionne P., Villano U., Madonna E., Casali F., Gasbarrini G. (1999). Seroprevalence and anti-HEV persistence in the general population of the Republic of San Marino. *Journal of medical virology*, **58**: 49-53.

* Tisone G., Baiocchi L., Orlando G., Palmieri G.P., Pisani F., Rapicetta M., Strati F., Anselmo A., Torri E., Bellanova G., Casciani C.U., Angelico M. (1999). Hepatitis C reinfection after liver transplantation in relation to virus genotype. *Transplantation proceedings*, **31**: 490-491.

Diagnostica delle infezioni da virus delle epatiti: il rilevamento dell'epatite A in liquami di origine domestica.

Responsabile: Francesca Anna Aulicino (Laboratorio di igiene ambientale)

Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile

Responsabile: Giuseppe Benagiano (Direttore ISS)

Fertilità

Epidemiologia dell'infertilità e subfertilità femminile e di coppia.

Responsabile: Angela Spinelli (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Juul S., Karmaus W., Olsen J., European infertility and subfecundity Study Group. (1999). Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *Human reproduction*, **14** (5): 1250-1254.

La medicina di laboratorio nella fisiopatologia della riproduzione maschile.

Responsabile: Antonio Menditto (*Laboratorio di biochimica clinica*)

* Menditto A., Chiodo F., Palleschi S., Rossi B., Minoprio A., Mosca M., Patriarca M. (1999). Il ruolo del monitoraggio biologico nella valutazione del rischio da composti chimici. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 145-151.

* Petrelli M.G., Mantovani A., Menditto A. (1999). Riproduzione umana e fattori di rischio ambientale. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 137-143.

Studio sull'infertilità maschile in popolazioni lavorative.

Responsabile: Maria Grazia Petrelli (*Laboratorio di epidemiologia e biostatistica*)

Petrelli M.G., Traina M.E., Urbani E., Siepi G., Aquilani S., Magrini A. (1999). Endocrine disruptors affecting the male reproductive system present in Italian pesticides: an evaluation of the experimental data. *Biologi Italiani*, **24** (7): 8-11.

Gravidanza

Diabete e gravidanza: markers immunologici e mutazioni geniche nel diabete non insulino dipendente e gestazionale.

Responsabile: Angela Maria Buongiorno (*Laboratorio di biochimica clinica*)

Buongiorno A.M., Botta R.M., Pachi A., Fallucca F. (1999). Diabete e gravidanza: aspetti fisio-patogenetici ed epidemiologici. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 265-271.

Di Biase N., Napoli A., Caiola S., Buongiorno A.M., Maroccia E., Sabbatini A., Fallucca F. (1999). IGF-1 levels in diabetic mothers and their infants. *Archives of perinatal medicine*, **1** (5): 15-18.

Gravidanza normale e patologica.

Responsabile: Angela Spinelli (*Laboratorio di epidemiologia e biostatistica*)

* Angelici M.C., Buffolano W., Grandolfo M.E., Gramiccia M., Majori G. (1999). Il controllo della toxoplasmosi congenita in Italia: il progetto dell'Istituto Superiore di Sanità. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 329-333.

Donati S., Spinelli A., Grandolfo M.E., Baglio G., Andreozzi S., Pediconi M., Salinetti S. (1999). L'assistenza in gravidanza, al parto e durante il puerperio in Italia. In: Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 289-296.

Il diabete insulino dipendente in Sardegna. Modello di prevenzione, assistenza e cura in una regione ad elevato rischio.

Responsabile: Mariella Sorcini (*Laboratorio di metabolismo e biochimica patologica*)

Olivieri A., Sorcini Carta M., Carta S., Lai A., Guaita G., Mariotti S., Cirillo R., Cossu E., Pelligra I., Velluzzi F., Pinna G., Locatelli M., Bottazzo G.F., IDDM Sardinia groups. (1999). Le madri sarde sono più predisposte all'autoimmunità tiroidea?. In: *Atti del 12. Congresso nazionale dell'Associazione Medici Dabetologi*. Cagliari, 26-29 maggio 1999. A cura di D. Cucinotta, M. Manai. Cagliari, Consul Congress. p. 201-205.

Prevenzione del diabete mellito tipo II: possibile ruolo della glicosilazione non enzimatica sulle alterazioni della funzionalità b cellulare e azione antagonista della D-Lisina.

Responsabile: Angela Maria Buongiorno (Laboratorio di biochimica clinica)

Valutazione a livello nazionale dell'interruzione di gravidanza.

Responsabile: Angela Spinelli (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Spinelli A., Boccuzzo G., Grandolfo M.E., Buratta V., Pediconi M., Donati S., Frova L., Timperi F. (1999). L'evoluzione dell'interruzione volontaria di gravidanza in Italia dalla legalizzazione ad oggi. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile*. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 35 (2): 307-314.

Infanzia

Studio delle coperture vaccinali e dello stato immunitario rispetto a malattie prevenibili mediante vaccinazione.

Responsabile: Michele Grandolfo (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

* Fiore L., Novello F., Simeoni P., Amato C., Vellucci L., De Stefano D., Grandolfo M.E., Luzzi I., AFP study group. (1999). Surveillance of acute flaccid paralysis in Italy: 1996-1997. *European journal of epidemiology*, 15: 757-763.

Grandolfo M.E., Lauria L., Medda E., Bucciarelli M., Andreozzi S., Salinetti S., Sitzia G., Bernacchia R. (1999). Studio pilota sulle coperture vaccinali obbligatorie. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile*. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 35 (2): 341-347.

Grandolfo M.E., Medda E., Lauria L., Bucciarelli M., Andreozzi S., Salinetti S. (1999). L'incidenza del morbillo in Italia nel periodo 1985-1994. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile*. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 35 (2): 335-340.

Neonato

Studio dei fattori di rischio nella patogenesi delle forme congenite di ipotiroidismo e valutazione degli interventi di prevenzione.

Responsabile: Mariella Sorcini (Laboratorio di metabolismo e biochimica patologica)

* Olivieri A., Fazzini C., Grandolfo M.E., Medda E., Stazi M.A., D'Archivio M., De Angelis S., Sorcini Carta M., Gruppo di studio per il registro nazionale degli ipotiroidi congeniti. (1999). Forme congenite di ipotiroidismo: studio dei fattori di rischio e interventi di prevenzione. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile*. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 35 (2): 273-282.

Tipizzazione delle malformazioni neurali dell'uomo e analisi dei fattori patogenetici mediante modelli sperimentali di riferimento.

Responsabile: Enrico Alleva (Laboratorio di fisiopatologia di organo e di sistema)

Alleva E., Cirulli F., Calamandrei G., Rondinini C., Capirci O., Aloe L., Volterra V. (1999). La sindrome di Williams. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute*

materno-infantile. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 35 (2): 211-219.

Progetto pilota per il controllo della leishmaniosi viscerale in Italia

Responsabile: Giancarlo Majori (Laboratorio di parassitologia)

* Gradoni L. (1999). Leishmaniasis. In: *Conn's current therapy*. R. E. Rakel (Ed.). Philadelphia, W.B. Saunders Company. p. 87-90.

Spagnuolo A., Astorino S., Innocenzi D., Gradoni L. (1999). Leishmaniosi cutanea atipica. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*, 134 (3): 227-231.

Programma per il controllo e la sorveglianza di *Aedes albopictus* in Italia

Responsabile: Giancarlo Majori (Laboratorio di parassitologia)

Romi R., Di Luca M., Majori G. (1999). Current status of *Aedes albopictus* and *Aedes atropalpus* in Italy. *Journal of the American mosquito control association*, 15 (3): 425-427.

Proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso

Responsabile: Elena Ciranni (Laboratorio di chimica del farmaco)

Meccanismo d'azione di agenti fotosensibilizzanti: studi a livello molecolare e cellulare.

Responsabile: Orazio Saporà (Laboratorio di tossicologia comparata ed ecotossicologia)

Salute mentale

Responsabile: Pierluigi Morosini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Fassone G., Picardi A., Pasquini M., Di Giuseppe P., Biondi M., Pancheri P. (1999). Trattamento ambulatoriale del disturbo depressivo maggiore in ambiente specialistico: osservazione longitudinale di una coorte di 253 pazienti. *Rivista di psichiatria*, 34 (6): 300-309.

Roncione R., Ventura J., Impallomeni M., Falloon I.R.H., Morosini P., Chiaravalle E., Casacchia M. (1999). Reliability of an Italian standardized and expanded Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS 4.0) in raters with high vs. low clinical experience. *Acta psychiatrica scandinavica*, 100: 229-236.

Sviluppo e validazione di strumenti per la valutazione degli esiti nella routine.

Responsabile: Pierluigi Morosini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Corso di epidemiologia clinica e valutativa per funzionari degli uffici regionali di psichiatria o operatori quivi distaccati.

Responsabile: Pierluigi Morosini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Prevalenza e incidenza di disturbi psichiatrici e del benessere psichico in rapporto all'utilizzazione dei servizi, al supporto sociale e agli stili di interpretazione della realtà.

Responsabile: Pierluigi Morosini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Sangue

Responsabile: Maria Orlando

Catalano L., Abbonizio F., Piccinini V., Orlando M. (1999). *Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma. Rapporto 1996*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/17). 142 p.

Valutazione e standardizzazione dei metodi di rilevamento dei marcatori correlati alle infezioni da virus dell'epatite in relazione alla sicurezza del sangue e degli emoderivati.

Responsabile: Maria Rapicetta (Laboratorio di virologia)

* Argentini C., Dettori S., Loiacono L., Guadagnino V., Stroffolini T., Rapicetta M. (1999). Molecular characterization of HCV 1b Intra-familial infection through three generations. *Virus genes*, **18** (2): 169-174.

* Pisani G., Cristiano K., Wirz M., Bisso G.M., Beneduce F., Morace G., Rapicetta M., Gentili G. (1999). Prevalence of TT virus in plasma pools and blood products. *British journal of haematology*, **106** (2): 431-435.

* Rapicetta M., Dettori S., Kondili L.A., Chionne P., Ciccaglione A.R., Miceli M., Mannella E. (1999). Persistence of HCV-RNA in a blood donor with negative antibody assays. (Letter to the Editor). *Vox sanguinis (Basel)*, **76**: 192-193.

Prevenzione delle malattie trasmissibili attraverso sangue ed emoderivati. Standardizzazione delle metodiche di amplificazione genica.

Responsabile: Giuliano Gentili (Laboratorio di immunologia)

Cristiano K., Pisani G., Wirz M., Gentili G. (1999). Hepatitis G virus in intramuscular and intravenous immunoglobulin products manufactured in Europe (Letter to the Editor). *Transfusion (Philadelphia)*, **39**: 428.

* Dragoni F., Cafolla A., Gentile G., Mazzucconi M.G., Vella S., Di Corpo U., Tosti M.E., Pisani G., Donato V., Martino P. (1999). HIV-HCV RNA loads and liver failure in coinfecting patients with coagulopathy. *Haematologica*, **84**: 525-529.

* Pisani G., Cristiano K., Wirz M., Bisso G.M., Beneduce F., Morace G., Rapicetta M., Gentili G. (1999). Prevalence of TT virus in plasma pools and blood products. *British journal of haematology*, **106** (2): 431-435.

Saldanha J., HAV collaborative study group. (1999). Sensitivity of PCR assays for the determination of hepatitis A virus RNA in plasma pools. *Vox sanguinis (Basel)*, **76**: 163-165.

Saldanha J., Lelie N., Heath A., WHO collaborative study group. (1999). Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. *Vox sanguinis (Basel)*, **76**: 149-158.

Studio di prevalenza di patogeni trasmissibili con le donazioni di sangue.

Responsabile: Alessandro Ghirardini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Analisi dei comportamenti a rischio dei donatori di sangue positivi per uno dei marcatori infettivologici.

Responsabile: Alessandro Ghirardini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Sclerosi multipla

Responsabile: Giulio Levi (Laboratorio di fisiopatologia di organo e di sistema)

Greco A., Minghetti L., Sette G., Fieschi C., Levi G. (1999). Cerebrospinal fluid isoprostane shows oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, **53**: 1876-1879.

Produzione ed effetti dell'IFN- γ nel sistema nervoso centrale: possibili implicazioni per la patogenesi della sclerosi multipla.

Responsabile: Francesca Aloisi (Laboratorio di fisiopatologia di organo e di sistema)

* Aloisi F., Penna G., Polazzi E., Minghetti L., Adorini L. (1999). CD40-CD154 interaction and IFN-gamma are required for IL-12 but not prostaglandin E2 secretion by microglia during antigen presentation to Th1 cells. *Journal of immunology (Baltimore)*, **162**: 1384-1391.

Aloisi F., Ria F., Columba-Cabezas S., Hess H., Penna G., Adorini L. (1999). Relative efficiency of microglia, astrocytes, dendritic cells and B cells in naive CD4+ T cell priming and Th1/Th2 cell restimulation. *European journal of immunology*, **29**: 2705-2714.

Aloisi F. (1999). Antigen presentation in the central nervous system. In: *From basic immunology to immune-mediated demyelination*. G. Martino, L. Adorini (Eds). Milano, Springer-Verlag Italia. p. 89-100.

Sistema di informatizzazione delle malattie infettive in Italia (SIMI)

Responsabile: Stefania Salmaso (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Sorveglianza epidemiologica dell'uso dei farmaci

Responsabile: Roberto Raschetti (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Studio per la stima degli eventi da farmaci in un pronto soccorso pediatrico.

Responsabile: Roberto Raschetti (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

IMPROVE - Indagine multicentrica sul profilo d'uso della ribavirina: un osservatorio per la valutazione degli esiti.

Responsabile: Roberto Raschetti (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Indagine multicentrica sul profilo d'uso della ribavirina nell'epatite C. Un osservatorio per la valutazione degli esiti (IMPROVE). La necessità di uno studio dopo la commercializzazione del farmaco: un modello da seguire anche in futuro. (1999). A cura di L. Pagliaro, A. Alberti, M. Levrero, M. Maggini, N. Martini, A. Mele, R. Raschetti, M. Rizzetto, T. Stroffolini, P. Viale, Delegazione dei servizi farmaceutici regionali. *Dialogo sui farmaci*, **6**: 241-242.

SEPAF – Studio sulle epatiti acute da farmaci.

Responsabile: Roberto Raschetti (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Maggini M., Raschetti R., Agostinis L., Cattaruzzi C., Troncon M.G., Simon G. (1999). Use of amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid and hospitalization for acute liver injury. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (3): 429-433.

Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo

Responsabile: Aurelia Sargentini (Laboratorio di ingegneria biomedica)

Ingegneria dei tessuti

Caratterizzazione e valutazione delle prestazioni meccaniche di tessuti biologici ricostruiti *in vitro*.

Responsabile: Pietro Chistolini (Laboratorio di ingegneria biomedica)

Chistolini P., De Angelis G., De Luca M., Pellegrini G., Ruspantini I., Torre M. (1999). Tensile and viscoelastic properties of *in vitro* cultured human epidermis. In: Proceedings of the European medical & biological engineering conference "EMBEC '99". Wien, November 4-7, 1999. *Medical and biological engineering and computing*, **37** (Suppl.2): 1502-1503.

Chistolini P., De Angelis G., De Luca M., Pellegrini G., Ruspantini I. (1999). Analysis of the mechanical properties of *in vitro* reconstructed epidermis: preliminary results. *Medical and biological engineering and computing*, **37** (2): 670-672.

Chistolini P., Ruspantini I., Bianco P., Corsi A., Cancedda R., Quarto R. (1999). Biomechanical evaluation of cell-loaded and cell-free hydroxyapatite implants for the reconstruction of segmental bone defects. *Journal of materials science. Materials in medicine*, **10**: 739-742.

Endoprotesi cardiovascolari

Treatment of tachyarrhythmias.

Responsabile: Vincenzo Barbaro (Laboratorio di ingegneria biomedica)

Barbaro V., Bartolini P., Calcagnini G., Censi F., Michelucci A., Morelli S. (1999). Mapping the organization of human atrial fibrillation using a basket catheter. *Computers in cardiology*, **26**: 475-478.

Barbaro V., Bartolini P., Calcagnini G., Censi F. (1999). *Fibrillazione atriale: analisi del grado di organizzazione mediante algoritmi non lineari*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/23). 45 p.

Censi F., Barbaro V., Bartolini P., Calcagnini G., Morelli S., Michelucci A., Cerutti S. (1999). Independence of complexity and of predictability detect nonlinear coupling of atrial activation processes during atrial fibrillation in humans. *Computers in cardiology*, **26**: 25-28.

Censi F., Barbaro V., Bartolini P., Calcagnini G., Morelli S., Michelucci A., Gensini G.F., Cerutti S. (1999). Detecting non-linear coupling in intra-atrial electrograms during atrial fibrillation using surrogate data analysis. In: *Proceedings of the 3. International workshop on biosignal interpretation*. Chicago, June 12-14, 1999. B. He, K. Yana, M. Akay, S. Cerutti (Eds). p. 218-221.

Mainardi L.T., Calcagnini G., Porta A., Censi F., Bartolini P., Cerutti S. (1999). Linear and non-linear parameters for the classification of atrial fibrillation episodes from intra-atrial signals. *Computers in cardiology*, **26**: 691-694.

Michelucci A., Bartolini P., Sabini A., Colella A., Padeletti L., Calcagnini G., Zipoli R., Vena S., Porciani M.C., Martelli F., Morelli S., Barbaro V., Gensini G.F. (1999). Contemporary and dynamic evaluation of refractoriness and conduction velocity during human atrial fibrillation. *Heartweb*, 4 (3): 1-7.

Indici di caratterizzazione delle protesi vascolari cardiache.

Responsabile: Vincenzo Barbaro (*Laboratorio di ingegneria biomedica*)

Grigioni M., Daniele C., D'Avenio G., Barbaro V. (1999). A discussion on the threshold limit for hemolysis related to Reynolds shear stress. *Journal of biomechanics*, 32: 1107-1112.

Grigioni M., Daniele C., Gensabella R., D'Avenio G., Barbaro V. (1999). The role of usable length in the compliance measurement of vascular prostheses. *International journal of artificial organs*, 22 (12): 837-842.

* Marano G., Grigioni M., Palazzesi S., Ferrari A.U. (1999). Endothelin and mechanical properties of the carotid artery in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Cardiovascular research*, 41: 701-707.

Caratterizzazione delle proprietà elastiche delle protesi vascolari.

Responsabile: Vincenzo Barbaro (*Laboratorio di ingegneria biomedica*)

Protesi e dispositivi esterni per la riabilitazione motoria

Studio e sviluppo di nuovi dispositivi atti al recupero dell'autonomia del disabile ed al suo reinserimento sociale.

Responsabile: Velio Macellari (*Laboratorio di ingegneria biomedica*)

Gazzani F., Bernardi M.L., Macaluso A., Coratella D., Ditunno J.F., Castellano V., Torre M., Macellari V., Marchetti M. (1999). Ambulation training of neurological patients of the treadmill with a new walking assistance and rehabilitation device (WARD). *Spinal cord*, 37: 336-344.

Strumentazione per la misura del movimento e valutazione della disabilità motoria.

Responsabile: Velio Macellari (*Laboratorio di ingegneria biomedica*)

Trapianti d'organo

Rete nazionale trapianti di organo.

Responsabile: Pietro Chistolini e Velio Macellari (*Laboratorio di ingegneria biomedica*)

Chistolini P., Frustagli G., Macellari V., Mattucci D.A., Sargentini A. (1999). Previsioni dell'esito di criteri di allocazione nazionale del rene. Atti del 25. Congresso nazionale della Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO). Bologna, 19-21 settembre 1999. In: *I trapianti in Italia alle soglie del 2000*. A cura di A. Faenza. Bologna, Conti Ediservices. Vol. 2. (p.4) p.

Chistolini P., Frustagli G., Macellari V., Mattucci D.A., Sargentini A. (1999). L'avvio dei primi programmi nazionali sui trapianti. Atti del 25. Congresso nazionale della Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO). Bologna, 19-21 settembre 1999. In: *I trapianti in Italia alle soglie del 2000*. A cura di A. Faenza. Bologna, Conti Ediservices. Vol. 2. (p.5) p.

Chistolini P., Frustagli G., Macellari V., Mattucci D.A., Sargentini A. (1999). Sicurezza e affidabilità dei dati nell'ambito della rete nazionale trapianti. Atti del 25. Congresso nazionale della Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO). Bologna, 19-21 settembre 1999. In: *I trapianti in Italia alle soglie del 2000*. A cura di A. Faenza. Bologna, Conti Ediservices. Vol. 2. (p.5) p.

Pugliese O., Quintieri F., Chistolini P. (1999). Analisi delle caratteristiche dei donatori e dei riceventi nei trapianti di organo in Italia. *Trapianti*, **3** (1): 21-26.

Quintieri F., Chistolini P., Pugliese O. (1999). Organ transplantation in Italy: analysis of donors and recipients. *European journal of epidemiology*, **15**: 493-497.

Rete nazionale trapianti di organo: requisiti, caratteristiche generali e specifiche di progetto. (1999). A cura di P. Chistolini, G. Frustagli, V. Macellari, D.A. Mattucci, C. Pini, O. Pugliese, F. Quintieri, A. Sargentini. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISS, *Serie Relazioni* 99/2). 102 p.

Studio multicentrico nazionale per il monitoraggio clinico-epidemiologico della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate.

Responsabile: Maurizio Pocchiari (Laboratorio di virologia)

Alperovitch A., Zeer I., Pocchiari M., Mitrova E., de Pedro Cuesta J., Hegyi I., Collins S., Kretschmar H.A., van Duijn C., Will R.G. (1999). Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet (British ed.)*, **353** (9165): 1673-1674.

* Arpino C., Conti S., Masocco M., Toccaceli V., Ladogana A., D'Alessandro M., Pocchiari M. (1999). Creutzfeldt-Jacob disease mortality in Italy, 1982-1996. *Neuroepidemiology*, **18**: 92-100.

Asher D.M., Padilla A.M., Pocchiari M. (1999). WHO consultation on diagnostic procedures for transmissible spongiform encephalopathies: need for reference reagents and reference panels. *Biologicals*, **27** (3): 265-272.

Suk Lee H., Sambuughin N., Cervenakova L., Chapman J., Pocchiari M., Litvak S., Yan Qi H., Budka H., del Ser T., Furukawa H., Brown P., Gajdusek D.C., Long J.C., Korczyn A.D., Goldfarb L.G. (1999). Ancestral origins and worldwide distribution of the PRNP 200K mutation causing familial Creutzfeldt-Jacob disease. *American journal of human genetics*, **64**: 1063-1070.

Zeidler M., Knight R., Stewart G., Ironside J.W., Will R.G., Green A.J.E., Pocchiari M. (1999). Routine tonsil biopsy for diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jacob disease is not justified. *BMJ. British medical journal*, **318**: 538.

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)

Responsabile: Stefania Salmaso (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

* Ausiello C.M., Lande R., Urbani F., La Sala A., Stefanelli P., Salmaso S., Mastrantonio P., Cassone A. (1999). Cell-mediated immune responses in four-year-old children after primary immunization with acellular pertussis vaccines. *Infection and immunity*, **67** (8): 4064-4071.

Ciofi degli Atti M.L., Anemona A., Tozzi A.E., Stefanelli P., Giammanco A., Salmaso S. (1999). Reactogenicity of a three-dose pertussis acellular vaccine catch-up in children 21-40 months of age. *Vaccine*, **17**: 2030-2035.

Ciofi degli Atti M.L., Salmaso S., Tozzi A.E. (1999). Superare il divario tra vaccinazioni obbligatorie e raccomandate: a che punto siamo?. *Medico e bambino*, **2** (18): 105-109.

Salmaso S., Tozzi A.E. (1999). I vaccini anti-pertosse: nuove scelte per una vecchia malattia. *Rivista italiana di pediatria*, **25** (6): 938-940.

Salmaso S., Tozzi A.E. (1999). Valutazione comparativa dei vaccini antipertosse acellulari. *Giornale italiano di infettologia pediatrica*, **1** (2): 43-46.

Salmaso S. (1999). Pertussis eradication: a challenge for public health. *Euro surveillance*, **4** (12): 127.

Tozzi A.E., Ciofi degli Atti M.L., Salmaso S., Anemona A., Parrocchini S. (1999). Le informazioni da fornire ai genitori dei bambini che praticano la vaccinazione contro difterite-tetano-pertosse con i prodotti acellulari. *Igiene moderna*, **111**: 391-400.

Tozzi A.E., Ciofi degli Atti M.L., Salmaso S., Panei P., Piscitelli A., Anemona A., Carbonari P., Wassilak S.G.F. (1999). Reazioni indesiderate al vaccino pertosse a cellule intere: problema medico o di sanità pubblica?. *Igiene moderna*, **111**: 401-408.

Tozzi A.E., Salmaso S., Ciofi degli Atti M.L. (1999). Vaccinazione e convulsioni febbrili. (Lettera al Direttore). *Rivista italiana di pediatria*, **25** (5): 851-852.

Tozzi A.E. (1999). Vaccinazione antipertosse: che strada seguire? La risposta degli esperti. L'opione di Alberto E. Tozzi. *Vaccinazione 2000*, **60**: 7.

Valutazione dell'analisi automatica dei preparati citologici cervico-vaginali con papnet nel controllo di qualità interlaboratorio

Responsabile: Margherita Branca (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Malattie dell'apparato cardiovascolare e cerebrovascolare

Ruolo degli agenti infettivi in patologie cardio e cerebrovascolari.

Responsabile: Antonio Cassone (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Ruolo dell'*helicobacter pylori* nella cardiopatia ischemica.

Responsabile: Ida Luzzi (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Progetto cuore: epidemiologia e prevenzione delle malattie ischemiche del cuore.

Responsabile: Simona Giampaoli (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Celentano E., Palmieri L., Galasso R., Poce A., Panico S., Giampaoli S. (1999). Rischio cardiovascolare e classi sociali: confronto tra popolazioni femminili adulte abitanti aree rurali e urbane. *Giornale italiano di cardiologia*, **29** (6): 692-697.

Ferrario M., Cesana G., Vanuzzo D., Pilotto L., Segar R., Giampaoli S. (1999). Sorveglianza epidemiologica della occorrenza della cardiopatia ischemica: risultati dalle aree MONICA italiane e proposta di un modello semplificato di stima. In: Atti della 2. Conferenza nazionale sulla prevenzione della cardiopatia ischemica. Roma, 19-21 aprile 1999. *Giornale italiano di cardiologia*, **29** (Suppl.2): 161-167.

Giampaoli S., Vanuzzo D., Gruppo di ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. (1999). I fattori di rischio cardiovascolare in Italia: una lettura in riferimento al Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. *Giornale italiano di cardiologia*, **29** (12): 1463-1471.

Giampaoli S., Vanuzzo D., Gruppo di ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. (1999). Osservatorio epidemiologico cardiovascolare: risultati preliminari. In: Atti della 2. Conferenza nazionale sulla prevenzione della cardiopatia ischemica. Roma, 19-21 aprile 1999. *Giornale italiano di cardiologia*, **29** (Suppl.2): 19-22.

Studio longitudinale sui precursori e sui determinanti della demenza e non autosufficienza.

Responsabile: Simona Giampaoli (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Giampaoli S., Ferrucci L., Cecchi F., Lo Noce C., Poce A., Dima F., Santaquilani A., Vescio M.F., Menotti A. (1999). Hand-grip strenght predicts incident disability in non-disabled older men. *Age and ageing*, **28**: 283-288.

Sviluppo di linee guida e di procedure di identificazione precoce dell'abuso alcolico finalizzate alla prevenzione.

Responsabile: Emanuele Scafato (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

* Le strategie per il terzo millennio. (1999). A cura di E. Scafato. *Salute e territorio*, **114**: 143.

Scafato E., Farchi G. (1999). Alcol e malattie cardiovascolari. In: *Dipendenze. Manuale teorico-pratico per operatori*. P.E. Dimauro, V. Patussi. Roma, Carocci Editore. p. 231-232.

Scafato E. (1999). La promozione della salute in italia. In: Le strategie per il terzo millennio. A cura di E. Scafato. *Salute e territorio*, **114**: 113-114; 138.

Malattie genetiche rare

Progetto nazionale per la standardizzazione e l'assicurazione di qualità dei test genetici.

Responsabile: Domenica Taruscio (Laboratorio di ultrastrutture)

Malattie infettive

Meccanismi immunoregolativi nella patologia infettiva e cronico-degenerativa mucosale.

Responsabile: Maria Teresa De Magistris (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Caratterizzazione dei linfociti della mucosa gastrica nelle patologie associate a helicobacter pylori.

Responsabile: Maria Teresa De Magistris (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

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

Responsabile: Isabella Donatelli (Laboratorio di virologia)

Sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza basata su medici di medicina generale (FLU-ISS). Sorveglianza epidemiologica dell'influenza.

Responsabile: Stefania Salmaso (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

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

Responsabile: Barbara Ensoli (Laboratorio di virologia)

Immunizzazione mucosale con proteine di HIV e adiuvanti mucosali.

Responsabile: Maria Teresa De Magistris (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Sorveglianza delle patologie zoonotiche e da importazione.

Responsabile: Giancarlo Majori (Laboratorio di parassitologia)

Sorveglianza delle infezioni intestinali da microrganismi di origine zoonotica.

Responsabile: Ida Luzzi (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Antibioticoresistenza: quadro epidemiologico e sistemi di sorveglianza.

Responsabile: Maria Luisa Moro (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C. (1999). Infezioni intestinali da *Campylobacter* e microrganismi correlati. *Caleidoscopio (Genova)*, 137: 1-70.

Storia naturale, terapia e prevenzione delle epatopatie acute e croniche.

Responsabile: Alfonso Mele (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Storia naturale dell'infezione da HCV.

Responsabile: Enea Spada (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Sorveglianza delle epatiti acute virali e dei meccanismi di trasmissione - SEIEVA.

Responsabile: Alfonso Mele (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Efficacia del trattamento per la profilassi delle reinfezioni da HCV di pazienti sottoposti a trapianti di fegato.

Responsabile: Alfonso Mele (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

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

Responsabile: Paola Mastrantonio (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Meccanismo adiuvante di tossine batteriche da utilizzare per lo sviluppo di vaccini mucosali.

Responsabile: Maria Teresa De Magistris (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Epidemiologia della tubercolosi.

Responsabile: Maria Luisa Moro (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Moro M.L., Malfait P., Salamina G., D'Amato S. (1999). Tubercolosi in Italia: dati disponibili e questioni aperte. *Epidemiologia e prevenzione*, 23: 27-36.

Moro M.L. (1999). Epidemiologia della tubercolosi multiresistente in corso di AIDS. *Recenti progressi in medicina*, 90 (10): 515-521.

Petrosillo N., Pugliese G., Girardi E., Pallavicini F., Carosi G., Moro M.L., Ippolito G., Gruppo HIV e infezioni ospedaliere (GHIO). (1999). Nosocomial infections in HIV infected patients. *AIDS (London)*, **13** (5): 599-605.

Salamina G., Sodano L., Mezzetti F., Moro M.L. (1999). The threat of multidrug-resistant tuberculosis: results of 1 yr of surveillance in the Lombardy region of Italy. *Monaldi archives for chest disease*, **54** (4): 332-336.

Malattie invalidanti del sistema nervoso

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

Responsabile: Giulio Levi (Laboratorio di fisiopatologia di organo e di sistema)

Malattie metaboliche

Predizione e prevenzione delle complicanze vascolari del diabete mellito.

Responsabile: Mariella Sorcini (Laboratorio di metabolismo e biochimica patologica)

Diabete di tipo 2 e macroangiopatie (studio DAI: DIAINE, AMD, ISS).

Responsabile: Roberto Raschetti

Patologie connesse con l'invecchiamento

Epidemiologia dell'anziano.

Responsabile: Gino Farchi (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Patologie d'organo croniche ed invalidanti

Malattie infiammatorie croniche intestinali e autoimmuni: componenti immunoregolatorie della mucosa nella patogenesi e prevenzione.

Responsabile: Monica Boirivant (Laboratorio di immunologia)

Modulazione delle coliti sperimentali mediante somministrazione di Zonula Occludens Toxin (ZOT) e citochine.

Responsabile: Maria Teresa De Magistris (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Sicurezza ambientale

SETIL - studio epidemiologico multicentrico italiano sull'eziologia dei tumori del sistema linfoemopoietico e del neuroblastoma nel bambino (con particolare riferimento ai campi magnetici).

Responsabile: Susanna Lagorio (Laboratorio di igiene ambientale)

Anagrafe della ricerca

Responsabile: Susanna Conti (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

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

Responsabile: Lucia Bonadonna (Laboratorio di igiene ambientale)

Briancesco R., Bonadonna L. (1999). Considerazioni preliminari sulla diffusione di *Cryptosporidium* nelle acque. *Inquinamento (Milano)*, **6**: 42-45.

Sviluppo dell'uso di protoni in terapia oncologica

Responsabile: Martino Grandolfo

Cuttone G., Raffaele L., Barone Tonghi L., Rovelli A., Sabini M.G., Egger E., Kacperek A., Brai M., Bartolotta A., Teri G., Onori S., Fattibene P. (1999). First dosimetry intercomparison results for the CATANA project. *Physica medica*, **15** (3): 121-130.

De Pasquale F., Sebastiani G., Marzola P., d'Errico F., Egger E., Guidoni L., Luciani A.M., Pacilio M., Barone P., Viti V. (1999). MR images of fricke-agarose dosimeters irradiated with proton beams. In: *Proceedings of the 1. International workshop on radiation therapy gel dosimetry*. Lexington, July 21-23, 1999. Kingston, Queen's University. p. 178-180.

Piermattei A., Miceli R., Azario L., Delle Canne S., De Angelis C., Onori S., Pacilio M., Petetti E., Fattibene P., Cuttone G., Barone Tonghi L., Raffaele L., Sabini M.G. (1999). Solid state detectors for proton beam dosimetry. In: *6. International conference on medical physics "Patras medical physics 99"*. Patras, September 1-4, 1999. C. Kappas, A. Del Guerra, Z. Kolitsi, Y. Damilakis, K. Theodorou (Eds). Bologna, Monduzzi Editore. p. 111-115.

Le attività di controllo e di ricerca finalizzate alla lotta contro l'AIDS hanno assicurato al nostro Paese alti riconoscimenti a livello internazionale e l'inserimento fra i migliori paesi europei per qualità e competitività delle iniziative intraprese. Obiettivi finali degli impegni assunti in questo settore sono la promozione delle conoscenze scientifiche in relazione all'evoluzione delle ricerche nel campo dell'AIDS, la mobilitazione e il coordinamento della ricerca, nonché la formazione degli operatori socio-sanitari coinvolti nelle attività di assistenza in vista di una ottimizzazione della spesa sanitaria.

I Programmi di ricerca finalizzati alla lotta all'AIDS prevedono una suddivisione dei finanziamenti destinati sia all'Istituto (fondi intramurali) che alle unità esterne e da esso coordinate (fondi extramurali).

I fondi intramurali hanno finanziato per il 1999 il Programma nazionale di ricerca sull'AIDS varato con la seguente articolazione:

- Progetti di ricerca articolati in cinque aree prioritarie:
 - Epidemiologia e modelli di ricerca assistenziale (*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*);
 - Sviluppo di un vaccino per l'AIDS (*Responsabile: Barbara Ensoli*);
 - Infezioni opportunistiche e tubercolosi (*Responsabile: Antonio Cassone*).
- Progetti di interventi, sorveglianza e controllo.

Si dà l'elenco di tali progetti e delle loro eventuali articolazioni insieme alle pubblicazioni prodotte nel 1999, quando presenti.

Epidemiologia e modelli di ricerca assistenziale

Modelli matematici per l'interpretazione e la stima della quota di popolazione sieropositiva per HIV e dei nuovi casi di AIDS attesi nei prossimi anni.

Responsabile: Arduino Verdecchia (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Barcherini S., Cantoni M., Grossi P., Verdecchia A. (1999). Reconstruction of human immunodeficiency virus (HIV) sub-epidemics in Italian regions. *International journal of epidemiology*, **28**: 122-129.

Utilizzo di diverse fonti informative e per la stima dell'incidenza di infezione da HIV e di altre malattie sessualmente trasmesse in una città italiana.

Responsabile: Barbara Suligoj (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Dorrucci M., Rezza G., Andreoni M., Pezzotti P., Nicastrì E., Ventura L., Zignani M., Alliegro M.B., Tarantini G., Salassa B., Colangeli V., Mazzarello G., Ursitti M.A., Barbanera M., Pristerà R., Castelli F., Ortona L. (1999). Serum IgG antibodies to human herpesvirus-6 (HHV-6) do not predict the progression of HIV disease to AIDS. *European journal of epidemiology*, **15**: 317-322.

Fiore J.R., Buccoliero G., Pezzotti P., Rezza G., Saracino A., Pastore G., Fenyo E.M., Angarano G. (1999). HIV-1 disease progression in women: role of the viral phenotype of the HIV-positive steady partner. *AIDS (London)*, **13** (13): 1801-1802.

* Lyles C.M., Dorrucchi M., Vlahov D., Pezzotti P., Angarano G., Sinicco A., Alberici F., Alcorn T.M., Vella S., Rezza G., for the Italian seroconversion study group. (1999). Longitudinal human immunodeficiency virus type 1 load in the Italian seroconversion study: correlates and temporal trends of virus load. *Journal of infectious diseases*, **180**: 1018-1024.

Pezzotti P., Galai N., Vlahov D., Rezza G., Lyles C.M., Astemborski J. (1999). Direct comparison of time to AIDS and infectious disease death between HIV seroconverter injection drug users in Italy and the United States: results from the ALIVE and ISS studies. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology*, **20**: 275-282.

* Rezza G., Andreoni M., Dorrucchi M., Pezzotti P., Monini P., Zerboni R., Salassa B., Colangeli V., Sarmati L., Nicastrì E., Barbanera M., Pristerà R., Aiuti F., Ortona L., Ensoli B., for the Italian seroconversion study group. (1999). Human herpesvirus 8 seropositivity and risk of Kaposi's sarcoma and other acquired immunodeficiency syndrome-related diseases. *Journal of the national cancer institute*, **91** (17): 1468-1474.

* Rezza G., Dorrucchi M., Andreoni M., Arpino C., De Luca A., Monini P., Nicastrì E., Alliegro M.B., Pezzotti P., Ensoli B., for the Italian HIV-seroconversion study. (1999). Does HHV-8 have a protective role on the development of HIV encephalopathy?. *Neurology*, **53**: 2032-2036.

Studio di coorte multicentrico sulla storia naturale dell'infezione da HIV in tossicodipendenti per via endovenosa omosessuali maschi e contatti eterosessuali.
Responsabile: Giovanni Rezza (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Studio della mortalità per AIDS in Italia.

Responsabile: Susanna Conti (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Arniani S., Barchielli A., Bartolucci S., Buiatti E., Conti S., Farchi G., Masocco M., Mori F., Pedone F., Romizi R. (1999). *Mortalità evitabile nelle città capoluogo di provincia*. Arezzo, Associazione Italiana Medici per l'Ambiente, ISS, Regione Toscana. 104 p.

* Arpino C., Conti S., Masocco M., Toccaceli V., Ladogana A., D'Alessandro M., Pocchiari M. (1999). Creutzfeldt-Jacob disease mortality in Italy, 1982-1996. *Neuroepidemiology*, **18**: 92-100.

Conti S., Farchi G., Masocco M., Rezza G., Toccaceli V., Vichi M., Rossi C. (1999). Mortality from overdose in Italy: 1984-1993. Overdose in Italy. *Statistica applicata*, **11** (3): 515-523.

* Conti S., Farchi G., Masocco M., Toccaceli V., Vichi M. (1999). The impact of the major causes of death on life expectancy in Italy. *International journal of epidemiology*, **28**: 905-910.

Conti S., Farchi G., Masocco M. (1999). Distribuzione territoriale della mortalità evitabile. In: *Mortalità evitabile nelle città capoluogo di provincia*. A cura di S. Arniani, A. Barchielli, S. Bartolucci, E. Buiatti, S. Conti, G. Farchi, M. Masocco, F. Mori, F. Pedone, R. Romizi. Arezzo, Associazione Italiana Medici per l'Ambiente-ISDE Italia. p. 19-30.

Conti S., Masocco M., Rezza G., Toccaceli V., Vichi M. (1999). Dinamiche sociali del morire. Analisi epidemiologica della morte in Italia. In: *Il dolce morire. La relazione di aiuto al morente nelle cure palliative*. A cura di A. De Santi, M. Gallucci, P. Rigliano. Roma, Carocci Editore. p. 157-161.

* *La mortalità in Italia nel periodo 1970-1992: evoluzione e geografia.* (1999). A cura di L. Frova, S. Prati, G. Bocuzzo, R. Capocaccia, S. Conti, M. Masocco, V. Toccaceli, A. Verdecchia. Roma, ISTAT. 435 p.

Progetto DIANAIDS HIV -HPV -SIL.

Responsabile: Margherita Branca (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Patologia, clinica e terapia dell'infezione da HIV

Studio delle interazioni tra HIV e cellule del sistema nervoso centrale.

Responsabile: Giulio Levi (Laboratorio di fisiopatologia d'organo e di sistema)

Ambrosini E., Ceccherini Silberstein F., Erfle V., Aloisi F., Levi G. (1999). Gene transfer in astrocytes: comparison between different delivering methods and expression of the HIV-1 protein nef. *Journal of neuroscience research*, **55**: 569-577.

Ambrosini E., Slepko N., Kohleisen B., Shumay E., Erfle V., Aloisi F., Levi G. (1999). HIV-1 nef alters the expression of beta II and e isoforms of protein kinase C and the activation of the long terminal repeat promoter in human astrocytoma cells. *Glia*, **27**: 143-151.

Polazzi E., Levi G., Minghetti L. (1999). Human immunodeficiency virus type 1 Tat protein stimulates inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in microglial cultures. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, **58** (8): 825-831.

Caratterizzazione delle alterazioni comportamentali da esposizione ontogenetica a combinazione di farmaci inibitori della trascrittasi inversa (3TC, AZT, DDI e altre combinazioni) mediante modello di riferimento.

Responsabile: Enrico Alleva (Laboratorio di fisiopatologia d'organo e di sistema)

Calamandrei G., Venerosi A., Branchi I., Alleva E. (1999). Effects of prenatal zidovudine treatment on learning and memory capacities of preweanling and young adult mice. *Neurotoxicology*, **20** (1): 17-26.

* Calamandrei G., Venerosi A., Branchi I., Chiarotti F., Verdina A., Bucci F., Alleva E. (1999). Effects of prenatal AZT on mouse neurobehavioral development and passive avoidance learning. *Neurotoxicology and teratology*, **21** (1): 29-40.

Calamandrei G., Venerosi A., Branchi I., Valanzano A., Puopolo M., Alleva E. (1999). Neurobehavioral effects of prenatal lamivudine (3TC) exposure in preweaning mice. *Neurotoxicology and teratology*, **21** (4): 365-373.

Rondinini C., Venerosi A., Branchi I., Calamandrei G., Alleva E. (1999). Long-term effects of prenatal 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) exposure on intermale aggressive behaviour of mice. *Psychopharmacology*, **145**: 317-323.

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: Fabiana Evelina Daniela Superti (Laboratorio di ultrastrutture)

* Monini P., Carlini F., Sturzl M., Rimessi P., Superti F., Franco M., Melucci-Vigo G., Cafaro A., Goletti D., Sgadari C., Buttò S., Leone P., Leone P., Chiozzini C., Barresi C., Tinari A., Bonaccorsi A., Capobianchi M.R., Giuliani M., Di Carlo A., Andreoni M., Rezza G., Ensoli B. (1999). Alpha interferon inhibits human herpesvirus 8 (HHV-

8) reactivation in primary effusion lymphoma cells and reduces HHV-8 load in cultured peripheral blood mononuclear cells. *Journal of virology*, **73** (5): 4029-4041.

La tossicità degli inibitori delle proteasi limita la loro efficacia nella terapia antiretrovirale: meccanismi coinvolti e modulazione farmacologica.

Responsabile: Walter Malorni (Laboratorio di ultrastrutture)

Bagetta G., Corosani M.T., Berliocchi L., Nisticò R., Giammarioli A.M., Malorni W., Aloe L., Finazzi-Agrò A. (1999). Involvement of interleukin-1 beta in the mechanism of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) recombinant protein gp120-induced apoptosis in the neocortex of rat. *Neuroscience*, **89** (4): 1051-1066.

Quaranta M.G., Camponeschi B., Straface E., Malorni W., Viora M. (1999). Induction of interleukin-15 production by HIV-1 nef protein: a role in the proliferation of uninfected cells. *Experimental cell research*, **250**: 112-121.

Nanoparticelle come sistemi di delivery di molecole attive per scopi terapeutici e vaccinali nell'infezione da HIV.

Responsabile: Stefano Buttò (Laboratorio di virologia)

Presentazione antigenica, risposta immune e variabilità nucleotidica ed antigenica di Tat di HIV-1 in popolazioni infette italiane ed ugandesi.

Responsabile: Barbara Ensoli (Laboratorio di virologia)

* Andreoni M., El-Sawaf G., Rezza G., Ensoli B., Nicastrì E., Ventura L., Ercoli L., Sarmati L., Rocchi G. (1999). High seroprevalence of antibodies to human herpesvirus-8 in Egyptian children: evidence of nonsexual transmission. *Journal of the national cancer institute*, **91** (5): 465-469.

* Ascherl G., Hohenadl C., Monini P., Zietz C., Browning P.J., Ensoli B., Sturzl M. (1999). Expression of human herpesvirus-8 (HHV-8) encoded pathogenic genes in Kaposi's Sarcoma (KS) primary lesions. *Advances in enzyme regulation*, **39**: 331-339.

Ascherl G., Hohenadl C., Schatz O., Shumay E., Bogner J., Eckhart L., Tschachler E., Monini P., Ensoli B., Sturzl M. (1999). Infection with human immunodeficiency virus-1 increases expression of vascular endothelial cell growth factor in T cells: implications for acquired immunodeficiency syndrome-associated vasculopathy. *Blood*, **93** (12): 4232-4241.

* Barillari G., Sgadari C., Fiorelli V., Samaniego F., Colombini S., Manzari V., Modesti A., Nair B.C., Cafaro A., Sturzl M., Ensoli B. (1999). The Tat protein of human immunodeficiency virus type-1 promotes vascular cell growth and locomotion by engaging the alpha5beta1 and alphaVbeta3 integrins and by mobilizing sequestered basic fibroblast growth factor. *Blood*, **94** (2): 663-672.

* Barillari G., Sgadari C., Palladino C., Gendelman R., Caputo A., Bohan Morris C., Nair B.C., Markham P., Nel A., Sturzl M., Ensoli B. (1999). Inflammatory cytokines synergize with the HIV-1 Tat protein to promote angiogenesis and Kaposi's Sarcoma via induction of basic fibroblast growth factor and the alphaVbeta3 integrin. *Journal of immunology (Baltimore)*, **163** (4): 1929-1935.

* Cook P.M., Whitby D., Calabro M.L., Luppi M., Kakoola D.N., Hjalgrim H., Ariyoshi K., Ensoli B., Davison A.J., Schulz T.F., International collaborative group. (1999). Variability and evaluation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in Europe and Africa. *AIDS (London)*, **13**: 1165-1176.

* Ensoli B., Sturzl M. (1999). HHV-8 and multistep tumorigenesis. (Letter to the Editor). *Trends in microbiology*, **7** (8): 310-311.

- * Fiorelli V., Barillari G., Toschi E., Sgadari C., Monini P., Sturzl M., Ensoli B. (1999). IFN-gamma induces endothelial cells to proliferate and to invade the extracellular matrix in response to the HIV-1 Tat protein: implications for AIDS-Kaposi's sarcoma pathogenesis. *Journal of immunology (Baltimore)*, **162**: 1165-1170.
- * Mihalcea A.M., Smith D.L., Monini P., Sgadari C., Ensoli B., Grill P.S. (1999). Treatment update for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS (London)*, **13** (Suppl. A): s215-s225.
- * Monini P., Carlini F., Franco M., Ensoli B. (1999). Retrovirus ed herpesvirus nella patogenesi del sarcoma di Kaposi. *Giornale italiano di microbiologia medica odontoiatrica e clinica*, **3** (2): 135-150.
- * Rezza G., Andreoni M., Dorrucchi M., Pezzotti P., Monini P., Zerboni R., Salassa B., Colangeli V., Sarmati L., Nicastrì E., Barbanera M., Pristerà R., Aiuti F., Ortona L., Ensoli B., for the Italian seroconversion study group. (1999). Human herpesvirus 8 seropositivity and risk of Kaposi's sarcoma and other acquired immunodeficiency syndrome-related diseases. *Journal of the national cancer institute*, **91** (17): 1468-1474.
- * Rezza G., Dorrucchi M., Andreoni M., Arpino C., De Luca A., Monini P., Nicastrì E., Alliegro M.B., Pezzotti P., Ensoli B., for the Italian HIV-seroconversion study. (1999). Does HHV-8 have a protective role on the development of HIV encephalopathy?. *Neurology*, **53**: 2032-2036.
- * Sturzl M., Ensoli B. (1999). Big but weak: how many pathogenic genes does human herpesvirus-8 need to cause Kaposi's sarcoma? (Review). *International journal of oncology*, **14**: 287-289.
- * Sturzl M., Hohenadl C., Zietz C., Costanos-Velez E., Wunderlich A., Ascherl G., Biberfeld P., Monini P., Browning P.J., Ensoli B. (1999). Expression of K13/v-FLIP gene of human herpesvirus 8 and apoptosis in Kaposi's sarcoma spindle cells. *Journal of the national cancer institute*, **91** (20): 1725-1733.
- * Sturzl M., Wunderlich A., Ascherl G., Hohenadl C., Monini P., Zietz C., Browning P.J., Neipel F., Biberfeld P., Ensoli B. (1999). Human herpesvirus-8 (HHV-8) gene expression in Kaposi's sarcoma (KS) primary lesions: an in situ hybridization study. *Leukemia*, **13** (Suppl. 1): s110-s112.

Valutazione di strategie terapeutiche nell'infezione da HIV : studio multicentrico INITIO.

Responsabile: Marco Floridia (Laboratorio di virologia)

Analisi di efficacia e tossicità della terapia negli studi clinici nazionale ISS 047 ed ISS-IP1: studi comparativi di efficacia e tollerabilità, identificazione di determinanti di risposta al trattamento, definizione di aspetti di compliance e di qualità della vita, valutazione di tossicità.

Responsabile: Marco Floridia (Laboratorio di virologia)

Floridia M., Bucciardini R., Ricciardulli D., Fragola V., Pirillo M.F., Weimer L.E., Tomino C., Giannini G., Galluzzo C.M., Andreotti M., Cargnel 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. (1999). A randomized, double-blind trial on the use of a triple combination including nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase HIV inhibitor, in antiretroviral-naïve patients with advanced disease. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology*, **20** (1): 11-19.

Gatti G., Di Biagio A., Casazza R., De Pascalis C., Bassetti M., Cruciani M., Vella S., Bassetti D. (1999). The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. *AIDS (London)*, **13**: 2083-2089.

Raboud J.M., Rae S., Vella S., Harrigan P.R., Bucciardini R., Fragola V., Ricciardulli D., Montaner J.S.G., INCAS Study team. (1999). Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, **22**: 260-266.

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 (ACTG 388/ISS 911).
Responsabile: Marina Giuliano (Laboratorio di virologia)

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: Enrico Proietti (Laboratorio di virologia)

* Lapenta C., Santini S.M., Proietti E., Rizza P., Logozzi M., Spada M., Parlato S., Fais S., Pitha P.M., Belardelli F. (1999). Type 1 interferon is a powerful inhibitor of *in vivo* HIV-1 infection and preserves human CD4+ T cells from virus-induced depletion in SCID mice transplanted with human cells. *Virology (New York)*, **263**: 78-88.

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 antiretrovirale; B) studi sulla persistenza di HIV durante terapia antiretrovirale potente: serbatoi cellulari con infezione latente; C) resistenza di HIV ai farmaci antiretrovirale.

Responsabile: Stefano Vella (Laboratorio di virologia)

* Dragoni F., Cafolla A., Gentile G., Mazzucconi M.G., Vella S., Di Corpo U., Tosti M.E., Pisani G., Donato V., Martino P. (1999). HIV-HCV RNA loads and liver failure in coinfecting patients with coagulopathy. *Haematologica*, **84**: 525-529.

* Lyles C.M., Dorrucchi M., Vlahov D., Pezzotti P., Angarano G., Sinicco A., Alberici F., Alcorn T.M., Vella S., Rezza G., for the Italian seroconversion study group. (1999). Longitudinal human immunodeficiency virus type 1 load in the Italian seroconversion study: correlates and temporal trends of virus load. *Journal of infectious diseases*, **180**: 1018-1024.

Palmisano L., Vella S. (1999). Antiretroviral therapy: keynote trials of 1998. *Journal of HIV therapy*, **4** (1): 20-23.

Reiss P., Vella S. (1999). How to manage a patient with resistant HIV. In: *Infectious diseases*. D. Armstrong, J. Cohen (Eds). London, Mosby. p. 28.1-28.2.

Vella S., Palmisano L. (1999). Terapia antiretrovirale: lo scenario futuro. *GIAIDS. Giornale italiano dell'AIDS*, **10** (3): 53-56.

Vella S. (1999). The children left behind. *Journal of HIV therapy*, **4** (3): 55-56.

Vella S. (1999). Two steps forward, one step back. *HIV e AIDS current trends*, **5** (3): 1-2.

* Viganò A., Dally L., Bricalli D., Sala N., Pirillo M.F., Saresella M., Trabattoni D., Vella S., Clerici M., Principi N. (1999). Clinical and immuno-virologic characterization

of the efficacy of stavudine, lamivudine, and indinavir in human immunodeficiency virus infection. *Journal of pediatrics*, **135** (6): 675-682.

Yorchoan R., Vella S. (1999). Clinical treatment. *AIDS (London)*, **13** (Suppl. A): 1-2.

Infezione da HIV e sistema immunitario: 1) studio dei meccanismi di immunoricostruzione 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: Stefano Vella (Laboratorio di virologia)

* Viganò A., Dally L., Bricalli D., Sala N., Pirillo M.F., Saresella M., Trabattoni D., Vella S., Clerici M., Principi N. (1999). Clinical and immuno-virologic characterization of the efficacy of stavudine, lamivudine, and indinavir in human immunodeficiency virus infection. *Journal of pediatrics*, **135** (6): 675-682.

Viganò A., Vella S., Principi N., Bricalli D., Sala N., Salvaggio A., Saresella M., Vanzulli A., Clerici M. (1999). Thymus volume correlates with the progression of vertical HIV infection. *AIDS (London)*, **13** (5): 29-34.

Studio ACTG 384 sull'uso di inibitori della proteasi (PLS) e/o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTLS) in combinazione con due analoghi nucleosidici (NRTLS) nella terapia iniziale dell'infezione HIV.

Responsabile: Stefano Vella (Laboratorio di virologia)

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 farmacovigilanza su tossicità e tollerabilità di trattamenti a lungo termine. Studi di compliance sui trattamenti. Analisi rischio-beneficio e costo-beneficio.

Responsabile: Stefano Vella (Laboratorio di virologia)

Chiesi A., Mocroft A., Dally L.G., Miller V., Katlama C., Ledergerber B., Pedersen C., Phillips A.N., Arcieri R., Lundgren J.D., EuroSIDA study group. (1999). Regional survival differences across Europe in HIV-positive people: the EuroSIDA study. *AIDS (London)*, **13**: 2281-2288.

Analisi di efficacia e tossicità della terapia antiretrovirale in studi clinici internazionali nell'ambito dell'azione concertata europea HIV Connect: studi clinici ADHOC e INITIO.

Responsabile: Stefano Vella (Laboratorio di virologia)

Ruolo della P-glicoproteina e di analoghi sistemi di efflussi nel trasporto degli inibitori della proteasi in cellule sede di infezione di HIV-1.

Responsabile: Maurizio Cianfriglia (Laboratorio di immunologia)

Patogenesi del sarcoma di Kaposi associato ad AIDS: ruolo di HIV-1, Tat, herpesvirus 8, citochine ed oncogeni, e nuove strategie terapeutiche.

Responsabile: Barbara Ensoli (Laboratorio di virologia)

Ensoli B., Monini P., Sgadari C. (1999). Pathogenesis and cell biology of Kaposi's sarcoma. In: *HIV and the new viruses (second edition)*. A Dalglish, R. Weiss (Eds). p. 385-413.

Sturzl M., Ascherl G., Di Bartolo C., Tschachler E., Monini P., Ensoli B., Hohenadl C. (1999). Angiogene Wachstumsfaktoren und humanes Herpesvirus-8: Schlüsselregulatoren der AIDS-assoziierten Vaskulopathie. In: *HIV infekt*. Brockmeyer, Brodt, Hoffman, Reimann, Stucker, Altmeyer (Eds). Berlin, Springer Verlag. p. 88-94.

Patogenesi e immunità mirate all'individuazione di nuovi bersagli chemioterapici, immunoterapici e di prevenzione vaccinale

Studio dell'effetto immunomodulante di proteina virale e farmaci antiretrovirali.
Responsabile: Marina Viora (Laboratorio di immunologia)

Infezione *in vitro* da HIV dei progenitori ematopoietici: sviluppo di modelli terapeutici anti-HIV a livello delle cellule staminali e progenitrici.

Responsabile: Cesare Peschle (Laboratorio di ematologia ed oncologia)

* Chelucci C., Casella I., Federico M., Testa U., Macioce G., Pelosi E., Guerriero R., Mariani G., Giampaolo A., Hassan H.J., Peschle C. (1999). Lineage-specific expression of human immunodeficiency virus (HIV) receptor/coreceptors in differentiating hematopoietic precursors: correlation with susceptibility to T- and M-tropic HIV and chemokine-mediated HIV resistance. *Blood*, **94** (5): 1590-1600.

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: Angela Battistini (Laboratorio di virologia)

* Coccia E.M., Del Russo N., Stellacci E., Orsatti R., Benedetti E., Marziali G., Hiscott J., Battistini A. (1999). Activation and repression of the 2-5A synthetase and p21 gene promoters by IRF-1 and IRF-2. *Oncogene (Basingstoke)*, **18** (12): 2129-2137.

* Coccia E.M., Del Russo N., Stellacci E., Testa U., Marziali G., Battistini A. (1999). STAT1 activation during monocyte to macrophage maturation: role of adhesion molecules. *International immunology*, **11** (7): 1075-1083.

Infezioni 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: Filippo Belardelli (Laboratorio di virologia)

* Fais S., Lapenta C., Santini S.M., Spada M., Parlato S., Logozzi M., Rizza P., Belardelli F. (1999). Human immunodeficiency virus type 1 strains R5 and X4 induce different pathogenic effects in hu-PBL-SCID mice, depending on the state of activation/differentiation of human target cells at the time of primary infection. *Journal of virology*, **73** (8): 6453-6459.

* Lapenta C., Boirivant M., Marini M., Santini S.M., Logozzi M., Viora M., Belardelli F., Fais S. (1999). Human intestinal lamina propria lymphocytes are naturally permissive to HIV-1 infection. *European journal of immunology*, **29**: 1202-1208.

* Lapenta C., Santini S.M., Proietti E., Rizza P., Logozzi M., Spada M., Parlato S., Fais S., Pitha P.M., Belardelli F. (1999). Type 1 interferon is a powerful inhibitor of *in vivo* HIV-1 infection and preserves human CD4+ T cells from virus-induced depletion in SCID mice transplanted with human cells. *Virology (New York)*, **263**: 78-88.

Ruolo delle interazioni tra determinanti della matrice ed il dominio citoplasmatico di env e meccanismi d'infezione virale CD4 indipendente nello studio del trapianto cellulare e di HIV-1.

Responsabile: Alessandra Borsetti (Laboratorio di virologia)

* Cafaro A., Caputo A., Fracasso C., Maggiorella M.T., Goletti D., Baroncelli S., Pace M., Sernicola L., Koanga-Mogtomo M.L., Betti M., Borsetti A., Belli R., Akerblom L., Corrias F., Buttò S., Heeney J., Verani P., Titti F., Ensoli B. (1999). Control of SHIV-89.6P-infection of cynomolgus monkeys by HIV-1 Tat protein vaccine. *Nature medicine*, 5 (6): 643-650.

Virus dell'influenza come vettore di antigeni HIV-1.

Responsabile: Maria Rita Castrucci (Laboratorio di virologia)

* Kobasa D., Kodihalli S., Luo M., Castrucci M.R., Donatelli I., Suzuki Y., Suzuki T., Kawaoka Y. (1999). Amino acid residues contributing to the substrate specificity of the influenza A virus neuraminidase. *Journal of virology*, 73 (8): 6743-6751.

* Stevenson P.G., Belz G.T., Castrucci M.R., Altman J.D., Doherty P.C. (1999). A gamma-herpesvirus sneaks through a CD8+ T cell response primed to a lytic-phase epitope. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 96: 9281-9286.

Isolamento e caratterizzazione di mutanti Vif e Nef capaci di inibire diversi effetti patogenetici di HIV: studi sul meccanismo d'azione ed approcci di terapia genica.

Responsabile: Maurizio Federico (Laboratorio di virologia)

* Chelucci C., Casella I., Federico M., Testa U., Macioce G., Pelosi E., Guerriero R., Mariani G., Giampaolo A., Hassan H.J., Peschle C. (1999). Lineage-specific expression of human immunodeficiency virus (HIV) receptor/coreceptors in differentiating hematopoietic precursors: correlation with susceptibility to T- and M-tropic HIV and chemokine-mediated HIV resistance. *Blood*, 94 (5): 1590-1600.

Federico M. (1999). Lentiviruses as gene delivery vectors. *Current opinion in biotechnology*, 10: 448-453.

Ruolo dei recettori per citochine immunoregolatriche e chemochine e dei loro pathways di trasduzione del segnale nell'infezione da HIV e nella patogenesi dell'AIDS.

Responsabile: Sandra Gessani (Laboratorio di virologia)

Bergamini A., Faggioli E., Bolacchi F., Gessani S., Cappannoli L., Uccella I., Demin F., Capozzi M., Cicconi R., Placido R., Vendetti S., Mancino V., Colizzi V., Rocchi G. (1999). Enhanced production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 due to prolonged response to lipopolysaccharide in human macrophages infected *in vitro* with human immunodeficiency virus type 1. *Journal of infectious diseases*, 179: 832-842.

Fantuzzi L., Borghi P., Ciolli V., Pavlakis G., Belardelli F., Gessani S. (1999). Loss of CCR2 expression and functional response to monocyte chemoattractant protein (MCP-1) during the differentiation of human monocytes: role of secreted MCP-1 in the regulation of the chemotactic response. *Blood*, 94 (3): 875-883.

Guillemard E., Varano B., Belardelli F., Quero A.M., Gessani S. (1999). Inhibitory activity of constitutive nitric oxide on the expression of alpha/beta interferon genes in murine peritoneal macrophages. *Journal of virology*, 73 (9): 7328-7333.

* Puddu P., Fais S., Luciani F., Gherardi G., Dupuis M.L., Romagnoli G., Ramoni C., Cianfriglia M., Gessani S. (1999). Interferon-gamma up-regulates expression and activity

of P-glycoprotein in human peripheral blood monocyte-derived macrophages. *Laboratory investigation*, 79 (10): 1299-1309.

Controllo della replicazione dell'HIV : studio dei meccanismi di regolazione pre- e post-trascrizionali mediati da Tat e Rev.

Responsabile: Filomena Nappi (Laboratorio di virologia)

Nappi F., Pavlakis G.N. (1999). Generation of an HIV-1 based vector for the trapping of posttranscriptional control elements from the mammalian genome. In: *4. European Conference on experimental AIDS research. Tampere, June 18-21 1999*. Bologna, Monduzzi Editore. p. 123-128.

Linfomagenesi nel modello SIV/SHIV -Macaca fascicularis: ruolo di cofattori virali (SIV, SHIV, HVMF-1, HHV -8), lesioni genetiche e strategie di vaccinazione e terapia.

Responsabile: Fausto Titti (Laboratorio di virologia)

Baroncelli S., Koanga-Mogtomo M.L., Michelini Z., Macchia I., Corrias F., Catone S., Belli R., Incitti F., Baroni C.D., Verani P., Titti F. (1999). Pentavalent MVA-SIV vaccine in cynomolgus monkeys: suppression of primary infection, but absence of sterilizing protection after challenge with SIVmac251. In: *4. European Conference on experimental AIDS research. Tampere, June 18-21 1999*. Bologna, Monduzzi Editore. p. 23-27.

* Cafaro A., Caputo A., Fracasso C., Maggiorella M.T., Goletti D., Baroncelli S., Pace M., Sernicola L., Koanga-Mogtomo M.L., Betti M., Borsetti A., Belli R., Akerblom L., Corrias F., Buttò S., Heeney J., Verani P., Titti F., Ensoli B. (1999). Control of SHIV-89.6P-infection of cynomolgus monkeys by HIV-1Tat protein vaccine. *Nature medicine*, 5 (6): 643-650.

* Goletti D., Macchia I., Pace M., Leone P., Sernicola L., Maggiorella M.T., Cafaro A., Baroncelli S., Verani P., Ensoli B., Titti F. (1999). Inhibition of SHIV replication by CD8+ T lymphocytes from macaques immunized with live attenuated SIV. In: *4. European Conference on experimental AIDS research. Tampere, June 18-21 1999*. Bologna, Monduzzi Editore. p. 85-89.

Maggiorella M.T., Koanga-Mogtomo M.L., Sernicola L., Corrias F., Negri D.R.M., Cesolini A., Baroni C.D., Verani P., Titti F. (1999). SIV-infected non-human primates as an animal model to study the pathogenesis of lymphoproliferative disorders. In: *4. European Conference on experimental AIDS research. Tampere, June 18-21 1999*. Bologna, Monduzzi Editore.

Maggiorella M.T., Sernicola L., Baroncelli S., Koanga-Mogtomo M.L., Macchia I., Michelini Z., Belli R., Iale E., Corrias F., Verani P., Titti F. (1999). Multiple exposures to SIV strains and to SHIV89.6P do not abrogate protection in cynomolgus monkeys vaccinated with a Delta-nef live attenuated virus. In: *4. European Conference on experimental AIDS research. Tampere, June 18-21 1999*. Bologna, Monduzzi Editore. p. 105-110.

Sernicola L., Corrias F., Koanga-Mogtomo M.L., Baroncelli S., Di Fabio S., Maggiorella M.T., Belli R., Michelini Z., Macchia I., Cesolini A., Cioè L., Verani P., Titti F. (1999). Long-lasting protection by live attenuated simian immunodeficiency virus in cynomolgus monkeys: no detection of reactivation after stimulation with a recall antigen. *Virology (New York)*, 256: 291-302.

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: Stefano Fais (Laboratorio di immunologia)

Sviluppo di un vaccino per l'AIDS

Strategie vaccinali contro l'AIDS nel modello M acara fascicularis

Responsabile: Barbara Ensoli (Laboratorio di virologia)

* Cafaro A., Caputo A., Fracasso C., Maggiorella M.T., Goletti D., Baroncelli S., Pace M., Sernicola L., Koanga-Mogtomo M.L., Betti M., Borsetti A., Belli R., Akerblom L., Corrias F., Buttò S., Heeney J., Verani P., Titti F., Ensoli B. (1999). Control of SHIV-89.6P-infection of cynomolgus monkeys by HIV-1 Tat protein vaccine. *Nature medicine*, 5 (6): 643-650.

Caselli E., Betti M., Grossi M.P., Balboni P.G., Rossi C., Boarini C., Cafaro A., Barbanti-Brodano G., Ensoli B., Caputo A. (1999). DNA immunization with HIV-1 tat mutated in the trans activation domain induces humoral and cellular immune response against wild-type Tat. *Journal of immunology (Baltimore)*, 162: 5631-5638.

* Goletti D., Macchia I., Pace M., Leone P., Sernicola L., Maggiorella M.T., Cafaro A., Baroncelli S., Verani P., Ensoli B., Titti F. (1999). Inhibition of SHIV replication by CD8+ T lymphocytes from macaques immunized with live attenuated SIV. In: *4. European Conference on experimental AIDS research. Tampere, June 18-21 1999*. Bologna, Monduzzi Editore. p. 85-89.

Modelli chimerici in topi SCID per la ricerca sul vaccino contro HIV/AIDS. Valutazione del ruolo di citochine (in particolare IFN di tipo I) come adiuvanti per lo sviluppo di strategie vaccinali anti HIV-1.

Responsabile: Filippo Belardelli (Laboratorio di virologia)

* Fais S., Lapenta C., Santini S.M., Spada M., Parlato S., Logozzi M., Rizza P., Belardelli F. (1999). Human immunodeficiency virus type 1 strains R5 and X4 induce different pathogenic effects in hu-PBL-SCID mice, depending on the state of activation/differentiation of human target cells at the time of primary infection. *Journal of virology*, 73 (8): 6453-6459.

* Lapenta C., Boirivant M., Marini M., Santini S.M., Logozzi M., Viora M., Belardelli F., Fais S. (1999). Human intestinal lamina propria lymphocytes are naturally permissive to HIV-1 infection. *European journal of immunology*, 29: 1202-1208 .

* Lapenta C., Santini S.M., Proietti E., Rizza P., Logozzi M., Spada M., Parlato S., Fais S., Pitha P.M., Belardelli F. (1999). Type 1 interferon is a powerful inhibitor of *in vivo* HIV-1 infection and preserves human CD4+ T cells from virus-induced depletion in SCID mice transplanted with human cells. *Virology (New York)*, 263: 78-88.

Immunizzazione mucosale con antigeni di HIV e di patogeni opportunisti utilizzando mucosali di nuova generazione.

Responsabile: Maria Teresa De Magistris (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Infezioni opportunistiche e tubercolosi

Aspetti eziopatogenetici, immunologici e terapeutici delle infezioni da *Mycobacterium avium* in pazienti AIDS

Responsabile: Graziella Orefici (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

* Corti A., Fattorini L., Thoresen O.F., Ricci M.L., Gallizia A., Pelagi M., Li Y.J., Orefici G. (1999). Upregulation of p75 tumor necrosis factor alpha receptor in

Mycobacterium avium-infected mice: evidence for a functional role. *Infection and immunity*, **67** (11): 5762-5767.

* Fattorini L., Mattei M., Placido R., Li B., Iona E., Agrimi U., Colizzi V., Orefici G. (1999). Mycobacterium avium infection in BALB/c and SCID mice. *Journal of medical microbiology*, **48**: 577-583.

* Fattorini L., Xiao Y., Mattei M., Li Y.J., Iona E., Thoresen O.F., Orefici G. (1999). Activities of eighteen antimicrobial regimens against Mycobacterium avium infection in beige mice. *Microbial drug resistance (Larchmont)*, **5** (3): 227-233.

* Pozzi G., Meloni M., Iona E., Orrù G., Thoresen O.F., Ricci M.L., Oggioni M.R., Fattorini L., Orefici G. (1999). rpoB mutations in multidrug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis isolated in Italy. *Journal of clinical microbiology*, **37** (4): 1197-1199.

Presentazione dell'antigene e insorgenza di infezioni opportunistiche in pazienti con AIDS. Modelli sperimentali *ex vivo* e approcci terapeutici.

Responsabile: Roberto Nisini (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Costituenti immunogenici e fattori di virulenza di Candida albicans in AIDS.

Responsabile: Antonio Cassone (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Cassone A., De Bernardis F., Torosantucci A., Tacconelli E., Tumbarello M., Cauda R. (1999). *In vitro* and *in vivo* anticandidal activity of human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Journal of infectious diseases*, **180**: 448-453.

Cauda R., Tacconelli E., Tumbarello M., Morace G., De Bernardis F., Torosantucci A., Cassone A. (1999). Role of protease inhibitors in preventing recurrent oral candidosis in patients with HIV infection: a prospective case-control study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, **21** (1): 20-25.

De Bernardis F., Lorenzini R., Cassone A. (1999). Rat model of Candida vaginal infection. In: *Handbook of animal models of infection*. O. Zak, M.A. Sande (Eds). San Diego, Academic Press. p. 735-740.

De Bernardis F., Mondello F., Scaravelli G., Pachi A., Girolamo A., Agatensi L., Cassone A. (1999). High aspartyl proteinase production and vaginitis in human immunodeficiency virus-infected women. *Journal of clinical microbiology*, **37** (5): 1376-1380.

Ruolo delle proteine di trasporto nei meccanismi di farmacoresistenza di ceppi di Candida albicans isolati da pazienti HIV-positivi.

Responsabile: Giuseppina Arancia (Laboratorio di ultrastrutture)

Stringaro A., Crateri P., Adriani D., Arancia G., Cassone A., Calderone R.A., De Bernardis F. (1999). Expression of the complement-binding protein (MP60) of Candida albicans in experimental vaginitis. *Mycopathologia (Den Haag)*, **144**: 147-152.

Controllo delle patologie AIDS associate: sviluppo di nuove strategie per la diagnosi, la profilassi e la terapia delle infezioni da papillomavirus.

Responsabile: Colomba Giorgi (Laboratorio di virologia)

Identificazione di molecole bersaglio della risposta immune nella criptosporidiosi umana e studio della variabilità genetica in *Cryptosporidium parvum*

Responsabile: Edoardo Pozio (Laboratorio di parassitologia)

In base all'art. 2 della Legge 519/1973, "nello svolgimento della sua attività, l'Istituto può cooperare con organizzazioni estere ed internazionali ed enti pubblici italiani aventi analoghi fini". In adesione a questo principio di ampio inserimento dell'attività di ricerca istituzionale nell'ambito di progetti ed iniziative su scala internazionale, si estende la rete di informazioni ed esperienze tra i ricercatori all'interno della comunità scientifica e si determina una pluralità di indirizzi di ricerca.

Questo stato di fatto genera inevitabilmente una certa frammentazione dell'attività di ricerca, vale a dire una dispersione degli indirizzi di studio a scapito di una concentrazione su problematiche di maggior rilievo e ricaduta sul piano effettivo della salute pubblica.

D'altra parte, la libertà e la vitalità propositiva connaturate al ricercatore premono in direzione di sempre nuovi percorsi di indagine ed esprimono l'esigenza di portare alla luce e di vigilare in sede scientifica intuizioni ed idee che possano costituire solidi trampolini di lancio per la ricerca.

Si riporta di seguito l'elenco dell'attività in corso corredato dalle pubblicazioni prodotte nel 1999, quando presenti.

Si elencano dapprima le ricerche effettuate dall'Istituto in base ad accordi di cooperazione, ai sensi della succitata Legge 519/1973. Viene riportato in parentesi, a seguito del titolo della ricerca, l'ente con il quale l'Istituto ha stipulato convenzioni.

Si riportano, inoltre, le iniziative di ricerca che ricadono negli obiettivi previsti dall'articolo di spesa 505 "Spese per le attività scientifiche istituzionali" del bilancio dell'Istituto.

Viene data, infine, indicazione di ulteriori ricerche scaturite da problematiche sanitarie emergenti, nonché di studi coordinati da altri enti ai quali i ricercatori dell'Istituto hanno prestato collaborazione.

Centro informativo e di assistenza per le malattie trasmesse da alimenti. (Presidenza del Consiglio dei Ministri)

Responsabile: Laura Toti (Laboratorio di alimenti)

Piano di intervento di sanità pubblica: appoggio al programma nazionale di lotta all'AIDS in Uganda. (Ministero degli Affari Esteri)

Responsabile: Silvia Declich (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Moretti S., Pinzi C., Spallanzani A., Berti E., Chiarugi A., Mazzoli S., Fabiani M., Vallecchi C., Herlyn M. (1999). Immunohistochemical evidence of cytokine networks during progression of human melanocytic lesions. *International journal of cancer*, **84**: 160-168.

Okong P., Kituuka P., Ravera M., Kayanaja K., Bakeera S., Bugesa S., Kateera S.K., Giuliano M., Declich S. (1999). The UNAIDS PETRA study: a multicenter clinical trial on the prevention of the mother-to-child transmission of HIV-1. *Nadic bulletin*, **2**: 7-8.

Rizzardini G., Lukwiya M., Declich S., Clerici M. (1999). (Reply to) "Immune activation and plasma viral load in HIV-infected African individuals" by Dyer et al (Letter to the Editor). *AIDS (London)*, **13** (10): 1285.

Laguna Veneta: scenari di rischio per la salute umana associati alla introduzione ed alla presenza di microinquinanti chimici ad alto rischio potenziale tossico. (Ministero dell'Ambiente)

Responsabile: Alessandro di Domenico (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

Ballard T., Cardelli M., di Domenico A., De Felip E., Ferri F., Fulgenzi A.R., Iacovella N., Miniero R., Turrio Baldassarri L., Zapponi G.A., Ziemacki G. (1999). Priority microcontaminants in the Venice lagoon: the joint effort of the Italian ministry of the environment and the National Institute for Health to define exposure and risk scenarios. 19. International symposium on halogenated environmental organic pollutants and POPs "Dioxin 99". Venice, September 12-17, 1999. In: *Organohalogen compounds*. P. Mocarelli (Ed). Milano, EMMEZETA Congressi. Vol. 44. p. 447-452.

Bonamin V., di Domenico A., Fanelli R., Ferri F., Turrio Baldassarri L., Ziemacki G. (1999). Priority microcontaminants in sediment samples from the Venice lagoon: examples of vertical and horizontal distributions and intra-site variability. 19. International symposium on halogenated environmental organic pollutants and POPs "Dioxin 99". Venice, September 12-17, 1999. In: *Organohalogen compounds*. P. Mocarelli (Ed). Milano, EMMEZETA Congressi. Vol. 43. p. 303-308.

Procedimenti analitici adottati per il rilevamento di microcontaminanti in sedimenti lagunari. (1999). A cura di E. De Felip, R. Miniero. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN 99/28*). 39 p.

Modello animale di rischio neurocomportamentale in seguito a esposizione ontogenetica a inquinanti ambientali. (Ministero dell'Ambiente)

Responsabile: Enrico Alleva (Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema)

* Endocrine disrupting chemicals and human health. (1999). A. di Domenico, E. Alleva (Eds). Rome, November 25-27, 1997. *Chemosphere (Oxford)*, 39 (8): 1225-1370.

* Petruzzi S., de Acetis L., Chiarotti F., Sorace A., Alleva E. (1999). Limited changes in handedness and morphine reactivity in CD-1 mice after pre- and postnatal ozone exposure. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 59: 115-122.

Valutazione dei parametri allergologici su gruppi di popolazione con alti livelli di esposizione ad inquinanti atmosferici. (Ministero dell'Ambiente)

Responsabile: Carlo Pini (Laboratorio di immunologia)

Studio del particolato e di metalli pesanti selezionati. (Ministero dell'Ambiente)

Responsabile: Giovanni Ziemacki, Achille Marconi (Laboratorio di igiene ambientale), Luigi Paoletti (Laboratorio di ultrastrutture)

Studi di epidemiologia analitica nelle aree ad elevato rischio di crisi ambientale. (Ministero dell'Ambiente)

Responsabile: Pietro Comba (Laboratorio di igiene ambientale)

Valutazione della qualità microbiologica di prodotti di compostaggio in base alle matrici di origine e in funzione della loro qualificazione. (Ministero dell'Ambiente)

Responsabile: Lucia Bonadonna (Laboratorio di igiene ambientale)

Indagine microbiologica su reflui di origine domestica (depurante e non) per valutazioni di efficienza di trattamento negli impianti di depurazione e valu-

tazioni dell'influenza, su corpi idrici recettori, di contaminanti biologici tra cui i virus enterici. (Ministero dell'Ambiente)

Responsabile: Francesca Anna Aulicino (Laboratorio di igiene ambientale)

Aulicino F.A., Mauro L., Biondi M., Marranzano M., Ursino A., Carere M., Mastrantonio A. (1999). Virus enterici ed altri microrganismi di origine fecale in acque influenzate da effluenti fognari. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*, **11** (1): 35-42.

Progetto PREVIS (Prevenzione Incidenti Stradali). (Ministero dei Lavori Pubblici)

Responsabile: Franco Taggi (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Valutazione del profilo di mortalità per il personale aereonavigante dell'aviazione civile italiana in relazione alla esposizione a radiazione cosmica ionizzanti (Pilots and Crew). (Ministero della Sanità)

Responsabile: Arduino Verdecchia (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Cytokines and the Jak-STAT signal transduction pathway in normal and pathological myeloid differentiation. (Progetto Italia-USA "Terapia dei tumori")

Responsabile: Angela Battistini (Laboratorio di virologia)

* Coccia E.M., Del Russo N., Stellacci E., Testa U., Marziali G., Battistini A. (1999). STAT1 activation during monocyte to macrophage maturation: role of adhesion molecules. *International immunology*, **11** (7): 1075-1083.

* Coccia E.M., Passini N., Battistini A., Pini C., Sinigaglia F., Rogge L. (1999). Interleukin-12 induces expression of interferon regulatory factor-1 via signal transducer and activator of transcription-4 in human T helper type 1 cells. *Journal of biological chemistry*, **274** (10): 6698-6703.

EQUASE: a quality assurance project funded by the European Commission in water microbiology. (CEE)

Responsabile: Laura Volterra (Laboratorio di igiene ambientale)

Volterra L., Aulicino F.A. (1999). Streptococchi fecali e metodi di rilevamento. *Biologi Italiani*, **29** (4): 34-41.

Volterra L., Felicori M., Fiorentino P.G., Iannuzzi Bartololongo L. (1999). Il controllo di qualità nei laboratori di microbiologia ambientale e di sanità pubblica. Valutazione economica nell'analisi delle acque. *Biologi Italiani*, **29** (6): 6-10.

Volterra L. (1999). L'approccio microbiologico al monitoraggio di acque interne in funzione di obiettivi di qualità. In: *12. Congresso Internazionale dell'ordine nazionale dei biologi "Igiene e salubrità degli alimenti e dell'ambiente"*. Chianciano, 30 settembre-3 ottobre 1999. p. 38-39.

Volterra L. (1999). Marcatori microbiologici delle acque di consumo. In: *Atti della conferenza nazionale "Il significato dei marcatori microbiologici di qualità negli alimenti e nelle acque"*. Bologna, 4 maggio 1999. p. 27-32.

Studio di vaccini terapeutici per l'infezione cronica dell'epatite B in modelli preclinici. (CEE)

Responsabile: Maria Rapicetta (Laboratorio di virologia)

Argentini C., La Sorsa V., Bruni R., D'Ugo E., Giuseppetti R., Rapicetta M. (1999). Hepadnavirus evolution and molecular strategy of adaptation in a new host. *Journal of general virology*, **80**: 617-626.

Bruni R., D'Ugo E., Giuseppetti R., Argentini C., Rapicetta M. (1999). Activation of the N-myc2 oncogene by woodchuck hepatitis virus integration in the linked downstream b3n locus in woodchuck hepatocellular carcinoma. *Virology (New York)*, **257**: 483-490.

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

Responsabile: Franca Podo (Laboratorio di biologia cellulare)

* Ferretti A., Knijn A., Iorio E., Pulciani S., Giambenedetti M., Molinari A., Meschini S., Stringaro A., Calcabrini A., Freitas I., Strom R., Arancia G., Podo F. (1999). Biophysical and structural characterization of ¹H-NMR-detectable mobile lipid domains in NIH-3T3 fibroblasts. *Biochimica et biophysica acta*, **1438**: 329-348.

Production, processing and practical application of natural antifungal crop protectants. (CEE)

Responsabile: Anna Laura Stammati (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

Studio di vaccini terapeutici per l'infezione cronica dell'epatite B in modelli preclinici. (CEE)

Responsabile: Maria Rapicetta (Laboratorio di virologia)

Estensione dell'inventario europeo delle risorse per il controllo delle malattie infettive - INVENTORY. (CEE)

Responsabile: Stefania Salmaso (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Stima della prevalenza nei paesi europei, BIOMED-EUROPREVAL. (CEE)

Responsabile: Riccardo Capocaccia (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Corazziari I., Mariotto A., Capocaccia R. (1999). Correcting the completeness bias of observed prevalence. *Tumori (Milano)*, **85**: 370-381.

Mariotto A., Dally L.G., Micheli A., Canario F., Verdecchia A. (1999). Cancer prevalence in Italian regions with local cancer registries. *Tumori (Milano)*, **85**: 400-407.

Micheli A., Francisci S., Krogh V., Giorgi Rossi A., Crosignani P., Gruppo di lavoro ITAPREVAL. (1999). Cancer prevalence in Italian cancer registry areas: the ITAPREVAL study. *Tumori (Milano)*, **85**: 309-314.

Vercelli M., Quaglia A., Parodi S., Crosignani P., Gruppo di lavoro ITAPREVAL. (1999). Cancer prevalence in the elderly. *Tumori (Milano)*, **85**: 391-399.

Progetto Leonardo da Vinci - CYTOTRAIN: sviluppo di un programma europeo di addestramento professionale. Modello per lo screening del cervico-carcinoma che utilizza l'insegnamento sia sul posto sia a distanza. (CEE)

Responsabile: Margherita Branca (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Stima della prevalenza in aree USA. (National Cancer Institute, Bethesda)

Responsabile: Riccardo Capocaccia (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Development of molecular tools for the identification of cryptosporidium oocysts in biological samples from human, animal and environmental origins. (World Health Organization)

Responsabile: Edoardo Pozio (Laboratorio di parassitologia)

Characterization of polio and other enteroviruses associated with paralytic disease in Italy, Albania and Malta. Investigation of the role of maternal antibodies in vaccine associated poliomyelitis. (World Health Organization)

Responsabile: Lucia Fiore (Laboratorio di virologia)

* Fiore L., Novello F., Simeoni P., Amato C., Vellucci L., De Stefano D., Grandolfo M.E., Luzzi I., AFP study group. (1999). Surveillance of acute flaccid paralysis in Italy: 1996-1997. *European journal of epidemiology*, 15: 757-763.

* Maiello A., Guidetti A., Poncetta D., Ossola O., Guidetti L., Buttinelli G., Fiore L., Moiraghi Ruggenini A. (1999). Enteroviruses in the recreational waters of lake Orta. *Lakes and reservoirs, research and management*, 4: 93-99.

* Muresu E., Mura I., Castiglia P., Solinas G., Lai A., Fiore L., Gruppo referenti AFP Sardegna, Maida A. (1999). La sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute (AFP) in Sardegna. *Epidemiologia in Sardegna*, 2: 41-46.

Regolazione dei geni omeotici e ruolo nella trasformazione neoplastica. (Associazione italiana per la ricerca sul cancro)

Responsabile: Alessandra Carè (Laboratorio di ematologia e oncologia)

* Carè A., Valtieri M., Mattia G., Meccia E., Masella B., Luchetti L., Felicetti F., Colombo M.P., Peschle C. (1999). Enforced expression of HOXB7 promotes hematopoietic stem cell proliferation and myeloid-restricted progenitor differentiation. *Oncogene (Basingstoke)*, 18 (11): 1993-2001.

Ciclo cellulare, controllo dell'apoptosi e del differenziamento. (Associazione italiana per la ricerca sul cancro)

Responsabile: Marco Crescenzi (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

Alterazioni nell'ambiente gravitazionale: effetti sullo sviluppo neurocomportamentale in roditori. (Agenzia spaziale italiana)

Responsabile: Enrico Alleva (Laboratorio di fisiopatologia di organo e di sistema)

Individuazione e valutazione dei livelli di microinquinanti organici nell'area limitrofa alla zona industriale della città di Mantova. (ASL di Mantova)

Responsabile: Giuseppe Viviano (Laboratorio di igiene ambientale)

Valutazione dell'applicazione di strumenti di monitoraggio delle condizioni dei pazienti e per l'accreditamento in geriatria. (ASL n.6 Regione Friuli Occidentale)

Responsabile: Pier Luigi Morosini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Ottimizzazione della gestione dei sistemi di contenimento degli inquinanti atmosferici in impianti di incenerimento di rifiuti sanitari, finalizzata ad un più efficace contenimento degli inquinanti, un migliore impiego dei reagenti ed una minimizzazione della produzione di residui da avviare in discarica. (Azienda municipale ambiente)

Responsabile: Giuseppe Viviano (Laboratorio di igiene ambientale)

PRISMA 2 - Seconda fase delle attività di ricerca e sperimentazione per la salvaguardia del mare Adriatico. (CNR)

Responsabile: Margherita Bignami (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

PRISMA 2 - Seconda fase delle attività di ricerca e sperimentazione per la salvaguardia del mare Adriatico. (CNR)

Responsabile: Anna Laura Stammati (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

PRISMA 2 - Seconda fase delle attività di ricerca e sperimentazione per la salvaguardia del mare Adriatico. (CNR)

Responsabile: Enzo Funari (Laboratorio di igiene ambientale)

Bayarri S., Turrio Baldassarri L., Iacovella N., Rodriguez F., di Domenico A. (1999). Toxic organic microcontaminants in edible marine species from the Adriatic sea. 19. International symposium on halogenated environmental organic pollutants and POPs "Dioxin 99". Venice, September 12-17, 1999. In: *Organohalogen compounds*. P. Mocarelli (Ed). Milano, EMMEZETA Congressi. Vol. 43. p. 289-294.

Bayarri S., Turrio Baldassarri L., Iacovella N., Rodriguez F., La Rocca C., di Domenico A. (1999). *Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in selected marine species from the Adriatic sea: preliminary data*. Neuherberg/Munich, GSF- Forschungszentrum fur Umwelt und Gesundheit. (GSF-Bericht 02/99). p. (1-4).

PRISMA 2 – Associazioni tra patologia gastroenterica, prodotti ittici e balneazione. (CNR)

Responsabile: Ida Luzzi (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

* Arcieri R., Dionisi A.M., Caprioli A., Lopalco P., Prato R., Germinario C., Rizzo C., Larocca A.M.V., Barbuti S., Greco D., Luzzi I. (1999). Direct detection of *Clostridium perfringens* enterotoxin in patients' stools during an outbreak of food poisoning. *FEMS immunology and medical microbiology*, 23: 45-48.

* Ripabelli G., Sammarco M.L., Grasso G.M., Fanelli I., Caprioli A., Luzzi I. (1999). Occurrence of *Vibrio* and other pathogenic bacteria in *Mytilus galloprovincialis* (mussels) harvested from Adriatic sea, Italy. *International journal of food microbiology*, 49: 43-48.

PRISMA 2 – Associazione fra balneazione e gastroenteriti in Adriatico. (CNR)

Responsabile: Donato Greco (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

* Arcieri R., Dionisi A.M., Caprioli A., Lopalco P., Prato R., Germinario C., Rizzo C., Larocca A.M.V., Barbuti S., Greco D., Luzzi I. (1999). Direct detection of *Clostridium perfringens* enterotoxin in patients' stools during an outbreak of food poisoning. *FEMS immunology and medical microbiology*, 23: 45-48.

PRISMA 2 – Identificazione nei prodotti ittici di microrganismi associati a patologie umane. (CNR)

Responsabile: Luciana Croci (Laboratorio di alimenti)

* Croci L., De Medici D., Morace G., Fiore A., Scalfaro C., Beneduce F., Toti L. (1999). Detection of hepatitis A virus in shellfish by nested reverse transcription-PCR. *International journal of food microbiology*, 48: 67-71.

Antigeni protettivi di *Bordetella pertussis*: pressione selettiva della vaccinazione sull'insorgenza di varianti dei relativi geni. (CNR)

Responsabile: Paola Mastrantonio (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

* Mastrantonio P., Cerquetti M., Cardines R., Lande R., Ausiello C.M., Cassone A. (1999). Immunogenicity issues in the quality control of the new acellular pertussis vaccines. *Biologicals*, **27**: 119-121.

Mastrantonio P., Spigaglia P., van Oirschot H., van der Heide H.G.J., Heuvelman K., Stefanelli P., Mooi F.R. (1999). Antigenic variants in Bordetella pertussis strains isolated from vaccinated and unvaccinated children. *Microbiology (New York)*, **145**: 2069-2075.

Stefanelli P., De Marzi L., Robino L., Roman D., Basso F., D'Orazio P., Di Tommaso S., Vasile E., Caciolo E., Spigaglia P., Mastrantonio P. (1999). Characterization of Bordetella pertussis strains of recent isolation. *Microbiologica (Bologna)*, **22**: 187-194.

Ruolo dell'ectoenzima CD38 nella trasduzione di segnali. Induzione di citochine regolatorie in condizioni fisiologiche e durante stati infettivi. (CNR)

Responsabile: Clara Maria Ausiello (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

* Ausiello C.M., Lande R., Urbani F., La Sala A., Stefanelli P., Salmasso S., Mastrantonio P., Cassone A. (1999). Cell-mediated immune responses in four-year-old children after primary immunization with acellular pertussis vaccines. *Infection and immunity*, **67** (8): 4064-4071.

Deaglio S., Mallone R., Baj G., Arnulfo A., Ortolan E., Sposato P., Ausiello C.M., Saccucci F., Gregorini A., Cinti C., Horenstein A., Zubiaur M., Sancho J., Dianzani U., Ferrero E., Funaro A., Katada T., Mehta K., Malavasi F. (1999). Signaling and activation, calcium and cytokine release, receptorial activities of the human CD38 family of NAD⁺-converting ectoenzymes. *Current trends in immunology*, **2**: 19-36.

Piano di monitoraggio della presenza di ceppi di *Enterococcus spp* resistenti alla vancomicina (VRE) di origine animale: valutazione del rapporto con uso di avoparcina. (CNR)

Responsabile: Annalisa Pantosti (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

* Pantosti A., Del Grosso M.F., Tagliabue S., Macri A., Caprioli A. (1999). Decrease of vancomycin-resistant enterococci in poultry meat after avoparcin ban. *Lancet (British ed.)*, **354** (9180): 741-742.

Progetto Biotecnologie - Caratterizzazione di immunosensori elettrochimici per la determinazione di agenti patogeni negli alimenti e loro applicazione per il controllo della filiera produttiva dei prodotti alimentari. (CNR)

Responsabile: Luciana Croci (Laboratorio di alimenti)

Studio, identificazione e valutazione dei rischi per l'uomo e l'ambiente connessi con la realizzazione della centrale termoelettrica policombustibile ed opere connesse site nel comune di Montalto di Castro. (Comune di Montalto di Castro)

Responsabile: Giovanni Marsili (Laboratorio di igiene ambientale)

Progetto VELE (Valorizzazione Ecologica delle Linee Elettriche). (ENEL)

Responsabile: Enrico Alleva (Laboratorio di fisiopatologia di organo e di sistema)

Piano di controllo microbiologico e tossicologico per possibili riusi di reflui deputati. (Ente Autonomo del Flumendosa)

Responsabile: Laura Volterra (Laboratorio di igiene ambientale)

Prevenzione del diabete tipo II: possibile ruolo della glicosilazione non

enzimatica sulle alterazioni della funzionalità b cellulare e azione antagonista della D-lisina. (IRCCS San Raffaele)

Responsabile: Angela Maria Buongiorno (Laboratorio di biochimica clinica)

Indagine epidemiologica sulla salute riproduttiva delle donne extracomunitarie e sperimentazione di modelli operativi per interventi preventivi. (IRCCS Istituto Santa Maria e San Gallicano)

Responsabile: Angela Spinelli (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Grandolfo M.E. (1999). Il rapporto operatore sanitario/paziente nella multiculturalità. In: *Atti del convegno UICEMP "Immigrati e salute sessuale e riproduttiva: le risposte dei servizi"*. Milano, 26-27 novembre 1998. Milano, Grafica Viappiani. p. 52-55.

Spinelli A. (1999). Gravidanza, parto, puerperio. Dati di una ricerca su donne immigrate. In: *Atti del convegno UICEMP "Immigrati e salute sessuale e riproduttiva: le risposte dei servizi"*. Milano, 26-27 novembre 1998. Milano, Grafica Vappiani. p. 35-39.

Registro dell'emofilia. (Centro Bianchi Bonomi e centri clinici per il trattamento dell'emofilia)

Responsabile: Alessandro Ghirardini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Interazioni tra batteri opportunisti e biomateriali nella patogenesi delle infezioni periprotetiches. (Istituti ortopedici Rizzoli)

Responsabile: Lucilla Baldassarri (Laboratorio di ultrastrutture)

Ammendolia M.G., Di Rosa R., Montanaro L., Arciola C.R., Baldassarri L. (1999). Slime production and expression of the slime-associated antigen by staphylococcal clinical isolates. *Journal of clinical microbiology*, **37** (10): 3235-3238.

Arciola C.R., Montanaro L., Baldassarri L., Borsetti E., Cavedagna D., Donati E. (1999). Slime production by staphylococci isolated from prosthesis-associated infections. *Microbiologica (Bologna)*, **22**: 337-341.

Montanaro L., Arciola C.R., Baldassarri L., Borsetti E. (1999). Presence and expression of collagen adhesin gene (cna) and slime production in Staphylococcus aureus strains from orthopaedic prosthesis infections. *Biomaterials*, **20**: 1945-1949.

Montanaro L., Arciola C.R., Borsetti E., Collamati S., Baldassarri L., Montanaro L. (1999). Detection of fibronectin-binding protein genes in staphylococcal strains from peri-prosthesis infections. *Microbiologica (Bologna)*, **22**: 331-336.

Studio comparativo della sopravvivenza per tumore in Europa, BIOMED-EUROCARE. (Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori)

Responsabile: Arduino Verdecchia, Riccardo Capocaccia (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

* Capocaccia R., Gatta G., Chessa E., Valente F. (1999). The EUROCARE-2 study. In: *Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE-2 study*. F. Berrino, R. Capocaccia, J. Esteve, G. Gatta, T. Hakulinen, A. Micheli, M. Sant A. Verdecchia (Eds). Lyon, IARC. Vol. **151**. p. 1-40.

* Carrani E., Roazzi P., Capocaccia R. (1999). Organization and use of the EUROCARE-2 compact disk. In: *Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE-2 study*. F. Berrino, R. Capocaccia, J. Esteve, G. Gatta, T. Hakulinen, A. Micheli, M. Sant A. Verdecchia (Eds). Lyon, IARC. Vol. **151**. p. 569-572.

* Gatta G., Capocaccia R., Hakulinen T., Sant M., Verdecchia A., De Angelis G., Micheli A., Berrino F., EURO CARE working group. (1999). Variations in survival for invasive cervical cancer among European women, 1978-89. *CCC. Cancer causes and control*, **10**: 575-581.

* Micheli A., De Angelis G., Giorgi Rossi A., Capocaccia R. (1999). General mortality and survival of cancer patients in Europe. In: *Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study*; F. Berrino, R. Capocaccia, J. Esteve, G. Gatta, T. Hakulinen, A. Micheli, M. Sant A. Verdecchia (Eds). Lyon, IARC. Vol. **151**. p. 63-72.

* *Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study* (1999). F. Berrino, R. Capocaccia, J. Esteve, G. Gatta, T. Hakulinen, A. Micheli, M. Sant, A. Verdecchia (Eds). Lyon, IARC. Vol. **151**. 399 p.

* Verdecchia A., Capocaccia R., Santaquilani A., Hakulinen T. (1999). Methods of survival analysis and presentation issues. In: *Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study*; F. Berrino, R. Capocaccia, J. Esteve, G. Gatta, T. Hakulinen, A. Micheli, M. Sant A. Verdecchia (Eds). Lyon, IARC. Vol. **151**. p. 41-62.

Fabbisogno sanitario dell'anziano. (Università degli Studi di Firenze)

Responsabile: Emanuele Scafato (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Studio delle sottopopolazioni linfocitarie in donatori di sangue appartenenti a razze diverse. (Università degli studi di Roma "La Sapienza")

Responsabile: Alessandro Ghirardini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Rischio di infezioni post-trasfusionali associate a somministrazioni di sangue. (Università degli studi di Roma "La Sapienza")

Responsabile: Alessandro Ghirardini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Programma per i percorsi diagnostico-terapeutici. Contributo al programma nazionale per i percorsi diagnostico-terapeutici. Contributo al programma nazionale per l'elaborazione e l'implementazione di linee guida basate sulle prove di efficacia.

Responsabile: Alfonso Mele (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Osservatorio nazionale alcol.

Responsabile: Emanuele Scafato (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Bargagli A.M., Cipriani F., Commissione mista per la stima dell'importo del consumo di alcol sulla salute, Corrao G., Davoli M., Farchi G., Perucci C., Rezza G., Scafato E. (1999). Aspetti epidemiologici. In: *Dipendenze. Manuale teorico-pratico per operatori*. P.E. Dimauro, V. Patussi. Roma, Carocci Editore. p. 187-244.

* Le strategie per il terzo millennio. (1999). A cura di E. Scafato. *Salute e territorio*, **114**: 143.

Scafato E., Attili A.F., Farchi G., Capocaccia R., Giampaoli S., Giorgi Rossi A., Capocaccia L., COALA group. (1999). Alcohol consumption and drinking patterns in an Italian general population survey. The CO.A.L.A. project (alcohol consumption in the Latium region). *Alcologia (Bologna)*, **11** (3): 121-134.

Scafato E. (1999). Il progetto "Health 21". In: Le strategie per il terzo millennio. A cura di E. Scafato. *Salute e territorio*, **114**: 96-101; 107.

Registro nazionale delle malattie rare.

Responsabile: Domenica Taruscio (Laboratorio di ultrastrutture)

Modelli *in vitro* della malattia di Alzheimer: studio del ruolo della componente gliale nella tossicità della b-amiloide.

Responsabile: Fiorella Malchiodi Albedi (Laboratorio di ultrastrutture)

* Macioce P., Gandolfi N., Leung C.L., Chin S.S.M., Malchiodi Albedi F., Ceccarini M., Petrucci T.C., Liem R.K.H. (1999). Characterization of NF-L and beta-II-sigma 1-spectrin interaction in live cells. *Experimental cell research*, **250**: 142-154.

Modelli tridimensionali nello studio della biologia dei tumori.

Responsabile: Maria Teresa Santini (Laboratorio di ultrastrutture)

* Rainaldi G., Calcabrini A., Arancia G., Santini M.T. (1999). Differential expression of adhesion molecules (CD44, ICAM-1 and LFA-3) in cancer cells grown in monolayer or as multicellular spheroids. *Anticancer research*, **19**: 1769-1778.

* Romano R., Lamanna R., Santini M.T., Indovina P.L. (1999). A new algorithm for NMR spectral normalization. *Journal of magnetic resonance (San Diego)*, **138**: 115-122.

* Santini M.T., Rainaldi G., Indovina P.L. (1999). Multicellular tumour spheroids in radiation biology. *International journal of radiation biology*, **75** (7): 787-799.

* Santini M.T., Rainaldi G. (1999). Three-dimensional spheroid model in tumor biology. *Pathobiology (Basel)*, **67**: 148-157.

Infezioni da micobatteri.

Responsabile: Lanfranco Fattorini (Laboratorio di batteriologia e micologia medica)

Elettroretinografia maculare e patologia neurosensoriale visiva.

Responsabile: Antonello Fadda (Laboratorio di ingegneria biomedica)

Falsini B., Iarossi G., Fadda A., Porrello G., Valentini P., Piccardi M., Scullica L. (1999). The fundamental and second harmonic of the photopic flicker electroretinogram: temporal frequency-dependent abnormalities in retinitis pigmentosa. *Clinical neurophysiology*, **110**: 1554-1562.

Falsini B., Porrello G., Porciatti V., Fadda A., Salgarello T., Piccardi M. (1999). The spatial tuning of steady state pattern electroretinogram in multiple sclerosis. *European journal of neurology*, **6** (2): 151-162.

Falsini B., Serrao S., Fadda A., Iarossi G., Porrello G., Cocco F., Merendino E. (1999). Focal electroretinograms and fundus appearance in nonexudative age-related macular degeneration. Quantitative relationship between retinal morphology and function. *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology*, **237**: 193-200.

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

Responsabile: Anna Rita Franco (Laboratorio di biochimica clinica)

* Bassini A., Zauli G., Migliaccio G., Migliaccio A.R., Pascuccio M., Pierpaoli S., Guidotti L., Capitani S., Vitale M. (1999). Lineage-restricted expression of protein kinase C isoforms in hematopoiesis. *Blood*, **93** (4): 1178-1188.

* Migliaccio A.R., Carta C., Migliaccio G. (1999). *In vivo* expansion of purified hematopoietic stem cells transplanted in nonablated W/W^v mice. *Experimental hematology*, **27**: 1655-1666.

Tanosaki R., Ashihara E., Alessandrini L., Migliaccio G., Migliaccio A.R. (1999). Macrophage inflammatory protein-1alpha (MIP-1alpha) and leukemia inhibitory factor (LIF) protect the repopulating ability of purified murine hematopoietic stem cells in serum-deprived cultures stimulated with

SCF and IL-3. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (4): 553-562.

Vannucchi A.M., Linari S., Lin C.S., Koury M., Bondurant M., Migliaccio A.R. (1999). Increased expression of the distal, but not of the proximal, gata 1 transcripts during differentiation of primary erythroid cells. *Journal of cellular physiology*, **180**: 390-401.

SPES: sorveglianza tramite pediatri sentinella.

Responsabile: Marta Luisa Ciofi degli Atti, Stefania Salmaso, Alberto Eugenio Tozzi (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Ciofi degli Atti M.L., Salmaso S. (1999). Una rete sentinella nazionale per il monitoraggio delle malattie infettive. *Vaccinazione 2000*, **62**: 6-7.

ICONA: indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile.

Responsabile: Stefania Salmaso (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Salmaso S., Rota M.C., Ciofi degli Atti M.L., Tozzi A.E., Kreidl P., ICONA study group. (1999). Infant immunization coverage in Italy: estimates by simultaneous EPI cluster surveys of regions. *Bulletin of the World Health Organization*, **77** (10): 843-851.

Tozzi A.E. (1999). Commenti sulla copertura vaccinale nelle regioni italiane. *Vaccinazione 2000*, **62**: 4-5.

Sorveglianza delle meningiti batteriche.

Responsabile: Stefania Salmaso (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Connolly M., Noah N., European meningitis surveillance Group. (1999). Is group C meningococcal disease increasing in Europe? A report of surveillance of meningococcal infection in Europe 1993-6. *Epidemiology and infection*, **122**: 41-49.

* Mastrantonio P., Stefanelli P., Conti F., Cardines R., Sofia T., Salmaso S. (1999). Monitoring the genotype of meningococcal strains during an endemic period. *Clinical microbiology and infection*, **5** (12): 748-752.

Pompa M.G., Salmaso S., Caporali M.G., Rizzuto E. (1999). Meningiti da *Streptococcus pneumoniae* in Italia - 1994-98. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*, **11**: 261-263.

Registro nazionale dei casi di legionellosi.

Responsabile: Stefania Salmaso (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Sorveglianza delle infezioni da salmonella e da *E. coli* produttori di verotossina.

Responsabile: Alberto Eugenio Tozzi (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Studio delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva neonatale: utilità di punteggi di gravità clinica.

Responsabile: Maria Luisa Moro (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Moro M.L., Stolfi I. (1999). Le infezioni intraospedaliere. *Salute e territorio*, **116**: 256-260.

Stolfi I., Moro M.L., Lana S., Gruppo di studio sulle infezioni ospedaliere maggiori in TIN. (1999). Frequenza e variabilità delle infezioni ospedaliere in Terapia Intensiva Neonatale (TIN). *Rivista italiana di pediatria*, **25**: 193-200.

Stima della esposizione a determinanti di rischio per NVCJD tra i donatori di sangue.

Responsabile: Alessandro Ghirardini (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

GIMEMA: registro nazionale delle emopatie maligne dell'adulto.

Responsabile: Maria Antonietta Stazi (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

* Dragoni F., Cafolla A., Gentile G., Mazzucconi M.G., Vella S., Di Corpo U., Tosti M.E., Pisani G., Donato V., Martino P. (1999). HIV-HCV RNA loads and liver failure in coinfecting patients with coagulopathy. *Haematologica*, **84**: 525-529.

Gentile G., Mele A., Ragona G., Faggioni A., Zompetta C., Tosti M.E., Visani G., Castelli G., Pulsoni A., Monarca B., Martino P., Mandelli F., Gruppo italiano malattie ematologiche dell'adulto (GIMEMA). (1999). Human herpes virus-6 seroprevalence and leukaemias: a case-control study. *British journal of cancer*, **80** (7): 1103-1106.

Pagano L., Pulsoni A., Tosti M.E., Annino L., Mele A., Camera A., Martino B., Guglielmi C., Cerri R., Di Bona E., Invernizzi R., Castagnola C., Bassan R., Mele L., Todeschini G., Leone G., Mandelli F. (1999). Acute lymphoblastic leukaemia occurring as second malignancy: report of the GIMEMA archive of adult acute leukaemia. *British journal of haematology*, **106**: 1037-1040.

Progetto PSADE (Pronto Soccorso & Adverse Drug Events).

Responsabile: Roberto Raschetti (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Raschetti R., Morgutti M., Menniti Ippolito F., Belisari A., Rossignoli A., Longhini P., La Guidara C. (1999). Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *European journal of clinical pharmacology*, **54**: 959-963.

Sistema di sorveglianza delle malattie nei campi italiani, nell'ambito della missione Arcobaleno, per l'assistenza alle popolazioni kosovare rifugiate in Albania durante la guerra nei Balcani.

Responsabile: Nicola Schinaia (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Sorveglianza della sindrome emolitico-uremica in età pediatrica.

Responsabile: Gianfranco Rizzoni (Ospedale pediatrico Bambino Gesù) Alberto Eugenio Tozzi (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Studio di associazione tra malattie cardiache acute e infezione da clamidia.

Responsabile: Stefania Salmaso (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Si riportano qui di seguito tutte le pubblicazioni prodotte dai ricercatori dell'Istituto nel 1999, ma che non afferiscono i progetti indicati finora (Progetti di ricerca d'Istituto, Progetti finalizzati sul Fondo sanitario nazionale, Programmi nazionali di ricerca AIDS e Altre ricerche).

1. *Progetto di ricerca "Sangue" (1998). Progress report.* (1999). A cura di M. Orlando. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/9). 325 p.

2. *National program on AIDS. Progress report.* (1999). Centro di coordinamento e verifica dei progetti per la lotta all'AIDS (Ed.). Roma, 12-16 luglio 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/11). 406 p.

2. *Progetto di ricerca sulla Sclerosi multipla. Secondo anno / 2. Research project on Multiple sclerosis. Second year.* (1999). G. Levi (Ed.). Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/18). 185 p.

2. *Programma nazionale di ricerca sull'AIDS. Piano esecutivo.* (1999). A cura di Centro di coordinamento e verifica dei progetti per la lotta all'AIDS. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/15). 80 p.

3. *Progetto di ricerca sugli aspetti etici, psico-sociali, giuridici, comportamentali, assistenziali e della prevenzione nel campo dell'AIDS. Piano esecutivo.* (1999). A cura di P. Verani. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/1). 30 p.

8. *Seminario nazionale "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia". Riassunti.* (1999). A cura di F. Menniti Ippolito, P. Ruggeri, G. Traversa. Roma, 10 dicembre 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*ISTISAN Congressi* 64). 45 p.

Acque di falda: stato dell'arte delle conoscenze in Italia. (1999). A cura di L. Volterra, F.A. Aulicino. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/32). 193 p.

Adone R., Ciuchini F., Piccinino G., Pistoia C. (1999). Uso del gamma interferon test per il rilievo della risposta cellulosa-mediata indotta nei bovini da ceppi di *Brucella* spp. *Selezione veterinaria*, **11**: 695-697.

Adone R., Ciuchini F. (1999). Complement fixation test to assess humoral immunity in cattle and sheep vaccinated with *Brucella abortus* strain RB51. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, **6**: 787-790.

Adone R., Ciuchini F. (1999). Uso della reazione di fissazione del complemento per il rilievo della risposta anticorpale in bovini vaccinati con il ceppo *Brucella abortus* RB51 in fase rugosa. *Selezione veterinaria*, **3**: 149-155.

Aggiornamento dei dati su dimensioni e caratteristiche epidemiologiche dell'infezione da HIV e AIDS in Italia. (1999). A cura di P. Pezzotti, S. Boros. *AIDS care (Ed. italiana)*, **2** (1): 66-79.

Alberani V., De Castro P., Poltronieri E. (1999). Il "Bollettino" dell'Associazione italiana biblioteche dal 1961 al 1997: uno strumento di informazione, di formazione e di cooperazione. *Bollettino AIB*, **39** (1/2): 9-38.

Alcuni studi su problematiche sanitarie per la salvaguardia del mare Adriatico. Prima fase. (1999). A cura di E. Funari. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/34). 174 p.

Algal bloom detection, monitoring and prediction. 3. Workshop: "Public health". Proceedings. (1999). G. Catena, E. Funari (Eds). Roma, 21-22 aprile 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN*99/8). 95 p.

Appleyard G.D., Zarlenga D., Pozio E., Gajadhar A.A. (1999). Differentiation of *Trichinella* genotypes by polymerase chain reaction using sequence-specific primers. *Journal of parasitology*, **85** (3): 556-559.

Arpino C., Carrieri M.P., Valesini G., Pizzigallo E., Rovere P., Tirelli U., Conti F., Dialmi P., Barberio A., Rusconi N., Bosco O., Lazzarin A., Saracco A., Moro M.L., Vlahov D. (1999). Idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a comparison of two case-definitions. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (3): 435-441.

Bachetoni A., Mariani P., Sallusto F., Quintieri F., D'Ambrosio A., Cortesini R. (1999). Il TGF-beta 1 aumenta le capacità immunostimolatorie delle cellule dendritiche attivate tramite il CD40L ma non mediante citochine infiammatorie o prodotti batterici. In: *I trapianti in Italia alle soglie del 2000. Atti del 25 Congresso Nazionale Società Italiana Trapianti d'Organo*. Bologna, 19-21 settembre. Conti Ediservices. p. (5).

Ballanti P., Zullo A., Rinaldi V., Hassan C., De Francesco V., Giustini M., Taggi F. (1999). Measurement variability and diagnostic sensitivity of gastric mucosal inflammatory cell morphometry. *Analytical and quantitative cytology and histology*, **21** (1): 21-28.

Barone G., Cotta Ramusino M., Barbieri R., La Manna G. (1999). Semiempirical calculations on the interaction between dimethyltin(IV) and DNA model system. *Journal of molecular structure. Theochem*, **469**: 143-149.

Batchelor M., Knutton S., Caprioli A., Huter V., Zaniol M., Dougan G., Frankel G. (1999). Development of a universal itimin antiserum and PCR primers. *Journal of clinical microbiology*, **37**: 3822-3827.

Benagiano G. (1999). Italian changes are not surprising (Letter to the Editor). *Nature medicine*, **5** (9): 967.

Bignami G. (1999). Il rapporto medico-paziente nei contesti delle diverse medicine. In: Una riflessione multidisciplinare sul fenomeno "terapie non convenzionali". A cura di R. Raschetti, G. Bignami. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, **35** (4): 499-504.

Biselli R., Fortini M., Matricardi P.M., Stroffolini T., D'Amelio R. (1999). Incidence of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of Italian military students. *Infection*, **27** (3): 187-191.

Bonadonna L., Alessandrini P., Chiaretti G., Semproni M., Bezziccheri G. (1999). Metodologie di controllo dell'indice colimetrico nelle acque. *Acqua aria*, **8**: 119-125.

Bonadonna L., Briancesco R., Della Libera S., Chiaretti G. (1999). Detection of heterotrophic and pigmented bacteria in well water. *International journal of environmental health research*, **9**: 269-276.

Bonardi S., Maggi E., Bottarelli A., Pacciarini M.L., Ansuini A., Vellini G., Morabito S., Caprioli A. (1999). Isolation of Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 from cattle at slaughter in Italy. *Veterinary microbiology (Amsterdam)*, **67**: 203-211.

Bonsi P., De Vincenzi M., Stamatii A., Zucco F. (1999). *Up to date review of toxicological data of some plant volatiles with antifungal activity*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN*99/14). 63 p.

- Bruno M., Capolei M. (1999). Eutrofia lacustre. Metodi di recupero dei corpi d'acqua ed abbattimento dei nutrienti. *Ambiente risorse salute*, **69**: 21-24.
- Bruno M., Nusca A. (1999). Le ittiotossine degli ambienti d'acqua dolce. *Ambiente risorse salute*, **65**: 13-16.
- Bruschi F., Pozio E., Watanabe N., Gomez Morales M.A., Ito M., Huang Y., Binaghi R. (1999). Anaphylactic response to parasite antigens: IgE and IgG1 independently induce death in *Trichinella*-infected mice. *International archives of allergy and immunology*, **119**: 291-296.
- Caccia B., Mattia M., Marchi A. (1999). Java DICOM programming interface (jDPI): a simple tool to manage medical images through the network. In: *6. International conference on medical physics*. Patras, September 1-4, 1999. C. Kappas, A. Del Guerra, Z. Kolitsi, Y. Damilakis, K. Theodorou (Eds). Bologna, Monduzzi Editore. p. 265-268.
- Calera J.A., Zhao X.J., De Bernardis F., Sheridan M., Calderone R.A. (1999). Avirulence of *Candida albicans* CaHK1 mutants in a murine model of hematogenously disseminated candidiasis. *Infection and immunity*, **67** (8): 4280-4284.
- Cammarano R., Della Seta M., Dracos A. (1999). Reperimento, gestione ed elaborazione dell'informazione nel settore della fitocosmetica. In: *Atti del 1. Convegno "Cosmetici, salute e qualità della vita"*. Roma, 14-15 dicembre 1998. Milano, Stazione sperimentale per le industrie degli oli e dei grassi. p. 293-302.
- Camoni I., Di Muccio A. (1999). Possibile presenza di residui di antiparassitari nei prodotti vegetali di uso cosmetico. In: *Atti del 1. Convegno "Cosmetici, salute e qualità della vita"*. Roma, 14-15 dicembre 1998. Milano, Stazione sperimentale per le industrie degli oli e dei grassi. p. 216-222.
- Camoni L., Franco M., Pugliese L., Biondi M., Rezza G. (1999). Anabolic steroids use and abuse. A review. *Journal of performance enhancing drugs*, **2** (4): 4-14.
- Cappelli A.M., Marsili D. (1999). *Il ruolo della Farmacopea nella procedura di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISS, Serie Relazioni 99/4). 51 p.
- Caramelli M., Casalone C., Bozetta E., Troiano P., Di Bari M., Busani L., Agrimi U. (1999). Scrapie nella capra. Reperti immunoistochimici ed immunobiochimici. *Obiettivi e documenti veterinari*, **11**: 51-55.
- Cariani G., Lauria L., Mancini P. (1999). Le condizioni morbose di origine perinatale. In: *La mortalità in Italia nel periodo 1970-1992: evoluzione e geografia*. A cura di L. Frova, S. Prati, G. Boccuzzo, R. Capocaccia, S. Conti, M. Masocco, V. Toccaceli, A. Verdecchia. Roma, ISTAT. p. 351-357.
- Caroppo C., Congesti R., Bruno M. (1999). On the presence of *Phalacrocoma rotundatum* in the southern Adriatic Sea (Italy). *Aquatic microbial ecology*, **17**: 301-310.
- Caruso G., Granata C., Guzzo F., Mondardini V., Zasio C., Papa N., Macri E., Ciarrocchi S., Ciceroni L., Cinco M. (1999). Attuali conoscenze sulla Borreliosi di Lyme e aspetti clinico-epidemiologici della malattia in Veneto. *Giornale italiano di malattie infettive*, **5** (Suppl.3): S222-S225.
- Castellani Pastoris M. (1999). Legionellosi: una malattia di rilievo sanitario ancora sottovalutata. *Igiene moderna*, **111**: 105-115.

Chistolini P., De Angelis G., De Luca M., Pellegrini G., Ruspantini I. (1999). Mechanical evaluation of *in vitro* cultured human epidermis. Proceedings of the 11. Topical symposium "Materials in clinical applications" of the forum on new materials of the 9. CIMTEC-World ceramics congress and forum on new materials. Firenze, 14-19 giugno 1998. In: *Advances in science and technology. Materials in clinical applications*. P. Vincenzini (Ed.). Faenza, Techna. p. 429-436.

Chistolini P., Ruspantini I., Bianco P., Corsi A., Cancedda R., Quarto R. (1999). Biomechanical evaluation of cell-loaded and cell-free hydroxyapatite implants for the reconstruction of segmental bone defects. In: *Proceedings of the 15. European conference on biomaterials including the 1. Young scientists forum on biomaterials "ESB '99"*. Bordeaux, September 8-12, 1999.

Ciceroni L., Ciarrocchi S. (1999). Diagnosi di laboratorio delle rickettsiosi. *Giornale italiano di malattie infettive*, 5 (3): 138-144.

Ciceroni L., Lombardo D., Pinto A., Ciarrocchi S., Simeoni J. (1999). Prevalence of antibodies to *Leptospira* serovars in sheep and goats in Alto Adige-South Tyrol. *Journal of veterinary medicine. Series B*, 46: 1-7.

Ciprotti M., Giordano R., Ciaralli L., Sepe A., Sarritzu G., Bodano L., Costantini S. (1999). *Alluminio: aspetti tossicologici e ambientali. L'indagine di Portovesme in Sardegna*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/25). 48 p.

Cirillo M.C., Cortellini L., Dosi P., Ganapini W., Ielasi R., Laraia R., Mancini L., Pignatelli R. (1999). *Session 3. Main progress with sustainable development in Italy (1995-1998). Italy towards sustainability: present situation and trends of some environmental indicators*. Paris, OECD. (ENV/EPOC/SE/CONF 99/20). 16 p.

Ciuchini F., Adone R., Piccininno G., Antonucci G., Pistoia C., Mutinelli F., Giorgetti G. (1999). Experimental infection by *Vibrio anguillarum* in mice and guinea-pig. *Journal of veterinary medicine. Series B*, 46: 271-277.

Ciuchini F., Pistoia C., Francia M., Adone R. (1999). Risposta immunitaria in bovini ed ovini trattati con vaccino vivo - brucella abortus RB51 in fase rugosa. *Atti della società italiana delle scienze veterinarie*, 53: 145-146.

Comba P., Vecchia P. (1999). Caso 7. La comunicazione del rischio sui campi elettromagnetici. In: *La comunicazione dei rischi ambientali e per la salute in Europa*. A cura di P.C.R. Gray, R.M. Stern, M.Biocca. Milano, Franco Angeli. p. 209-225.

Comitato nazionale per la biosicurezza e le biotecnologie. (1999). *Linee guida per test genetici*. Roma, Presidenza del Consiglio dei Ministri. Dip. per l'informazione e l'editoria. 125 p.

Commissione scientifica anti-doping del CONI. (1999). Controlli ematici e urinari su atleti praticanti specialità sportive a rischio di assunzione di eritropoietina ed altre sostanze. In: *Manuale della campagna nazionale CONI-FSN di prevenzione "Io non rischio la salute". Revisione 1999*. Roma, CONI-Scuola dello Sport Roma.

Comstock L.E., Coyne M.J., Tzianabos A.O., Pantosti A., Onderdonk A.B., Kasper D.L. (1999). Analysis of a capsular polysaccharide biosynthesis locus of *Bacteroides fragilis*. *Infection and immunity*, 67 (7): 3525-3532.

Convegno nazionale "Le nuove povertà: un problema complesso di sanità pubblica. Preparazione di un'agenda di intervento". Atti. (1999). A cura di C. Bedetti, S. Geraci, R. Guerra. Roma, 9-10 dicembre 1998. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISS, *Serie Relazioni* 99/3). 148 p.

Convegno nazionale "Analisi del movimento in clinica: presente e futuro". Riassunti. (1999). Roma, 28-29 ottobre 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*ISTISAN Congressi* 62). p. 125.

Cristiano K., Bisso G.M., Wirz M., Gentili G. (1999). Do antibodies to the hepatitis G virus E2 antigen in immunoglobulin products reduce infectivity? (Letter to the Editor). *Transfusion (Philadelphia)*, **39**: 1271-1272.

Curtale F., Pezzotti P., Sobhy Saad Y., Aloï A. (1999). An analysis of individual, household and environmental risk factors for intestinal helminths infection among children in Qena Governorate, upper Egypt. *Journal of tropical pediatrics (London)*, **45** (1): 14-17.

D'Agnolo G., Nicolini L. (1999). La regolamentazione per l'impiego delle biotecnologie nei settori produttivi agroalimentari. In: *7. Rapporto NOMISMA sull'agricoltura italiana*. A cura dell'ASSOBIOTEC. Verona, Il Sole 24Ore. p. 55-82.

D'Ambrosio A., Giacomini E., Bachetoni A., Quaranta M.G., Mariani P., Quintieri F. (1999). Effetti del diltiazem sulla produzione di IL-12 da parte di cellule dendritiche umane. In: *I trapianti in Italia alle soglie del 2000. Atti del 25 Congresso Nazionale Società Italiana Trapianti d'Organo*. Bologna, 19-21 settembre 1999. A cura di A. Faenza. Conti Ediservices. p. (5).

D'Arminio Monforte A., Pezzotti P., Cozzi Lepri A., Rezza G. (1999). Determinanti di accesso alla terapia antiretrovirale e di sospensione della stessa nella coorte ICONA. *GIAIDS. Giornale italiano dell'AIDS*, **10** (3): 83-90.

De Bernardis F., Mondello F., San Millàn R., Pontòn J., Cassone A. (1999). Biotyping and virulence properties of skin isolates of *Candida parapsilosis*. *Journal of clinical microbiology*, **37** (11): 3481-3486.

De Girolamo G., Coppa F. (1999). Depressione: aspetti sociali e psicosociali. In: *L'Universo del corpo*. Roma, Istituto della Enciclopedia Italiana. p. 147-149.

De Girolamo G., Lodi M. (1999). Qual è la prevalenza "vera" della schizofrenia. *Living*, **2** (4): 2-3.

De Maria R., Grignani F., Testa U., Valtieri M., Ziegler B.L., Peschle C. (1999). Gene regulation in normal and leukemic progenitor/stem cells. In: 4. Congress of the European Haematology Association. Barcelona, 9-12 giugno, 1999. *Haematologica*, **84** ((EAH-4 Edu. book)): 8-10.

De Salvo R., Gaddi A., Profeti A., Scholten D., Vitale G., Del Guerra A., Motta A., Pani R., Garibaldi F. (1999). Prospects for an HPD-based gamma-ray imaging detector for medical applications. In: *Proceedings of the 36. Workshop of the INFN eloisatron project "New detectors"*. Erice, November 1-7, 1997. C. Williams, T. Ypsilantis (Eds). Singapore, World Scientific. p. 97-109.

De Santi A., Rossi G. (1999). Il counselling nei gruppi di autoaiuto per persone con infezione da HIV. In: *HIV e counselling. Manuale per operatori*. A cura di E. Bravi, G. Serpelloni. Verona, Edizioni "La Grafica". p. 615-624.

De Santi A. (1999). La formazione al counselling HIV/AIDS. In: *HIV e counselling. Manuale per operatori*. A cura di E. Bravi, G. Serpelloni. Verona, Edizioni "La Grafica". p. 635-655.

De Vincenzi M., Silano M., Scazzocchio B., De Vincenzi A., Luchetti R. (1999). Alimentazione e malattia celiaca. *Caduceo*, **1** (2): 14-15.

De Virgilio G. (1999). Problem-based learning for health workers continuing education: an experience from Lazio Region in Italy. *Education for health*, **12** (2): 271.

Della Seta M., Dracos A., Monaco, A. (1999). Indexing Italian biomedical resources available on the Internet: a first approach. In: *Proceedings of the 6. European conference of medical and health libraries*. Utrecht, June 22-27, 1999. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. p. 224-225.

Denisova E., Dowling W., Lamonica R., Shaw R., Scarlata S., Ruggeri F.M., Mackow E.R. (1999). Rotavirus capsid protein VP5 permeabilizes membranes. *Journal of virology*, **73** (4): 3147-3153.

Di Pietro M., Morosini P., Agostini G. (1999). L'educazione razionale-emotiva nella scuola: uno studio controllato. *Difficoltà di apprendimento*, **5** (1): 107-118.

Donelli G., Baldassarri L. (1999). Colonizzazione microbica di cateteri vascolari ed endoprotesi biliari. *Giornale di batteriologia, virologia ed immunologia*, **90** (3): 31-39.

Dorrucci M., Balducci M., Pezzotti P., Sinicco A., Alberici F., Rezza G. (1999). Temporal changes in the rate of progression to death among Italians with known date of HIV seroconversion: estimates of the population effect of treatment. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, **22** (1): 65-70.

Draisci R., Ferretti E., Palleschi L., Marchiafava C., Poletti R., Milandri A., Ceredi A., Pompei M. (1999). High levels of yessotoxin in mussels and presence of yessotoxin and homoyessotoxin in dinoflagellates of the Adriatic sea. *Toxicon (Oxford)*, **37**: 1187-1193.

Draisci R., Marchiafava C., Cecilia A., Palleschi L., Augelli R., Cavalli S. (1999). Biogenic amines in semipreserved anchovies as affected by processing. *Italian journal of food science*, **11** (4): 347-354.

Draisci R., Marchiafava C., Palleschi L., Ferretti E., Anastasio A., Visciano P. (1999). Presenza di composti musk policiclici in pesci d'acqua dolce pescati in Italia. *Industrie alimentari (Pinerolo)*, **38**: 374-376.

Draisci R., Palleschi L., Giannetti L., Lucentini L., James K.J., Bishop A.G., Satake M., Yasumoto T. (1999). New approach to the direct detection of known and new diarrheic shellfish toxins in mussels and phytoplankton by liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography A*, **847**: 213-221.

Draisci R., Purificato I., Lucentini L., Stacchini P., Macrì A., Angeletti R., Bolletta G., Cozzani R., Nachtmann C. (1999). *Requisiti minimi dei laboratori per la ricerca dei residui negli animali vivi nei prodotti alimentari*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/27). 42 p.

Esteve J., De Angelis G., Verdecchia A. (1999). Trends in cancer survival probability over the period 1978-89. In: *Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE-2 study*. F. Berrino, R. Capocaccia, J. Esteve, G. Gatta, T. Hakulinen, A. Micheli, M. Sant A. Verdecchia (Eds). Lyon, IARC. Vol. **151**, p. 543-568.

Fabbi M., Castellani Pastoris M., Scanziani E., Magnino S. (1999). Prima evidenza della polmonite da Legionella in una specie animale: definizione di un caso nella specie bovina. Pavia, 6 giugno 1997. In: *Le antropozoonosi alla soglia del 2000*. A cura di P. Marone. Cyrano. p. 65-69.

Falcone E., Tarantino M., Di Trani L., Cordioli P., Lavazza A., Tollis M. (1999). Determination of bovine rotavirus G and P serotypes in Italy by PCR. *Journal of clinical microbiology*, **37**: 3879-3882.

Falcone E., Tollis M., Conti G. (1999). Bovine viral diarrhoea disease associated with a contaminated vaccine. *Vaccine*, **18**: 387-388.

Fantoni M., Izzi I., Del Borgo C., Del Forno A., Damiano F., Pezzotti P., Franzetti M., Negri C., Quirini T., Zambelli A. (1999). Inter-rater reliability of a modified Karnofsky scale of performance status for HIV-infected individuals. *AIDS patient care and STDs*, **13** (1): 23-28.

Farmacopea europea: guida alla traduzione e glossario di termini utilizzati nelle monografie dei prodotti biologici e relativi metodi. (1999). A cura di M.C. Galli, A.M. Cappelli. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità - Strumenti di Riferimento 13). 106 p.

Ferrantini M., Belardelli F. (1999). Cytokines and their role in the activation of the immune response to tumors. *Minerva biotecnologica*, **11**: 271-278.

Ferrari C., Ghizzi C., Marsili G., Sarzi I., Soggiu M.E. (1999). Risk assessment and management of major industrial hazards: a case study in Mantova. 4. International congress. Rome, September 19-24, 1999. In: *Energy, environment and technological innovation*. Roma, Esagrafica. Vol. 2. p. 1085-1090.

Ferrigno L., Belpoliti M., Carta A., Rosmini F., Maraini G. (1999). Influence of cataract surgery on progression of lens opacities in the fellow eye. *Ophthalmology (Rochester)*, **106**: 232-235.

for The European union concerted action "Clotart", Mariani G., Conard J., Bernardi F., Bertina R., Vicente Garcia V., Prydz H., Samama M., Sandset P.M., Puopolo M., Ciarla M.V., Poso R., Di Nucci G.D., Ceci F., Marchetti G. (1999). Oral contraceptives highlight the genotype-specific association between serum phospholipids and activated factor VII. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, **19**: 2024-2028.

Fusi S., Mattia M. (1999). Collective behavior of networks with linear (VLSI) integrate-and-fire neurons. *Neural computation*, **11** (3): 633-652.

Galeffi C. (1999). Standardizzazione delle droghe vegetali con riferimento ai costituenti attivi ed ai marker. In: *Estratti vegetali in cosmetica. Atti del 1. Convegno "Cosmetici salute e qualità della vita"*. Roma, 14-15 dicembre 1998. A cura di O. Cozzoli, G. Salvatore. p. 167-169.

Galeffi C. (1999). *Hydrocodone bitartrate*. Strasbourg, European Pharmacopoeia Commission. (PA/PH/Exp. 11/T (99) 101). 8 p.

Galeffi C. (1999). *Dihydrocodeine bitartrate*. Strasbourg, European Pharmacopoeia Commission. (PA/PH/Exp. 11/T (99) 38). 9 p.

Giacomini E., Urbani F., Ausiello C.M., Luzzati A.L. (1999). Induction of a specific antibody response to Bordetella pertussis antigens in cultures of human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of medical microbiology*, **48** (12): 1081-1086.

Giampaoli S., Ferrario M. (1999). Epidemiologia e storia naturale delle malattie cardiovascolari. *Cardiologia (Roma)*, **44** (Suppl.1): 865-867.

Gigantesco A., Giuliani M., Bugarini R., Spizzichino L., Amati A., Galvan U., Morosini P. (1999). Una griglia di valutazione di processo del counselling HIV. In: *HIV e counselling. Manuale per operatori*. A cura di E. Bravi, G. Serpelloni. Verona, Edizioni "La Grafica". p. 695-704.

Giordani L., Giacomini E., Quaranta M.G., Viora M. (1999). Effect of HIV-1 Nef protein on the induction of specific antibody response to *Candida albicans*. In: *13. Convegno nazionale "Aids e sindromi correlate"*. Roma, 26-29 novembre 1999. F. Aiuti, F. Danese, I. Mezzaroma (Eds). Bologna, Monduzzi Editore. p. 115-118.

Girmania C., Iori A.P., Boecklin F., Torosantucci A., Chiani P., De Fabritiis P., Taglietti F., Cassone A., Martino P. (1999). *Fusarium* infections in patients with severe aplastic anemia: review and implications for management. *Haematologica*, **84**: 114-118.

Girmania C., Micozzi A., Cartoni C., De Bernardis F., Cassone A., Martino P. (1999). Detection of *Candida* mannoproteinemia in patients with neutropenic enterocolitis. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases*, **18**: 55-58.

Giustini M., Fondi G., Taggi F. (1999). I pedoni e gli incidenti stradali: alcune considerazioni statistico-epidemiologiche sulla mortalità osservata in Italia nel periodo 1969-1994. In: *55. Conferenza del traffico e della circolazione "Mobilità e sicurezza 2000. L'ingorgo di fine millennio"*. Riva del Garda, 27-30 ottobre 1999. Milano, Automobile Club Italia. p. 255-260.

Grande S., Luciani A.M., Rosi A., Viti V., Guidoni L. (1999). ¹H MRS of cell extracts can monitor the effects on cell metabolism due to growth impairment in gamma irradiated HeLa cells. In: *Proceedings of the 70. Scientific meeting and exhibition of the International Society for magnetic resonance in medicine*. Philadelphia, May 22-28, 1999. Berkeley, International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Vol. 2. p. 1356.

Grandolfo M.E., Donati S. (1999). I consultori familiari e le strategie di prevenzione. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile*. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 297-299.

Gravidanza, aborto spontaneo e volontario in Campania. (1999). A cura di G. Baglio, S. Salinetti, A. Spinelli. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/21). 81 p.

Greco D. (1999). Verso un nuovo calendario vaccinale (Editoriale). *Rivista italiana di pediatria*, **25** (3): 357-359.

Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del MDB. (1999). Risultati della sperimentazione del Multitratamento Di Bella. *Bollettino delle ricerche*, **1**: 62-70.

Gruppo di studio Clearance levels. (1999). *Rilascio di materiali debolmente contaminati provenienti dalla disattivazione degli impianti nucleari*. Roma, ANPA, Commissione tecnica per la sicurezza nucleare e la protezione sanitaria. 42 p.

Gruppo di studio italiano per la sperimentazione del multitratamento Di Bella. (1999). Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella multitherapy): results of phase II trials in Italy. *BMJ. British medical journal*, **318**: 224-228.

Guastadisegni C., Balduzzi M., Mancuso M.T., Di Consiglio E. (1999). Liver mitochondria alterations in chloroform-treated sprague-dawley rats. *Journal of toxicology and environmental health*, **56**: 101-115.

Guidoni L., Benagiano G. (1999). Bioethic, medical ethics and deontology. In: *Bioethics applied to medical practice*. F.S. Ambesi Impiombato, A. Tenore (Eds). Udine, Forum, Editrice Universitaria Udinese. p. 35-48.

Iamiceli A.L., di Domenico A., Iacovella N., Turrio Baldassarri L. (1999). Critical analytical aspects to detect PCDDs and PCDFs in the Venice lagoon at the low level of 13fgTE/L. 19. International symposium on halogenated environmental organic pollutants and POPs "Dioxin 99". Venice, September 12-17, 1999. In: *Organohalogen compounds*. P. Mocarelli (Ed). Milano, EMMEZETA Congressi. Vol. 40. p. 141-144.

ICONA study group. (1999). Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet (British ed.)*, 353 (9152): 589-590.

Il dolce morire. La relazione di aiuto al morente nelle cure palliative. (1999). A cura di A. De Santi, M. Gallucci, P. Rigliano. Roma, Carocci Editore. 161 p.

Il multitrattamento Di Bella: risultati della sperimentazione. (1999). A cura di Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del MDB. *Bollettino d'informazione sui farmaci*, 1-2: 12-22.

Il telefono Verde AIDS: dieci anni di attività / The Italian AIDS Help-Line: ten years of activity. (1999). Equipe telefono verde AIDS (Ed.). Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISS, Serie Relazioni 99/1). 59 p.

Il trapianto di midollo osseo da donatore non consanguineo in Italia. (1999). A cura di G. Benagiano, M. Barbanti, E.S. Curtoni. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 35 (1): 1-134.

Il veterinario nella protezione dell'ambiente. (1999). A cura di A. Ioppolo, L. Achene, M.G. Cappella. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/13). 86 p.

Italian register for HIV infection in children. (1999). Italian guidelines for antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Acta paediatrica*, 88: 228-232.

James K.J., Bishop B.M., Draisci R., Palleschi L., Marchiafava C., Ferretti E., Satake M., Yasumoto T. (1999). Liquid chromatographic methods for the isolation and identification of new pectenotoxin-2 analogues from marine phytoplankton and shellfish. *Journal of chromatography A*, 844: 53-65.

James K.J., Bishop B.M., Healy B.M., Roden I.R., Sherlock M., Twohig R., Draisci R., Giannetti L., Lucentini L. (1999). Efficient isolation of the rare diarrhoeic shellfish toxin, dinophysistoxin-2 from phytoplankton. *Toxicon (Oxford)*, 37: 343-357.

Kapel C.M., Pozio E., Sacchi L., Prestrud P. (1999). Freeze tolerance, morphology, and RAPD-PCR identification of *Trichinella nativa* in naturally infected arctic foxes. *Journal of parasitology*, 85 (1): 144-147.

Koopmans M., von Bonsdorff C.H., Monroe S.S., De Medici D. (1999). *Discussion document on foodborne viral infections*. Advisory committee for the codex alimentarius committee on food hygiene. 25 p.

Kreidl P., Imnadze P., Baidoshvili L., Greco D. (1999). Investigation of an outbreak of amoebiasis in Georgia. *Euro surveillance*, 4 (10): 103-106.

Labbaye C., Valtieri M., Grignani F., Puglisi R., Luchetti L., Masella B., Alcalay M., Testa U., Peschle C. (1999). Expression and role of PML gene in normal adult

hematopoiesis: functional interaction between PML and Rb proteins in erythropoiesis. *Oncogene (Basingstoke)*, **18**: 3529-3540.

Lagorio S., Iavarone I., Vanacore N., Fuselli S., Carere A., Di Fabio S., Medagliani D., Rush C.M., Corrias F., Panzini G., Pace M., Verani P., Pozzi G., Titti F. (1999). Vaginal immunization of Cynomolgus monkeys with *Streptococcus gordonii* expressing HIV-1 and HPV16 antigens. *Vaccine*, **16** (5): 485-492.

Lauria L., Bastone A., Latella R., Vollono C. (1999). Evaluation of the information initiatives addressed to the population potentially affected by the consequences of a chemical accident. In: *Proceedings of the 9. Annual conference "Risk analysis: facing the new millennium"*. Rotterdam, October 10-13, 1999. L.H.J. Goossens (Ed). Delft, Delft University Press. p. 398-402.

Ligios C., Bandino E., Di Guardo G., Ferrari G., Perfetti M.G., Eleni C., Ru G., Muceli G., Spanu G.P., Agrimi U., Pocchiari M. (1999). Scrapie nella pecora: osservazioni cliniche ed epidemiologiche in pecore di razza sarda. *Obiettivi e documenti veterinari*, **20**: 65-70.

Linee guida per la ricerca di E. coli e Salmonella da carcasse di suino. (1999). A cura di Roma, Ministero della Sanità, Istituto Superiore di Sanità, Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise "G. Caporale". 15 p.

Loomis D., Lagorio S., Salvan A., Comba P. (1999). Update of evidence on the association of childhood leukemia and 50 / 60 Hz magnetic field exposure. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology*, **2**: 99-105.

Luzi A.M., De Mei B., Gallo P. (1999). Schede esemplificative sugli interventi svolti durante il corso. In: *Guida URP del Ministero della Sanità*. Ministero della sanità. p. 163-194.

Luzi A.M., De Mei B., Gallo P. (1999). Il counselling integrato telefonico: l'esperienza del telefono verde AIDS dell'ISS. In: *HIV e counselling. Manuale per operatori*. A cura di E. Bravi, G. Serpelloni. Verona, Edizioni "La Grafica". p. 169-177.

Mancini L., Donati G., Magnani T., Marsili G., Prandi L., Sellitri C. (1999). Quality assessment of surface water: a case study in Mantova. 4. International congress. Rome, September 19-24, 1999. In: *Energy, environment and technological innovation*. Roma, Esagrafica. Vol. **2**. p. 1073-1078.

Mancini L., Formichetti P., Veschetti E., Bernabei S., Rossi A., Angelone E., Giucca F., Dominici A., Bovina G., Di Vignale Ciallori C., Tancioni L., Ottaviani M. (1999). Definizione di un protocollo di monitoraggio per la valutazione della qualità ecologica delle acque superficiali di un'area protetta dell'Italia centrale (Parco regionale dell'Appia antica, Roma). In: *Gestione del territorio. Gestione del rischio idrogeologico e bonifica di siti contaminati*. A cura di A. Frigerio, M. Schieppati. Milano, Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. p. 82-90.

Marchini S., Passerini L., Hoglund M.D., Pino A., Nendza M. (1999). Toxicity of aryl- and benzylhalides to *Daphnia magna* and classification of their mode of action based on quantitative structure-activity relationship. *Environmental toxicology and chemistry*, **18** (12): 2759-2766.

Marinaro M., Di Tommaso A., Uzzau S., Fasano A., De Magistris M.T. (1999). Zonula occludens toxin is a powerful mucosal adjuvant for intranasally delivered antigens. *Infection and immunity*, **67** (3): 1287-1291.

Marsili G., Ferrari C., Sarzi I., Sellitri C., Soggiu M.E. (1999). Assessing and managing risk for transport of dangerous goods: a case study in Mantova. 4. International congress.

Rome, September 19-24, 1999. In: *Energy, environment and technological innovation*. Roma, Esagrafica. Vol. 2. p. 1097-1102.

Marsili G., Ferrari C., Soggiu M.E. (1999). Assessing and comparing risks of transportation, manipulation and storage of hazardous substances: a case study in Italy. In: *Proceedings of the 9. Annual conference "Risk analysis: facing the new millennium"*. Rotterdam, October 10-13, 1999. L.H.J. Goossens. Delft, Delft University Press. p. 68-73.

Marsili G., Scalise A., Soggiu M.E. (1999). Using animal bioassays in decision-making on carcinogenic effects of 50/60 HZ electromagnetic fields. Proceedings of the Society for risk analysis-Europe 8. Conference. Paris, October 11-14, 1999. In: *Risk analysis opening the process*. P. Hubert, C. Mays (Eds). Fontenay-aux-Roses, Institut de Protection et de Surete Nucleaire. p. 273-281.

Mele A., Spada E., Bianco E., Ciccozzi M., Marzolini A., Tosti M.E. (1999). Epidemiologia delle epatiti virali in Italia. In: *Convegno "Sanità pubblica: sorveglianza e prevenzione delle malattie infettive"*. Ancona, 19 novembre 1999. Ancona, Regione Marche Giunta Regionale Servizio Sanità. p. 9-16.

Meli P., Spagnolo A. (1999). Il Registro nazionale italiano sulla procreazione medico-assistita: "RNIPMA". In: *Medicina e biologia riproduttiva: stato dell'arte alle soglie della legislazione*. A cura di L. Coppola. Bari, Puglia Grafica Sud. p. 257-263.

Menniti Ippolito F., De Mei B. (1999). Caratteristiche d'uso e livelli di diffusione della medicina non convenzionale. In: *Una riflessione multidisciplinare sul fenomeno "terapie non convenzionali"*. A cura di R. Raschetti, G. Bignami. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 35 (4): 489-497.

Menniti Ippolito F., Maggini M., Raschetti R., Da Cas R., Traversa G., Walker A.M. (1999). To the letter to the editors by S. Erny and H. Maradit. Outpatient use pattern for ketorolac is distinct from comparator drugs (Letter). *European journal of clinical pharmacology*, 55 (1): 83.

Michael B.D., Sideris E.G., Frankenberg D., Heimgartner E., Cherubini R., Belli M., Darroudi F., Kiefer J., Carlsson J. (1999). *Experimental data for the induction of cancer by radiation of different qualities (EDICAR)*. Northwood, Gray Laboratory Cancer Research Trust. (GSF Final Report F14P-CT95-0011). 70 p.

Miraglia M., Brera C. (1999). Le micotossine. In: *Tossicologia degli alimenti*. A cura di A. Capuano, G. Dugo, P. Restani. Torino, UTET. p. 22-28.

Miraglia M., Onori R., Brera C. (1999). Il regolamento "Novel foods": aspetti tecnico scientifici ed applicativi. In: *Workshop dell'Associazione italiana di tecnologia alimentare (AITA) "Metodi per l'identificazione di alimenti geneticamente modificati (OGM)"*. Milano, 27 gennaio 1999.

Morabito S., Karch H., Schmidt H., Minelli F., Mariani Kurkdjian P., Allerberger F., Bettelheim K.A., Caprioli A. (1999). Molecular characterization of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* of serogroup O111 from different countries. *Journal of medical microbiology*, 48: 891-896.

Morosini P., De Masi S., Palumbo G., La Sala E. (1999). Stato dell'organizzazione del miglioramento continuo di qualità nei Servizi Sanitari. *Esperienze*, 10 (2): 69-91.

Morosini P., Gigantesco A. (1999). VALGRAF: un semplice strumento per la valutazione longitudinale dello stato funzionale dell'anziano. In: *La valutazione*

multidimensionale geriatrica ed il lavoro di equipe. A cura di A. Cester, P. Piergentili, U. Senin. Mareno di Piave, Studio VEGA. p. 77-87.

Morosini P., Perraro F. (1999). *Enciclopedia della gestione di qualità in sanità*. Torino, Centro Scientifico Editore. Vol. 16. 195 p.

Morosini P. (1999). Modelli di accreditamento e miglioramento continuo di qualità. In: *Manuale di accreditamento professionale per il dipartimento di salute mentale*. A cura di A. Erlicher, G. Rossi. Torino, Centro Scientifico Editore. p. 141-164.

Mukabayire O., Boccolini D., Lochouarn L., Fontenille D. (1999). Mitochondrial and ribosomal internal transcribed spacer (ITS2) diversity of the African malaria vector *Anopheles funestus*. *Molecular ecology*, 8: 289-297.

Mura M.C., Falleni F., Garcia M.J.A., Valero F. (1999). A scatter plot and QQ plot qualitative analysis for the assessment of tropospheric ozone by a surface urban station. *Bollettino geofisico*, 22 (1-2): 61-70.

Nagano I., Wu Z., Matsuo A., Pozio E., Takahashi Y. (1999). Identification of *Trichinella* isolates by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism of the mitochondrial cytochrome c-oxidase subunit I gene. *International journal for parasitology*, 29: 1113-1120.

Pacifici R., Zuccaro P. (1999). Giornata nazionale per le farmacodipendenze e l'alcolismo. *Bollettino per le farmacodipendenze e l'alcolismo*, 22 (4): 103-104.

Palamara G., Giuliani M., Maini A., Di Carlo A. (1999). Screening per l'infezione da HIV-1 in un centro MST. Confronto dell'attività nei quinquenni 1985-1989 e 1993-1997. In: Atti del 37. Congresso nazionale ADOI. Ischia, 23-26 settembre 1998. A cura di A. Giannetti, E. Bertani. *Dermatological experiences*, 1 (1): 141-143.

Pascucci B., Stucki M., Jonsson Z.O., Dogliotti E., Hubscher U. (1999). Long-patch base excision repair with purified human proteins. *Journal of biological chemistry*, 274 (47): 33696-33702.

Peschle C. (1999). Pluripotent hematopoietic stem cells: state of the art. *Reviews in clinical and experimental hematology*, 8: 3-10.

Petrini C. (1999). Smaltimento dei rifiuti radioattivi: problemi di etica legati all'equità e al consenso informato. *Bollettino AIRP*, 151: 8-11.

Petrini C. (1999). La radioprotezione nella ricerca clinica: il problema del rischio "accettabile" per i volontari sani. *Bollettino AIRP*, 152: 5-12.

Petrini C. (1999). Il "Codice deontologico della professione di biologo": comparazione con i codici deontologici di alcune professioni sanitarie. *Biologi Italiani*, 29 (8): 5-6.

Petrini C. (1999). Breve sintesi delle correnti di pensiero dell'etica biomedica. *Biologi Italiani*, 29 (7): 5-7.

Petrini C. (1999). Alcuni aspetti di etica relativi al "Progetto genoma umano". *Biologi Italiani*, 29 (9): 13-16.

Petrini C. (1999). Etica della biologia ed etica della fisica a confronto. *Bollettino AIRP*, 150: 3-8.

Petrini C. (1999). Etica dell'ambiente: scuole di pensiero ed orientamenti. *Biologi Italiani*, 29 (11): 8-10.

Petrini C. (1999). Il criterio costi-benefici ed il concetto di qualità della vita nell'etica della radioprotezione. *Difesa sociale*, **4**: 9-37.

Pezzotti P., Dal Maso L., Serraino D., Franceschi S., Rezza G. (1999). Has the spectrum of AIDS-defining illnesses been changing since the introduction of new treatments and combination of treatments? (Letter to the Editor). *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology*, **20** (5): 515-516.

Pezzotti P., Napoli P.A., Acciai S., Boros S., Urciuoli R., Lazzeri V., Rezza G. (1999). Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. *AIDS (London)*, **13**: 249-255.

Pezzotti P., Serraino D., Rezza G., Dal Maso L., Vaccher E., Cozzi Lepri A., Franceschi S. (1999). The spectrum of AIDS-defining diseases: temporal trends in Italy prior to the use of highly active anti-retroviral therapies, 1982-1996. *International journal of epidemiology*, **28**: 975-981.

Picarelli A., Di Tola M., Sabbatella L., Anania M.C., Di Cello T., Greco R., Silano M., De Vincenzi M. (1999). 31-43 amino acid sequence of the alpha-gliadin induces anti-endomysial antibody production during *in vitro* challenge. *Scandinavian journal of gastroenterology*, **11**: 1099-1102.

Pichini S., Palmeri A., Pellegrini M., Zuccaro P., Pacifici R. (1999). *Proposta di linee guida per l'analisi di farmaci e sostanze d'abuso nei capelli*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/24). 34 p.

Pierini N., Tranfo G., Paglia F. (1999). Analisi di riflettanza nel vicino infrarosso (NIRS) nel controllo del film di rivestimento di compresse a rilascio controllato. *Bollettino chimico farmaceutico (Milano)*, **138** (7): 353-358.

Pino D. (1999). Il Telefono Verde 800-61061. Telefono Verde Aids and migrant populations. *Enable*, **2**: 13-14.

Pino D. (1999). Il Telefono Verde 800-61061. *Enable*, **1**: 13-14.

Pitidis A., Giustini M., Taggi F. (1999). The evaluation of indirect costs of road traffic injuries in Italy. In: *Measuring the burden of injuries. Proceedings of a conference. Noordwijkerhout, May 13-15, 1998*. S. Mulder, E.F. van Beeck (Eds). Amsterdam, European Consumer Safety Association. p. 134-140.

Pitidis A., Taggi F., Palazzo F. (1999). I costi umani dei traumi. In: *55. Conferenza del traffico e della circolazione "Mobilità e sicurezza 2000. L'ingorgo di fine millennio"*. Riva del Garda, 27-30 ottobre 1999. Milano, Automobile Club Italia. p. 261-267.

Pittoggi C., Renzi L., Zaccagnini G., Cimini D., Degrassi F., Giordano R., Magnano A.R., Lorenzini R., Lavia P., Spadafora C. (1999). A fraction of mouse sperm chromatin is organized in nucleosomal hypersensitive domains enriched in retroposon DNA. *Journal of cell science*, **112** (Pt 20): 3537-3548.

Porta D., Rapiti E., Forastiere F., Pezzotti P., Perucci C.A. (1999). Changes in survival among people with AIDS in Lazio, Italy from 1993 to 1998. *AIDS (London)*, **13**: 2125-2131.

Pozio E., Goffredo M., Fico R., La Rosa G. (1999). *Trichinella pseudospiralis* sedentary night-birds of prey from Central Italy. *Journal of parasitology*, **85** (4): 759-761.

Pozio E., Kapel C.M., Gamble R.H. (1999). Specificity and sensitivity of random amplified polymorphic DNA analysis for the identification of single larvae of

- Trichinella* after experimental infection of pigs. *Parasitology research (Berlin)*, **85**: 504-506.
- Pozio E., Kapel C.M. (1999). *Trichinella nativa* in sylvatic wild boars. *Journal of helminthology*, **73**: 87-89.
- Pozio E., Owen I.L., La Rosa G., Sacchi L., Rossi P., Corona S. (1999). *Trichinella papuae n.sp.* (Nematoda), a new non-encapsulated species from domestic and sylvatic swine of Papua New Guinea. *International journal for parasitology*, **29**: 1825-1839.
- Pozio E., Paterlini F., Pedarra C., Sacchi L., Bugarini R., Goffredo E., Boni P. (1999). Predilection sites of *Trichinella spiralis* larvae in naturally infected horses. *Journal of helminthology*, **73**: 233-237.
- Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile. (1999). A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (2): 135-347.
- Procedura per il controllo dei corpi estranei nei prodotti medicinali: riflessioni a due anni dalla sua applicazione.* (1999). A cura di A. Farina, L. Paoletti, R. Lecce. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN*99/2). 20 p.
- PROFEA. Corso di epidemiologia applicata della Regione Campania. (1999). Consumo di frutti di mare e conoscenza del rischio di Epatite A. Napoli 1997. *Igiene moderna*, **111**: 299-307.
- Promoting mental health internationally.* (1999). G. De Girolamo, L. Eisenberg, D.P. Goldberg, J.E. Cooper (Eds). London, GASKELL. 189 p.
- Pugliese G., Pricci F., Romeo G., Leto G., Amadio L., Iacobini C., Di Mario U. (1999). Autocrine and paracrine mechanisms in the early stages of diabetic nephropathy. *Journal of endocrinological investigation*, **22**: 708-735.
- Puledda S., Ferdinandi M., Inglessis M. (1999). Programma sperimentale di certificazione di qualità per le misure di amianto effettuate con la diffrattometria a raggi X in campioni di massa. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (4): 583-590.
- Puledda S., Ferdinandi M., Inglessis M. (1999). Livelli stagionali di quarzo respirabile misurati in un sito dell'area metropolitana di Roma nel periodo 1997-1998. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (3): 461-465.
- Quintieri F., Mariani M., Pugliese O. (1999). IV Controllo nazionale di qualità della tipizzazione sierologica HLA. *Trasfusione del sangue*, **44** (5): 254-259.
- Quintieri F., Pugliese O., Mariani M. (1999). The national and regional quality control scheme for 1998 in Italy. *EFI newsletter*, **28**: 6.
- Quintieri F., Pugliese O., Mariani M. (1999). Controllo nazionale di qualità della tipizzazione sierologica HLA. In: Il trapianto di midollo osseo da donatore non consanguineo in Italia. A cura di G. Benagiano, M. Barbanti, E.S. Curtoni. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (1): 41-44.
- Quintieri F., Pugliese O. (1999). Donazione e trapianto di organo in Europa e in Italia nel 1998. In: *10 Convegno AIRT Associazione InterRegionale Trapianti*. Bologna, 18-20.
- Quintieri F., Pugliese O. (1999). Attività di prelievo e di trapianto in Europa e in Italia, anno 1998. In: *Atti del 10. Convegno AIRT*. Bologna, 18-20 febbraio 1999. Bologna, Editrice Compositori. p. 75-79.

Quintieri F., Pugliese O. (1999). Organ donation and transplatation in Italy, year 1998. *Organs and tissues*, **2**: 91-93.

Radiation protection 95. Reference levels for workplaces processing materials with enhanced levels of naturally occuring radionucleides. A guide to assist implementation of Title VII of the European Basic Safety Standards Directive (BSS) concerning natural radiation sources. (1999). Working parky group (Ed.). Luxembourg, European Commission. (95-ET-009). 35 p.

Rafti V., Des Dorides M., Di Pasquale L. (1999). Dalla legge Crispi all'Istituto di sanità pubblica (1865-1934). *Ragiusan. Rassegna giuridica della sanità*, **181/182**: 6-22.

Rapicetta M. (1999). Vecchi e nuovi virus epatici: aspetti biologici. In: *Atti del convegno "20. settimana nazionale di epatologia"*. Firenze, 8-11 marzo 1999. p. 9-20.

Raschetti R., Bruzzi P. (1999). Methodological and ethical difficulties in clinical oncology trials. Di Bella multitreatment Italian trial coordinating group. (Letter to the Editor). *Lancet (British ed.)*, **353** (9147): 153-154.

Raschetti R. (1999). Efficacia degli interventi sanitari: paradigmi scientifici, terapie mediche non convenzionali e libertà individuali. *Giornale italiano di farmacia clinica*, **13** (1): 43-46.

Raschetti R. (1999). La medicina delle evidenze scientifiche e le diverse culture della guarigione. In: Una riflessione multidisciplinare sul fenomeno "terapie non convenzionali". A cura di R. Raschetti, G. Bignami. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (4): 483-488.

Registro italiano per l'infezione da HIV in pediatria. (1999). Trattamento antiretrovirale in bambini con infezione da HIV-1: consensus del registro italiano per l'infezione da HIV in pediatria. *Rivista italiana di pediatria*, **25**: 225-234.

Rezza G., Napoli P.A., Martucci P. (1999). HIV ed AIDS: origine ed evoluzione di un'epidemia. In: *HIV e counselling. Manuale per operatori*. A cura di E. Bravi, G. Serpelloni. Verona, Edizioni "La Grafica". p. 41-49.

Risultati della sperimentazione del Multitratamento Di Bella (MDB). Studio osservazionale. (1999). A cura di Gruppo di studio italiano per la sperimentazione del multitratamento Di Bella. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN* 99/12). 65 p.

Romagnoli G., Poloni F., Flego M., Moretti F., Di Modugno F., Chersi A., Falasca G., Signoretti C., Castagna M., Cianfriglia M. (1999). Epitope mapping of the monoclonal antibody MM12.10 to external MDR1 P-glycoprotein domain by synthetic peptide scanning and phage display technologies. *Biological chemistry*, **380** (5): 553-559.

Rossi P., Urbani C., Donelli G., Pozio E. (1999). Resolution of microsporidial sinusitis and keratoconjunctivitis by itraconazole treatment. *American journal of ophthalmology*, **127** (2): 210-212.

Rubini S., Cardeti G., Amiti S., Manna G., Onorati R., Morabito S., Caprioli A. (1999). Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in sheep milk. *Veterinary record*, **144**: 56-?

Ruggeri F.M., Declich S. (1999). Rotavirus infection among children with diarrhoea in Italy. *Acta paediatrica. Supplement*, **426**: 66-71.

Sala A., Saitta B., De Luca P., Cervellera M.N., Casella I., Lewis R.E., Watson R.J., Peschle C. (1999). B-MYB transactivates its own promoter through SP1-binding sites. *Oncogene (Basingstoke)*, **18**: 1333-1339.

Salmaso S., Tozzi A.E., Ciofi degli Atti M.L., Italian pertussis trial. (1999). Observer bias in acellular pertussis vaccine trials (Letter to the Editor). *Pediatrics (Ed. italiana)*, **104** (4): 997.

Salmaso S. (1999). Il razionale dei programmi di vaccinazione. In: *Convegno "Sanità pubblica: sorveglianza e prevenzione delle malattie infettive"*. Ancona, 19 novembre 1999. Ancona, Regione Marche Giunta Regionale Servizio Sanità. p. 40-50.

Salmaso S. (1999). Long-term safety and efficacy evaluations of acellular vaccines. In: *Recent developments and future directions in paediatric vaccination. Highlights from the meeting "Caring for children in the 21. century"*. Athens, October 22-23, 1998. *Inpharma weekly*, (Suppl.1): 21-23.

Salmaso S. (1999). Aspetti epidemiologici delle vaccinazioni in Italia. In: *Atti del 16. International meeting "Bambino: progetto salute 99. Neonatologia e pediatria alla fine del XX secolo. Conquiste e prospettive"*. Ancona, 20-22 maggio 1999. A cura di G.M. Caramia. p. 142-146.

Salmaso S. (1999). Rare diseases deserve attention. *Euro surveillance*, **4** (1): 1.

Salmaso S. (1999). Evaluation of efficacy of acellular pertussis vaccines: the Italian experience. In: *Actualizacion en vacunas*. J. R. De Juanes Pardo (Ed.). Madrid, Marco Grafico. p. 45-47.

Salvatore C., Bigioni M., Iafate E.M., Cianfriglia M., Manzini S. (1999). FCE 24517-resistant MCF-7 human breast cancer cell line: selection and characterization. *Anti-cancer drugs*, **10**: 663-669.

Salvini P., Di Lorenzo M., Serio A., Lo Noce C., Giampaoli S. (1999). *Rilievi statistici sull'attività di un pronto soccorso cardiologico ospedaliero: aspetti epidemiologici, clinici e organizzativi*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/33). 38 p.

Sanchez M., Alfani E., Visconti G., Passarelli A.M., Migliaccio A.R., Migliaccio G. (1999). Thymus-independent T cell differentiation *in vitro*. In: *Molecular biology of hematopoiesis 6*. N.G. Abraham (Ed.). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers. p. 51-57.

Sargentini A., Mattucci D.A. (1999). I trapianti in Italia. Atti del 25. Congresso nazionale della Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO). Bologna, 19-21 settembre 1999. In: *I trapianti in Italia alle soglie del 2000*. A cura di A. Faenza. Bologna, Conti Ediservices. Vol. 1. (p.2) p.

Saulle E., Di Pasquale S., Tartaglia M. (1999). Rapid communication: Nucleotide sequence of chamois, alpine ibex and red deer tRNALys and ATPase8 mitochondrial genes. *Journal of animal science*, **77**: 3398-3399.

Scuderi G. (1999). Epidemiology of Salmonella enterica serovar enteritidis infections in Italy. In: *Salmonella enterica serovar enteritidis in humans and animals. Epidemiology, pathogenesis, and control*. A.M. Saaed, R.K. Gast, M.E. Potter, P.G. Wall (Eds). Iowa State University Press/Ames. p. 111-116.

Serraino D., Carrieri P., Pradier C., Bidoli E., Dorrucchi M., Ghetti E., Schiesari A., Zucconi R., Pezzotti P., Dellamonica P., Franceschi S., Rezza G. (1999). Risk of invasive

cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection. *International journal of cancer*, **82**: 334-337.

Serraino D., Pezzotti P., Fratino L., Zagone V., Franceschi S. (1999). Re: chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *Journal of the national cancer institute*, **91** (12): 1080.

Simposio. Aspetti microbiologici ed epidemiologici delle infezioni causate da Corynebacterium diphtheriae e da altri corinebatteri. Riassunti. (1999). A cura di C. von Hunolstein. Roma, 14 maggio 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*ISTISAN Congressi* 60). 25 p.

Soggiu M.E., Magnani T., Marsili G., Prandi L., Sellitri C., Viviano G. (1999). Assessing risk of atmospheric pollution in industrial areas: a case study in Mantova. 4. International congress. Rome, September 19-24, 1999. In: *Energy, environment and technological innovation*. Roma, Esagrafica. Vol. 2. p. 1079-1084.

Spizzichino L., Zaccarelli M., Rezza G., Venezia S., Gattari P. (1999). Infezione da HIV tra soggetti stranieri: analisi di dati trasversali e longitudinali di un centro di riferimento di Roma. *AIDS care (Ed. italiana)*, **2** (1): 46-55.

State of the art and new scientific hypotheses on the phenomenon of mucilages in the Adriatic Sea. (1999). A cura di E. Funari, F. Azam, S. Fonda Umani, R. Pagnotta. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (3): 353-426.

Suligo B., Galli C., Ciuta S., Decker R., Study group for HTLV and STDs. (1999). Low seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II in patients with a sexually transmitted disease. *European journal of epidemiology*, **15**: 225-229.

Suligo B., Giuliani M., Galai N., Balducci M., STD surveillance working group. (1999). HIV incidence among repeat HIV testers with sexually transmitted diseases in Italy. *AIDS (London)*, **13**: 845-850.

Taggi F. (1999). La prevenzione degli incidenti stradali: considerazioni su possibili strategie nel breve, medio e lungo termine. In: *55. Conferenza del traffico e della circolazione "Mobilità e sicurezza 2000. L'ingorgo di fine millennio"*. Riva del Garda, 27-30 ottobre 1999. Milano, Automobile Club d'Italia. p. 241-255.

Taggi F. (1999). L'approccio multi-rischio (AMR) e le sue rappresentazioni elementari: alcune considerazioni generali per applicazioni alla sicurezza stradale. In: *55. Conferenza del traffico e della circolazione "Mobilità e sicurezza 2000. L'ingorgo di fine millennio"*. Riva del Garda, 27-30 ottobre 1999. Milano, Automobile Club d'Italia. p. 226-230.

Tatarelli R., Mancinelli I., Comparelli A., Polidori G., Taggi F. (1999). Suicide among the elderly in Italy: a descriptive epidemiological study (1969 to 1994). *Comprehensive psychiatry*, **40** (4): 253-260.

Tatarelli R., Mancinelli I., Taggi F., Polidori G. (1999). Prison suicides in Italy in 1996-1997 (Letter to the Editor). *European psychiatry*, **14**: 109-110.

Tatarelli R., Mancinelli I., Taggi F., Polidori G. (1999). Suicide in Italian prisons in 1996 and 1997: a descriptive epidemiological study. *International journal of offender therapy and comparative criminology*, **43** (4): 438-447.

Theilade M.D., Gram G.J., Jensen P.B., Cianfriglia M., Rorth M., Stig Hansen J.E. (1999). Multidrug resistance and retroviral transduction potential in human small cell

lung cancer cell lines. *APMIS. Acta pathologica, microbiologica et immunologica scandinavica*, **107**: 851-858.

Tollis M., Di Pasquale I.R., Falcone E., Vignolo E. (1999). Balancing safety and immunogenicity when formulating adjuvanted veterinary vaccines. Note I. *Developments in biological standardization*, **101**: 310-?.

Tozzi A.E. (1999). Implications of, and experience with, the combined DTPa-IPV/Hib and DTPa-HepB vaccines. In: Recent developments and future directions in paediatric vaccination. Highlights from the meeting "Caring for children in the 21. century". Athens, October 22-23, 1998. *Inpharma weekly*, (Suppl.1): 28-29.

Tozzi A.E. (1999). Varicella: trattamento farmacologico o vaccinazione?. *Rivista italiana di pediatria*, **25** (2): 248-249.

Traversa G., Maggini M., Menniti Ippolito F., Bruzzi P., Chiarotti F., Greco D., Spila Alegiani S., Raschetti R., Benagiano G., for the Italian study group for the Di Bella Multitherapy trials. (1999). The unconventional Di Bella cancer treatment. A reflection on the Italian experience. *Cancer*, **86** (10): 1903-1911.

Traversa G., Magrini N. (1999). Benefit/risk ratio of analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents: a review of epidemiologic evidence. In: *Benefit risk ratio: a handbook for the rational use of potentially hazardous drugs*. H.C. Korting, M. Schafer-Korting (Eds). Berlin, CRC Press. p. 209-224.

Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M., Tolonen H., Ruokokoski E., Amouyel P., WHO MONICA project. (1999). Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet (British ed.)*, **353**: 1547-1557.

Una riflessione multidisciplinare sul fenomeno "terapie non convenzionali". (1999). A cura di R. Raschetti, G. Bignami. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **35** (4): 477-550.

Valvo L. (1999). *Ubidecarenone. Discussion document on the comments from National Authorities and manufactures*. Strasbourg, European Pharmacopoeia Commission. (Doc. PA/PH/Exp. 10 B/T (99) 155).

Valvo L. (1999). *Ubidecarenone monograph doc*. Strasbourg, European Pharmacopoeia Commission. (PA/PH/Exp. 10 B/T (99) 19 ANP).

Vanacore N., Spila Alegiani S., Raschetti R., Meco G. (1999). (Reply to) Mortality cancer risk in parkinsonian patients: A population based-study by J.E. Riggs (Letter to the Editor). *Neurology*, **53**: 1158-1159.

Vanacore N., Spila Alegiani S., Raschetti R., Meco G. (1999). Mortality cancer risk in parkinsonian patients: A population-based study. *Neurology*, **52**: 395-398.

Vannucchi A.M., Linari S., Migliaccio A.R. (1999). Expression of distal Gata1 transcripts in erythroid cells. In: *Molecular biology of hematopoiesis 6*. N.G. Abraham (Ed.). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers. p. 249-255.

Vella S., Florida M. (1999). Antiviral therapy. In: *Infectious diseases*. D. Armstrong, J. Cohen (Eds). London, Mosby. p. 26.1-26.9.

Veschetti E., Ferrari C., Minelli L., Ottaviani M., Giammanco S., Valenza M., Giammanco G., Pignato S. (1999). Monitoraggio della qualità delle acque sotterranee del monte Etna. Risultati preliminari. *Acqua aria*, **5**: 77-86.

Viora M., Giordani L., Giacomini E., Quaranta M.G. (1999). Immunomodulating effects of antiretroviral drugs. In: *Recent research developments in antimicrobial agents and chemotherapy*. Trivandrum, Research Signpost. Vol. 3. p. 133-151.

Vitale A., Alleva E. (1999). Dalla biologia all'etica?. In: *Dalla biologia all'etica e viceversa*. A cura di M. Cini. Napoli, CUEN. p. 119-132.

Vollono C., Bastone A., Latella R., Lauria L. (1999). Risk message versus risk communication process regarding risk communication on chemical industrial hazards. In: *Proceedings of the 9. Annual conference "Risk analysis: facing the new millennium"*. Rotterdam, October 10-13, 1999. L.H.J. Goossens. Delft, Delft University Press. p. 360-364.

Vollono C., Bastone A., Latella R., Mossini E. (1999). An Italian experience of risk communication regarding major industrial hazards: a case study in Mantova. 4. International congress. Rome, September 19-24, 1999. In: *Energy, environment and technological innovation*. Roma, Esagrafica. Vol. 2. p. 1091-1095.

Vollono C. (1999). Critical considerations on the information model adopted in Italy for risk communication of major industrial hazards. Proceedings of the Society for risk analysis-Europe 8. Conference. Paris, October 11-14, 1999. In: *Risk analysis opening the process*. P. Hubert, C. Mays (Eds). Fontenay-aux-Roses, Institut de Protection et de Surete Nucleaire. p. 761-768.

Workshop: La ricerca in salute mentale: risultati, implicazioni e ricadute / Research in mental health: results and implications. (1999). Roma, 27-28 gennaio 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*ISTISAN Congressi* 59). p. 118.

Wu Z., Nagano I., Pozio E., Takahashi Y. (1999). Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) for the identification of *Trichinella* isolates. *Parasitology*, **118**: 211-218.

Zeuner A., Eramo A., Peschle C., De Maria R. (1999). Caspase activation without death. *Cell death and differentiation*, **6**: 1075-1080.

PROSPETTIVE FUTURE

L'attività scientifica dell'Istituto deve essere inquadrata nel Programma nazionale per la ricerca (PNR) di durata triennale, annualmente aggiornato in conformità agli indirizzi determinati dal Governo nel documento di programmazione economica e finanziaria (DPEF) ai sensi dell'art. 1, commi 1 e 2 del DLvo 5 giugno 1998, n. 204.

Con riferimento all'attività di ricerca per il triennio 2001-2003, l'Istituto ha elaborato proposte coerenti con le linee guida approvate dal CIPE e trasmesse al Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica.

Si dà di seguito l'elenco delle proposte di programmi di ricerca dei singoli laboratori.

Laboratorio di alimenti

Progetto: Sicurezza alimentare

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma

- Azioni, con effetti nel breve e medio periodo, mirate al recupero di efficienza e di efficacia degli strumenti di intervento attualmente in essere.
- Azioni di natura trasversale mirate prevalentemente alla valutazione e monitoraggio degli interventi ed alla internazionalizzazione del Sistema scientifico e tecnologico.

Motivazioni ed obiettivi del programma. - La sicurezza d'uso dei prodotti alimentari sta diventando sempre più spesso l'obiettivo centrale della politica sanitaria. Infatti, l'aumento delle segnalazioni di contaminanti pericolosi nuovi negli alimenti e di malattie alimentari da essi trasmesse hanno sottolineato l'inderogabilità di modificare il sistema di controllo attualmente in uso con uno più efficace.

A questo scopo, poiché la produzione degli alimenti è un evento dinamico, diventa necessario acquisire nuovi dati con cui valutare i pericoli chimici e microbiologici, specialmente quelli emergenti, che possono essere associati ad un particolare alimento e stimare la probabilità che possano insorgere conseguenze negative per l'uomo dal suo consumo (analisi quantitativa del rischio).

Allo stato attuale, le informazioni sui pericoli alimentari di cui dispone la rete delle strutture deputate alla vigilanza sono incomplete sia in riferimento alla tipologia di prodotti sia in relazione a tutti i possibili pericoli associati al particolare tipo di prodotto. Al concetto di sicurezza alimentare è stato recentemente associato anche quello di sicurezza nutrizionale intesa come assunzione di una dieta atta a garantire lo stato di salute dell'uomo. Vari fattori sono sotto esame in quanto sembrano proteggere dall'insorgenza di varie malattie. Particolare attenzione viene rivolta a quelle sostanze che intervengono nei sistemi ossido riduttivi dell'organismo e modulano lo stato redox delle cellule influenzando in senso positivo o negativo sullo stato di salute.

Scopi del programma sono pertanto: la valutazione del grado di contaminazione degli alimenti presenti sul mercato nazionale per definire il livello di esposizione della popolazione; la definizione di metodi alternativi a quelli tradizionali per la ricerca e quantificazione di contaminanti negli alimenti; la valutazione delle diete per il loro effetto antiossidante sull'organismo.

Tempi di esecuzione del programma. - Si prevede che il programma possa articolarsi in una prima fase di raccolta dei dati della durata di un anno e in una seconda fase di elaborazione dei risultati, tenendo conto dei dati sulle assunzioni dei vari tipi di alimenti nelle varie fasce di popolazione, che si prevede possa durare 2 anni.

Risultati di ricerche in corso. - I risultati hanno consentito di concorrere alla elaborazione di norme e di raccomandazioni a livello nazionale ed europeo.

Costo del programma. - Si prevede che il costo complessivo del programma al quale afferiscono tutti i reparti del laboratorio possa essere di 3 000 000 000 di lire in parte destinate all'acquisto di strumentazione e in parte a collaboratori esterni.

Quantità e qualità del personale. - Oltre all'attuale organico del laboratorio (3 dirigenti, 11 primi ricercatori, 7 ricercatori) è necessario procedere alla assunzione di un dirigente di ricerca, un primo ricercatore e 5 ricercatori.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - Il programma si ripromette di fornire gli elementi per concorrere alla attivazione della costituenda Agenzia europea sulla sicurezza alimentare.

Laboratorio di batteriologia e micologia medica

Progetto: Nuove strategie preventive e immunoterapeutiche nella lotta alle infezioni

Razionale ed obiettivi generali del programma. - Le emergenze e riemergenze delle malattie infettive, i fenomeni legati alla loro globalizzazione, le sempre maggiori difficoltà di controllo attraverso i pochi vaccini disponibili e la diffusione dell'antibiotico-resistenza impongono l'adozione di nuove strategie nella lotta alle malattie infettive attraverso la generazione di nuovi tool sperimentali e clinici. Fra essi lo sfruttamento dell'ormai completo sequenziamento genico dei principali patogeni batterici e fungini, nonché le sempre più fini conoscenze sull'induzione e regolazione delle risposte immunitarie inducono a proporre, quale nuova strategia di controllo, la generazione di vaccini genici a scopo sia preventivo che terapeutico e di anticorpi antiidiotipo mimanti tossine capaci di uccidere in natura un ampio spettro di microorganismi. Risultati preliminari inducono a ritenere che entrambi gli approcci possono essere utilmente perseguiti per malattie quali le meningiti batteriche, la tubercolosi e le infezioni opportunistiche, soprattutto da funghi patogeni.

In particolare è ormai acquisito che attraverso le tecniche di microarrays e proteomics è possibile analizzare in breve tempo i principali geni e relative proteine immunodominanti ed è altresì chiaro che è possibile introdurre in batteri innocui commensali i geni che codificano per anticorpi antiidiotipo microbici.

Si propone perciò un approfondimento ed estensione di questi studi iniziali assai promettenti per verificare in modelli di infezione sperimentali sia mucosali che sistemici l'utilizzazione completa degli approcci suesposti. I principali target sono la meningite meningococcica tipo B, la tubercolosi e la candidosi.

Tempi di esecuzione del programma. - Il programma coinvolgerebbe le varie unità di laboratorio insieme a numerosi collaboratori esterni nello specifico settore anche a livello industriale (Chiron Biocine Siena).

I tempi di realizzazione, intendendo per questi la produzione della generazione di vaccini e anticorpi terapeutici, vanno dai 4 ai 6 anni.

Costo del programma. - Si ritiene che la spesa complessiva, per l'intero periodo, fra spese indirette e fonti di finanziamento, già in parte disponibili, possa essere di 5-7 miliardi.

In proposito è stata già prevista sui fondi interni di laboratorio sul progetto AIDS 1% un investimento di circa 600 milioni per il 2001.

Quantità e qualità del personale. - 10 ricercatori (7 di essi già disponibili + 3 a contratto) + 12 collaboratori tecnici (8 disponibili + 4 nuovi contratti).

Laboratorio di biologia cellulare

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - Studio dei meccanismi del differenziamento sessuale in plasmodio, possibili bersagli per azioni volte ad interrompere la trasmissione del parassita malarico. Induzione di mutazioni stabili in *Anopheles* e *Aedes* sui geni che controllano la maturazione dell'uovo. Tecnologie informatiche per l'analisi delle biosequenze coinvolte.

Identificazione e valutazione del significato clinico di parametri di spettroscopia ed imaging NMR come indicatori di diagnosi e prognosi in patologie tumorali e degenerative, in relazione a: 1) alterazioni morfologico-funzionali e biochimiche della lesione durante la progressione della patologia; 2) monitoraggio precoce non invasivo della risposta della lesione a schemi terapeutici innovativi, al fine di definire strategie d'intervento mirato e management personalizzato del paziente.

Studio delle interazioni intramolecolari e del ruolo del complesso multiproteico del distroglicano negli eventi cellulari responsabili dell'adesione cellula nervosa-matrice extracellulare e dei processi attivati in alcune patologie neurodegenerative. Studio dei meccanismi di signalling e di tossicità dei radicali liberi, e del ruolo svolto dagli antiossidanti.

Studio della plasticità delle cellule staminali emopoietiche adulte coltivate con cellule embrionali murine od utilizzate in xenotrapianti fetali (in feti ovini). Sviluppo di peptidi in grado di bloccare la diffusione nei tessuti polmonari, in un modello murino del paramixovirus pneumotropico Sendai, utile per l'analisi di protocolli terapeutici contro le polmoniti virali.

Tempi di esecuzione del programma. - 3-5 anni.

Costo del programma. - Non valutabile per assenza di contabilità analitica (centri di costo).

Le fonti di finanziamento sono il bilancio dell'Istituto, i fondi destinati alla ricerca dal Servizio sanitario nazionale e da programmi dell'Unione europea.

Investimenti promossi e/o promuovibili. - A questa domanda si potrà rispondere dopo la riforma da amministrazione dello Stato ad Ente pubblico.

Quantità e qualità del personale. - I gruppi di ricerca afferenti al laboratorio sono costituiti da 8 dirigenti di ricerca, 7 primi ricercatori, 8 ricercatori, 8 collaboratori tecnici, 7 operatori tecnici, 4 laureati a contratto, 3 tecnici a contratto, 2 dipendenti da altre amministrazioni, 2 tirocinanti e 6 laureandi. Per i prossimi 5 anni non vi sarà turnover. Le assunzioni previste nel prossimo triennio sono 1 primo ricercatore, 4 ricercatori, 6 collaboratori tecnici.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - In considerazione della qualità e della quantità delle pubblicazioni scientifiche prodotte negli ultimi anni dai gruppi di ricerca del laboratorio, è dato prevedere che, laddove opportunamente integrati con le figure professionali di cui si prevede l'assunzione, i gruppi possano affrontare il programma con la necessaria efficienza ed efficacia.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - J.L. Williams, Walter Reed Hospital, Washington USA; M.O. Leach, Royal Masden Hospital, Sutton, London, UK; Hadassa Degani, Weizman Institute, Rehovot, Israel; G. Stamatoyannopoulos, Department of Genetics, University of Washington, Seattle, USA; P. Rubinstein, Laboratory of Immunophenotyping, New York Blood Center, New York, USA.

Laboratorio di chimica del farmaco

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - L'attività di ricerca oggetto del presente programma sarà indirizzata a:

- studi di carattere chimico-analitico mirati alla definizione della qualità e sicurezza d'uso di medicinali e cosmetici con particolare riferimento alla purezza di enantiomerica di principi attivi, alla idoneità di forme farmaceutiche non convenzionali, agli effetti della sterilizzazione mediante irraggiamento gamma ed alla identificazione di sostanze illecite in prodotti cosmetici;
- studi mediante metodiche di chimica teorica e computazionale e tecniche spettroscopiche dell'influenza di parametri molecolari sui meccanismi di interazione farmaco-sito attivo;
- sintesi di nuovi principi attivi potenzialmente efficaci nelle memopatologie degenerative come il morbo di Alzheimer;

- isolamento e caratterizzazione di principi attivi ottenuti da piante africane tradizionalmente usate nel trattamento della malaria e dei tumori.

Tempi di esecuzione del programma. - Si prevede un tempo di esecuzione del programma pari a 3 anni.

Risultati già ottenuti dalle ricerche in corso; risultati attesi dalle ricerche previste. - I risultati ottenuti nell'ambito dell'attività di ricerca afferente al programma in oggetto possono essere così riassunti:

- separazione mediante tecniche di cromatografia liquida ed alta pressione degli enantiomeri dell'isomoltano, composto ad attività b-bloccante, e dell'enciprazina, un ansiolitico non benzodiazepinico;
- studio degli effetti dell'irraggiamento gamma applicato a preparazioni iniettabili a base di una associazione di amoxicillina e acido clavulanico;
- sviluppo di metodi analitici ad elevata sensibilità per la determinazione del mercurio nei farmaci e del glutatione in preparazioni iniettabili;
- determinazione mediante elettroforesi capillare e cromatografia liquida per lo studio della stabilità di soluzioni parenterali di ceftadizina;
- elaborazione di metodiche analitiche per valutare la presenza di sostanze conservanti quali la fenoltaleina in prodotti cosmetici;
- caratterizzazione mediante metodi della chimica computazionale delle proprietà conformazionali di derivati 1-4 diidropiridindicarbossilici che, per la loro azione inibitrice del canale del calcio, vengono usati nella terapia di affezioni cardiovascolari;
- preparazione e caratterizzazione chimico-fisica mediante tecniche spettroscopiche e termocalorimetriche delle tre forme polimorfe del propranololo cloridrato;
- isolamento di due nuovi alcaloidi dalla *Strychnos myrtoides* pianta del Madagascar che ripristina l'attività antimalarica della cloroquina su ceppi di Plasmodium cloroquina-resistenti.

Risultati attesi. - Acquisizione di informazioni che consentano di intraprendere azioni mirate alla realizzazione di obiettivi correlati alla sicurezza d'uso di farmaci e di cosmetici.

Costo del programma. - 2 miliardi. Il finanziamento proviene da fondi intramurali e dal SSN (fondi 1%).

Quantità e qualità del personale. - Personale attualmente coinvolto nel Laboratorio di chimica del farmaco: 19 elementi per la carriera direttiva, 14 collaboratori tecnici, 12 operatori tecnici. Assunzioni previste: 3 ricercatori e 2 collaboratori tecnici.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - Si ritiene che il personale interessato possa affrontare con efficacia il programma di ricerca in oggetto, tenuto conto dell'esperienza maturata, dei risultati già conseguiti e anche in considerazione delle assunzioni previste.

Laboratorio di ematologia ed oncologia

Progetto: Bioterapie innovative basate sull'impiego di cellule staminali

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - L'attività scientifica del Laboratorio di ematologia ed oncologia si svilupperà in continuità alle tematiche già affrontate in passato, con particolare riferimento agli studi sulla cellula staminale ematopoietica umana.

L'isolamento della cellula staminale ematopoietica, realizzato da questo laboratorio grazie alla identificazione di uno specifico marcatore di membrana, ha aperto delle straordinarie prospettive per applicazioni biotecnologiche e terapeutiche rivoluzionarie, non limitate al settore ematologico. Infatti, i risultati ottenuti con popolazioni staminali di altri tessuti, in particolare di tessuti mesenchimali e del tessuto nervoso centrale, hanno dimostrato che è spesso realizzabile sul piano funzionale una interconversione fra cellule staminali di tessuti diversi.

Questa diffusa plasticità rende le cellule staminali ematopoietiche molto versatili e facili da purificare, un potenziale strumento estremamente importante per il loro utilizzo in vari tipi di trapianti e per l'allestimento di nuove terapie delle malattie degenerative. Inoltre questo laboratorio vanta una particolare esperienza per quanto concerne i meccanismi che regolano la sopravvivenza e la morte cellulare e che sono alterati nelle patologie da accumulo (come le neoplasie) e da accelerata distruzione cellulare (come le malattie degenerative). Sulla base di queste osservazioni scientifiche, la ricerca sarà pertanto finalizzata a:

- caratterizzazione, modulazione funzionale ed espansione delle cellule staminali *in vitro*.
- sviluppo di metodologie al fine di produrre cellule del sangue ad uso trasfusionale.
- messa a punto di metodi e potenziamento di protocolli da utilizzare nella terapia genica mediante cellule staminali purificate in malattie ematologiche ed immunologiche ereditarie ed acquisite.
- studio di nuove metodologie per il trapianto di cellule staminali nelle malattie oncologiche, degenerative e nell'AIDS.
- studio di cellule staminali di altri tessuti, interconversione funzionale di cellule staminali ematopoietiche e di tessuti diversi a fini terapeutici, in particolare per la produzione di tessuti *in vitro* ed *in vivo*.
- studio dei meccanismi apoptotici nelle malattie tumorali o da eccessiva distruzione cellulare.

Tempi di esecuzione del programma. - Il programma di ricerca si pone numerosi obiettivi e richiederà perciò uno sviluppo poliennale. Tuttavia, poiché la sua realizzazione avverrà per fasi successive, si può prevedere di raggiungere risultati significativi già nel triennio 2001-2003.

Risultati già ottenuti dai programmi in corso; risultati attesi dalle ricerche previste. - Il programma di ricerca proposto è un avanzamento degli studi fino ad ora condotti nel laboratorio che hanno portato recentemente all'isolamento della cellula staminale.

Negli ultimi anni molti ed importanti studi hanno riguardato la cellula staminale ematopoietica, dotata di capacità autoreplicativa pressoché illimitata e di potenziale differenziativo eritroide-mieloide e linfoide. Dalle cellule staminali prendono origine infatti i progenitori indifferenziati che vengono commissionati verso una o più linee ematopoietiche, perdendo la loro capacità auto replicativa. I progenitori a loro volta generano i precursori differenziati ed infine le cellule terminali del sangue circolante.

La difficoltà di isolare la cellula staminale pluripotente era dovuta alla sua rarità e alla mancanza di un marcatore specifico che la distinguesse dai progenitori, che esprimono il marcatore di membrana CD34. Il marcatore della cellula staminale è stato identificato nel recettore KDR. Le cellule KDR+ CD34+ isolate da midollo osseo, sangue periferico o sangue di cordone ombelicale, costituiscono una popolazione altamente purificata, che risponde ai saggi della attività staminale ripopolante effettuati sia *in vitro* che *in vivo*. In parallelo sono stati identificati dei meccanismi chiave che regolano l'espansione, la sopravvivenza e la differenziazione delle cellule eritroidi e megacariocitarie attraverso l'utilizzo delle caspasi, le proteasi che attivano i processi di morte cellulare.

I risultati attesi sono costituiti dall'allestimento delle metodologie indicate negli obiettivi del programma che costituiranno la base per l'impiego clinico delle cellule staminali attraverso protocolli innovativi di terapia genica e trapianti in numerose patologie.

Costo del programma. - Costo diretto del programma per il triennio: 6 miliardi; spese indirette attribuibili: 600 milioni; spese indirette non attribuibili: 400 milioni.

Il finanziamento proviene dai fondi intramurali, dal Servizio sanitario nazionale (fondi 1%) e dalla Associazione italiana per la ricerca sul cancro.

Quantità e qualità del personale. - Il personale coinvolto nel programma è costituito da 17 ricercatori, 11 unità di personale tecnico. Partecipano, inoltre, al programma ricercatori e tecnici con incarico di ricerca a tempo determinato. Con il piano assunzioni già definito, il personale sarà incrementato di 5 ricercatori e 6 tecnici, con i quali si potrà raggiungere la massa critica necessaria allo svolgimento del programma.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - In considerazione della qualità dei risultati già conseguiti, si ritiene che il programma possa raggiungere i risultati attesi nei tempi previsti.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - Collaborazioni internazionali con Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA e University of Nevada, Reno, USA.

Laboratorio di epidemiologia e biostatistica

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - L'attività di ricerca del laboratorio si sviluppa secondo linee riconducibili alle seguenti tematiche

principali: epidemiologia della salute riproduttiva, degli incidenti stradali e domestici, della salute mentale, dell'epatite virale acuta, della cataratta senile, delle emopatie maligne, epidemiologia genetica, stato di salute della popolazione, epidemiologia dell'anziano, delle malattie ischemiche del cuore, della demenza e non autosufficienza, dell'infertilità maschile, dei determinanti di salute (fumo, alcool, attività fisica, ecc.), dei fattori di rischio e dei comportamenti a rischio, epidemiologia dell'AIDS, dei tumori, della storia naturale dell'infezione da HIV, delle malattie prevenibili da vaccinazione, delle infezioni invasive, delle malattie infettive e della tubercolosi, dell'antibiotico-resistenza, delle infezioni associate alle somministrazioni di sangue, dell'emofilia, della farmacoepidemiologia.

Nuove azioni, riconducibili alle tipologie delle azioni strategiche del PNR, saranno promosse e vengono di seguito elencate:

Azioni di tipo 1: azioni di natura strutturale

Registro nazionale gemelli. Una grande opportunità per lo studio del ruolo dell'informazione genetica nello sviluppo di salute o malattia: da un archivio esistente delle circa 750 mila coppie di gemelli italiani è possibile definire sottoinsiemi orientati a specifici obiettivi scientifici, raggiungerne i componenti ed approfondire le ipotesi dello studio con specifiche indagini epidemiologiche e biologico-cliniche. Il Registro nazionale gemelli disponibile su rete Internet diventa una importante risorsa per i ricercatori impegnati in molti settori della salute umana.

Banca biologica di epidemiologia genetica. L'evoluzione rapida della diagnostica umana ha una velocità superiore a quella consentita nella gran parte di studi epidemiologici di lungo respiro. La costruzione di una banca nazionale di lunga ed efficace durata di materiali biologici derivati da studi e sorveglianze renderebbe possibile l'applicazione di nuove metodologie diagnostiche a coorti e gruppi di popolazioni di cui si conoscano le adeguate informazioni epidemiologiche. L'accesso alla banca biologica, secondo specifiche regole, diverrebbe una importante risorsa per l'intera comunità scientifica sulla salute umana.

Coorti di popolazione di lungo termine. Ci si propone di promuovere tre iniziative: osservatorio nazionale sugli anziani, registri cardiovascolari, registri tumori. Si tratta di grandi coorti di popolazione, la prima su soggetti sani non selezionati, la seconda e la terza su pazienti con specifiche diagnosi: il follow-up di queste popolazioni ha permesso e permetterà sempre di più lo sviluppo di grandi conoscenze scientifiche di evidente ricaduta sulla salute sia in termini preventivi che diagnostico-terapeutici.

Costruire network permanenti. Network sui trial vaccinali, rete di centri per la valutazione di terapie non-convenzionali, network sulla storia naturale e sul trend delle malattie rare. Sono reti multicentriche nazionali, già approntate, che includono tutti i punti significativi di eccellenza nei rispettivi settori ed aderiscono a protocolli di ricerca specifici: una realtà attuale ed uno straordinario strumento di sviluppo di attività di ricerca applicata multicentrica.

Azioni di tipo 2: azioni con effetti nel breve e medio periodo

Demenze e Alzheimer. Studi su fattori di rischio favorevoli lo sviluppo delle demenze. Studi sulla prevalenza e sulla storia naturale dell'Alzheimer. Studi di farmacoepidemiologia sul trattamento dell'Alzheimer.

Resistenza ai farmaci antinfettivi ed impatto clinico sull'uomo. Uno studio multicentrico in una rete che coinvolge laboratori di diagnostica microbiologici e centri clinici con l'originale obiettivo di unire alle conoscenze microbiologiche di antibioticoresistenza la valutazione di impatto sull'uomo di questo fenomeno.

Infezioni dell'albero respiratorio. Studi sull'eziologia batterica virale e parassitaria e studi di valutazione della prevenzione vaccinale e della terapia antimicrobica.

AIDS. Studi clinici osservazionali sulle terapie antiretrovirali. Studi clinici su vaccini anti-HIV, sia nel modello animale che su popolazione umana (fasi I e II).

Infezioni e tumori. Studi di popolazione su HHV-8 e sarcoma di Kaposi. Studi di popolazione su HPV e carcinoma della cervice uterina.

Azioni di tipo 3: azioni di natura trasversale mirate prevalentemente alla valutazione e monitoraggio

Registro nazionale della ricerca sanitaria. Studi di valutazione dell'efficacia di campo dei modelli di controllo delle infezioni acquisite in ospedale.

Monitoraggio della salute umana. Modelli predittivi dei trend di salute umana. Burden of disease assessment models. La salute delle donne. Studi di modelli di strategie intersettoriali per la programmazione di interventi di promozione della salute.

Incidenti e violenza. Efficacia dei modelli di prevenzione

Qualità dei servizi sanitari. - Studi sulla varianza dell'offerta di servizi. Studi di verifica di linee guida basate sull'evidenza.

Salute mentale. Studi di intervento sulla promozione della salute mentale inclusivi di modelli di problem solving, abilità di comunicazione, definizioni di obiettivi.

Tempi di esecuzione del programma. - Il programma si riferisce al triennio 2001-2003. E' previsto che ciascuna delle azioni di tipo 2 e 3 siano precedute da una fase di studio che ne valuti l'efficacia e l'efficienza e, se necessario, da studi pilota.

Risultati già ottenuti dalle ricerche in corso. - Le ricerche in atto hanno prodotto rilevanti risultati scientifici come attestato da 87 pubblicazioni internazionali, 53 pubblicazioni nazionali, 38 monografie prodotte nel 1999. I risultati sono riportati nelle relazioni annuali.

Una caratteristica dei nuovi progetti di ricerca del laboratorio è stata la convergenza di risorse da fonti diverse sullo stesso progetto: il Progetto anziani con la coorte ILSA, finanziato quale progetto 1% ISS 1998 è stato affiancato da un analogo finanziamento regionale (Toscana) sullo stesso 1%, ma anche da un progetto strategico CNR. Analogamente il progetto Cuore gode di un finanziamento 1% finalizzato, la rete di sorveglianza degli osservatori epidemiologici cardiovascolari è stata sostenuta da un finanziamento 1% regionale; anche per questo settore è in partenza un progetto CNR strategico con obiettivi coordinati.

L'epidemiologia genetica finalmente decolla nel laboratorio: il registro nazionale gemelli è stato approntato e offre uno straordinario strumento per lo studio del ruolo del potenziale genetico nello sviluppo di patologie.

L'epidemiologia molecolare è una realtà operativa nel laboratorio; dalle epatiti virali alla pertosse, dagli studi sull'AIDS alla salmonella. Markers molecolari sono ormai ampiamente usati per molti dei nostri studi epidemiologici.

Nessuno dei sistemi di sorveglianza, ma anche dei progetti di ricerca si esaurisce intra-moenia per il laboratorio.

Tutti i progetti di ricerca si articolano in reti multicentriche che coinvolgono tutte le regioni italiane e, direttamente, un sostanzioso numero di Aziende sanitarie: il laboratorio ha una presenza sul territorio e nel Servizio sanitario nazionale molto marcata. La realtà universitaria è un partner privilegiato dell'attività di ricerca del laboratorio, non vi è alcun progetto che non veda come essenziale interfaccia una o più unità operative universitarie.

Costo del programma. - Nel 1999 il laboratorio ha avuto i seguenti finanziamenti atti a ricoprire tutte le spese ed i costi.

Finanziamenti da organismi pubblici	£ 1 791 834 249
Finanziamenti da organismi internazionali	£ 1 079 912 315
Finanziamenti da organismi privati	-
Finanziamenti ordinari	£ 6 066 362 317
Totale	£ 8 938 108 881

Lo sviluppo delle iniziative proposte per il PNR comporterebbe l'esigenza di assicurare un budget annuo aggiuntivo alle risorse istituzionali prevedibili di almeno 5 miliardi/anno.

Investimenti promossi e/o promovibili. - L'inserimento di quasi tutte le ricerche del laboratorio in collaborazioni nazionali, europee e dell'Unione europea, della WHO e di altri organismi internazionali rende possibile la attivazione di ulteriori finanziamenti extra-moenia.

Quantità e qualità del personale. - Nel laboratorio operano 187 persone, 73 di ruolo (7 dirigenti di ricerca, 16 primi ricercatori, 6 ricercatori, 23 collaboratori tecnici, 17 operatori tecnici, 4 collaboratori amministrativi) e 114 non di ruolo (98 contrattisti, 2 borsisti, 8 ospiti, 6 unità di personale esterno).

Si prevede che nel triennio possano essere assunte altre 18 unità di personale per la maggior parte ricercatori e collaboratori tecnici.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - "Informazione per l'azione" è da sempre il principio che ispira le ricerche epidemiologiche.

Nel laboratorio ogni proposta di ricerca viene esaminata in termini di potenzialità di ricaduta scientifica, di prevenzione dalle patologie, di promozione della salute tenendo conto degli indicatori di frequenza delle patologie con speciale riguardo alla popolazione italiana.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - La collaborazione internazionale è intensa: nel 1999 sei filoni di ricerca sono stati sviluppati in collaborazione con i National Institutes of Health, Bethesda, USA (AIDS, Pertosse, Tumori, Epatiti, Cuore, Genetica) e sono numerosi i progetti di ricerca europei ed in particolare nell'ambito dei programmi Health Promotion, Health

Monitoring e V programma quadro dell'Unione europea. L'impegno in Africa procede con il progetto in Uganda che si avvicina sempre più alla fase di sperimentazione di preparati vaccinali anti AIDS in collaborazione con i colleghi del Laboratorio di virologia. Il WHO Collaborating Centre on Communicable Diseases Surveillance ha visto aumentare i propri impegni soprattutto nell'area dell'Est europeo e nei Balcani in stretta collaborazione con l'Ufficio europeo della WHO.

Laboratorio di farmacologia

Progetto: Validazione dei modelli sperimentali per la definizione di efficacia e sicurezza dei farmaci

Tipologia, contenuti scientifici ed obiettivi del programma. - Il programma di ricerca riguarda cinque principali tematiche dell'area farmaci che hanno rilevanza sulla ricerca sanitaria.

Neurofarmacologia. L'obiettivo principale è la definizione di possibili target terapeutici specifici per la cura delle malattie neurodegenerative. Il programma riguarda lo studio delle interazioni fra vari neurotrasmettitori in determinate aree cerebrali in modelli sperimentali utilizzati per gli studi sulla patogenesi e sulla terapia di malattie neurologiche invalidanti, quali morbo di Parkinson, corea di Huntington, ischemia cerebrale e malattia di Alzheimer. In futuro è previsto lo studio di vari sottotipi di recettori di alcuni neurotrasmettitori, per definirne il possibile coinvolgimento nei fenomeni di neurodegenerazione e neuroprotezione.

Farmacologia cardiovascolare. L'obiettivo è l'approfondimento delle conoscenze sulle interazioni favorevoli o sfavorevoli fra i trattamenti con farmaci cardiovascolari (β -bloccanti, Ca-antagonisti), e sul rilascio/attività dei fattori locali, anche in relazione al sesso e all'età. Gli studi futuri sulla reattività vascolare da parte di alcuni fattori di origine endoteliale, consentiranno di valutarne il possibile ruolo sull'eziopatogenesi dell'ipertensione (sistemica e polmonare), dell'insufficienza cardiaca e dell'aterosclerosi.

Farmacologia dell'età evolutiva. Gli obiettivi sono: 1) la definizione delle correlazioni tra maturazione recettoriale perinatale e patologie neurologiche funzionali residue, e 2) l'identificazione di parametri critici da studiare nel corso della sperimentazione preclinica e clinica volta alla definizione di efficacia e sicurezza dei farmaci utilizzati in età pediatrica. Sulla base dei risultati fino ad ora ottenuti, verranno messi a punto modelli sperimentali animali per lo studio della maturazione di alcuni parametri critici anche dopo somministrazione di farmaci con particolare attenzione per quelli innovativi. Continuerà il programma di collaborazione con gruppi italiani di ricerca clinica per una verifica, laddove possibile, della capacità predittiva dei modelli preclinici selezionati.

Tossicocinetica. L'obiettivo è identificare i meccanismi alla base delle differenze individuali di natura farmacocinetica nella tipologia di reazioni avverse causate dai farmaci. La caratterizzazione delle isoforme del citocromo P450 e le loro modificazioni dopo somministrazione di farmaci "induttori" in ceppi selezionati di ratti, di ambo i sessi, con differente capacità di metabolizzazione dei farmaci (metabolizzatori lenti e veloci), in microsomi ed epatociti (primari) di ratto ed

uomo ed in cellule ingegnerizzate che esprimono singole isoforme, potranno chiarire le differenze di biodisponibilità orale causate dal diverso contributo, sesso-dipendente, dell'attività di enzimi metabolici intestinali ed epatici.

Basi molecolari dell'efficacia dei farmaci. L'obiettivo del programma è identificare le principali correlate strutturali che determinano l'affinità e l'efficacia dei farmaci $\beta(2)$ -adrenergici. A seguito dell'identificazione di una serie di residui della sequenza che interagiscono con la molecola dell'agonista e fungono da "interruttori" nel cambiamento di conformazione che è alla base del processo di attivazione del recettore, si continuerà a modificare la struttura del recettore per caratterizzarne i domini che sono alla base del meccanismo di trasduzione del segnale. Il risultato atteso è la possibilità di separare le caratteristiche strutturali dei farmaci che inducono agonismo ed attivazione da quelle che determinano desensibilizzazione e internalizzazione del recettore. Tali informazioni sono fondamentali per guidare la sintesi di nuovi farmaci dotati di efficacia terapeutica in patologie umane del sistema adrenergico (asma, insufficienza cardiaca, ecc.).

Tempi di esecuzione del programma. - 3-5 anni.

Costi diretti ed indiretti del programma. - La spesa complessiva prevista per l'intero periodo è dell'ordine di 10 miliardi. I fondi di finanziamento provengono dal bilancio dell'Istituto, dai fondi di ricerca del Servizio sanitario nazionale, dal MURST, e da programmi dell'Unione europea.

Investimenti promossi e/o promuovibili. - Definibili solo dopo la riforma dell'Istituto.

Quantità e qualità del personale. - Disponibili: 5 dirigenti di ricerca, 6 primi ricercatori e 7 ricercatori; 9 collaboratori tecnici, 8 aiutanti tecnici e 1 collaboratore amministrativo; 16 ospiti. Necessità di assunzione per il prossimo triennio: 2 dirigenti di ricerca, 4 primi ricercatori, 6 ricercatori e 7 collaboratori tecnici.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - Da molti anni è in atto un progressivo, e significativo, aumento della qualità dei risultati delle ricerche del laboratorio. Il mantenimento di questa tendenza nel futuro potrebbe essere legato alla soddisfazione delle richieste economiche e di personale.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - K. Fuxe, Istituto Karolinska, Svezia; S. Ferré, Istituto Karolinska, Svezia; S. Cotecchia, Università di Losanna, Svizzera; G. Milligan, Università di Glasgow, UK; M. Lohse, Università di Wuerzburg, Germania; S. Spampinato, Università di Bologna; B. Franconi, Università di Sassari; W. Sannita, Università di Genova.

Laboratorio di fisica

Progetto: Progettazione e realizzazione prototipale di un acceleratore di protoni a 200 MeV per terapia oncologica e di un sistema di scintimammografia tomografica per diagnosi precoci

Negli ultimi anni si è assistito, a livello internazionale, ad un sempre maggiore interesse verso applicazioni medicali delle tecnologie avanzate sviluppate nella ricerca in fisica nucleare e subnucleare. Questo programma di ricerca intende utilizzare in radioterapia e radiodiagnostica le competenze acquisite, negli anni, dal Laboratorio di fisica; in particolare, vengono proposte la progettazione e realizzazione di un acceleratore di protoni da 200 MeV per la terapia dei tumori (protonterapia) e di un tomografo, dedicato alla mammella, basato su tecniche scintigrafiche. Parallelamente, il programma prevede la messa a punto di tecniche di indagine e metodiche di intervento per il miglioramento continuo di qualità in radiodiagnostica e radioterapia, in modo da recepire e completare le indicazioni europee al riguardo, e l'informatizzazione di tutte le procedure connesse all'utilizzazione dei due apparati. Nei riguardi delle scelte strategiche del Programma nazionale di ricerca, il quadro operativo di riferimento è quello mirato al riposizionamento strategico del Sistema scientifico e tecnologico. L'idea alla base della proposta è quella dell'ottenimento del massimo grado di affidabilità, con la conseguente possibilità di un futuro trasferimento all'industria nazionale di tutte le informazioni atte alla realizzazione e, successivamente, alla commercializzazione dei due apparati prototipali.

Una stima realistica porta a fissare in 5 anni il tempo previsto per l'esecuzione del programma proposto.

Tale programma, data la sua complessità, ha richiesto lo sviluppo di attività di ricerca fondamentale nei campi della fisica nucleare, della radiobiologia oncologica e della dosimetria e microdosimetria, nonché il confronto preventivo delle diverse tecniche di accelerazione e rivelazione, la realizzazione di un prototipo di acceleratore di protoni fino a 7 MeV, con la possibilità di produrre isotopi radioattivi utili per la PET, e la valutazione approfondita dell'efficacia clinica e dei piani di trattamento.

Tra i risultati attesi dalle ricerche previste, oltre la realizzazione prototipale dell'acceleratore e del tomografo, si possono evidenziare l'ottenimento di dati sperimentali sugli effetti di fasci di protoni sui sistemi cellulari, lo sviluppo di metodi e modelli per valutare l'efficacia biologica dei fasci di protoni utilizzati in terapia, lo sviluppo di test predittivi della risposta cellulare alla protonterapia, lo sviluppo di sistemi dosimetrici innovativi, al fine di ottenere l'accuratezza richiesta sia per fasci convenzionali che per fasci di protoni, lo sviluppo di interconfronti dosimetrici quale momento fondamentale dell'assicurazione di qualità, la realizzazione, nell'ambito della scintimammografia tomografica, di un anello costituito da n sistemi scintillatore/fototubo sensibile alla posizione di dimensione compatta. Tale sistema consentirebbe di ottenere sensibili vantaggi nella diagnosi di piccoli tumori della mammella, anche rispetto a gamma camere piatte dedicate.

Costo del programma. - Il costo diretto del programma è valutato in 40 miliardi. Sono previsti cofinanziamenti da parte dell'ENEA e dell'Istituto Regina Elena di Roma.

Ad oggi, sulla base dell'1%, sono stati promossi investimenti per un ammontare di 8 miliardi.

Quantità e qualità del personale. - Il personale diretto di ricerca coinvolgerà almeno 30 laureati in discipline tecniche e biologiche e 15 assistenti tecnici, con attività formative ed assunzioni a tempo determinato. La massa critica è sicuramente superata.

Si ritiene che il programma sia ben calibrato ed atto a fornire i risultati attesi nel tempo previsto.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - Attuali collaborazioni internazionali consolidate si svolgono con Clatterbridge Centre for Oncology, CCO, UK; Paul Scherrer Institut, PSI, Svizzera; CERN, con la partnership di ENEA e Istituto Regina Elena di Roma.

Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma - Nel Laboratorio di fisiopatologia di organo e di sistema proseguiranno le attività di ricerca su modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* e su materiale umano attinenti a diverse patologie nervose e mentali, allo scopo di chiarire i meccanismi patogenetici alla base di malattie su base infiammatoria, immunitaria e degenerativa e di alterazioni del normale corso dell'ontogenesi, al fine di fornire conoscenze utili per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici e/o di prevenzione.

Nel campo della fisiopatologia nervosa intendiamo continuare studi: 1) sulle alterazioni funzionali cui vanno incontro le cellule gliali in seguito ad interazione con noxae di varia natura (quali citochine, radicali liberi, proteine del virus HIV) presenti nel microambiente cerebrale durante processi patologici; 2) sui meccanismi patogenetici implicati nelle malattie infiammatorie del SNC su base autoimmune, quali la sclerosi multipla, o neurodegenerative, quali la malattia di Creutzfeldt-Jakob. Gli studi saranno focalizzati sul ruolo delle cellule dendritiche nell'indurre e sostenere risposte autoimmunitarie e sul ruolo dell'infiammazione e dello stress ossidativo nel sostenere i processi patologici. Questi studi verranno svolti nell'ambito di progetti di Istituto, di progetti di ricerca finalizzata 1%, del Progetto nazionale sull'AIDS e di progetti di ricerca internazionali, se verranno finanziati.

Nel campo della fisiopatologia comportamentale e comparata intendiamo continuare studi su: 1) sindromi di ritardo mentale, sia in campo sperimentale sia in campo clinico (ad esempio, modelli animali e studi epidemiologici per la valutazione degli effetti dell'ipossia/ischemia perinatale su comportamento e apprendimento e reattività emotiva nella pre-adolescenza e adolescenza); 2) vulnerabilità psicobiologica a sostanze di abuso e analisi mediante indicatori comportamentali dei determinanti neurobiologici, anche in soggetti senescenti; 3) utilizzo di modelli sperimentali e biostatistici, per una più appropriata valutazione degli effetti neurocomportamentali di esposizioni ad agenti attivi sui sistemi nervosi e neuroendocrini (quali, ad esempio, trattamenti farmacologici, inquinanti ambientali gassosi, endocrine disrupters, ecc.) o manipolazioni del contesto socio-ambientale (come modificazione della composizione sociale precoce, arricchimento).

Tempi di esecuzione del programma. - 2-5 anni a seconda dei casi.

Risultati ottenuti e attesi. - Sono stati individuati correlati funzionali importanti della attivazione delle cellule microgliali. E' stato chiarito il ruolo delle cellule gliali (astrociti e microglia) nella presentazione dell'antigene. E' stata dimostrata una infiltrazione di cellule dendritiche nel cervello in corso di encefalomielite allergica sperimentale (un modello di sclerosi multipla). Sono stati misurati parametri umorali indicativi di infiammazione e stress ossidativo nel liquor di pazienti di sclerosi multipla e di malattia di Creutzfeldt-Jakob. Questi risultati possono suggerire nuove prospettive terapeutiche che potranno essere messe alla prova in adeguati modelli sperimentali.

Sono state studiate le sindromi di Williams, Down e Rett, relativamente al ruolo eziopatogenetico di alterati livelli costituzionali di neurotrofine. E' proseguita l'analisi delle basi neurobiologiche dei processi di apprendimento, stress e coping, con particolare riguardo: 1) al ruolo regolatore del NGF, anche nei confronti di altre citochine, mediante indici etologici socio-affiliativi e agonistici (anche al fine di provvedere standard di benessere psicofisico in primati e roditori); 2) alla sensibilità neuronale in fasi critiche dell'ontogenesi a farmaci, tossici ambientali e stimoli naturalistici. Tali risultati, estesi a pazienti schizofrenici, prevedono un'integrazione dei modelli sperimentali con attività di ricerca preclinica, soprattutto in età evolutiva.

Costo del programma. - Non valutabile per assenza di contabilità analitica (centri di costo).

Fonti di finanziamento. - Intramurali, Ministero della sanità fondi c.d. 1%, progetto sull'AIDS, Human Frontier Science Program, ENEL, Agenzia spaziale, Comune di Roma.

Quantità e qualità del personale. - 23 unità di personale (2 dirigenti di ricerca; 3 primi ricercatori; 9 ricercatori; 4 collaboratori tecnici; 5 operatori tecnici). Un concorso in atto per 2 ricercatori.

Assunzioni previste. - 12 unità di personale come da piano approvato dal Consiglio dei direttori di laboratorio del 5 ottobre 1999, nell'arco di 2-3 anni.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - Wellesley College, Boston, USA; Università di Zurigo, Svizzera; Stanford University, San Francisco, USA; Institut de Trangenose, CNRS, Orléans, Francia; Université de Lille, Francia; University of Southampton, UK; Mc Gill University, Montreal, Canada.

Laboratorio di igiene ambientale

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - Studi epidemiologici ed ambientali sul rischio per la salute da fonti puntiformi del territorio, identificazione di popolazioni e condizioni di rischio, analisi di "cluster" di

patologia con possibile eziologia ambientale, ricerca dei fattori di rischio e dei criteri per tenerli sotto controllo. Valutazione epidemiologica, in collaborazione con i Centri antiveleno, le ASL e gruppi di ricerca universitari, delle intossicazioni acute da pesticidi sul territorio, esaminando le procedure di uso, conservazione, trasporto delle sostanze coinvolte, ai fini dell'ottimizzazione dei criteri di prevenzione e di informazione degli esposti. Studi sull'esposizione inalatoria in aree industriali, urbane, ed in ambiente indoor, a fattori di rischio selezionati (PM10, PM2.5, benzene, metalli pesanti, IPA, ecc.), stime della distribuzione spazio-temporale dei fattori di rischio, predisposizione di criteri di gestione del rischio. Caratterizzazione dei rischi per la salute e l'ambiente associati alla gestione dei rifiuti urbani, industriali e tossici e nocivi attraverso indagini ambientali ed epidemiologiche nel territorio.

Studio dell'inquinamento delle acque da sostanze "endocrine disrupting" considerando varie origini, e da sostanze prioritarie rilasciate da materiali a contatto con le acque potabili. Valutazione di problematiche connesse con la ricrescita batterica e con patogeni ambientali emergenti. Studio e verifica dell'efficienza di selezionati indicatori di contaminazione chimica, microbiologica ed ecotossicologica. In accordo alle nuove linee guida della WHO, studio e messa a punto di una procedura integrata di valutazione e gestione dei fattori di rischio per la balneazione nell'ambito della pianificazione del territorio. Studio di un sistema di sorveglianza nazionale che raccolga ed elabori i vari dati disponibili sulla qualità delle acque marino-costiere relativamente a contaminanti microbiologici, chimici e tossine algali, in collaborazione con le strutture nazionali e territoriali (Ministero della sanità, Ministero dell'ambiente, ANPA, ARPA, Osservatori epidemiologici, regionali, ASL). Caratterizzazione dei fattori chimici e fisici di maggior rilievo in relazione alle fioriture algali tossiche. Identificazione, mediante diagnostica molecolare, di microrganismi mediante PCR e sequenziamento di acidi nucleici, aggiornamento e potenziamento di una banca di dati in questo ambito, anche in supporto a strategie di pronto intervento nel caso di epidemie riconducibili a contaminazione virologica delle acque e di altri substrati ambientali.

Risultati già ottenuti. - Sono stati effettuati studi epidemiologici ed ambientali ed interventi sul campo in relazione ad esposizione ad amianto, metalli pesanti, idrocarburi policiclici aromatici ed altri inquinanti, campi elettromagnetici ed altri fattori di rischio, a fini di ricerca ed in risposta a richieste di Enti pubblici centrali e regionali.

Tempi di esecuzione del programma. - 3-5 anni.

Costo del programma. - Non è possibile rispondere in modo preciso, per l'assenza della contabilità analitica (centri di costo); stima di massima: 1-2 miliardi. Le fonti di finanziamento includono il bilancio dell'Istituto, i fondi destinati alla ricerca del Servizio sanitario nazionale, il Ministero dell'ambiente, alcune Regioni, l'Unione europea, l'ANPA, alcuni Comuni.

Investimenti promossi o promovibili. - Non è al momento possibile rispondere non essendo completata la riforma che prevede il passaggio dell'Istituto ad Ente Pubblico.

Quantità e qualità del personale. - 6 dirigenti di ricerca, 20 primi ricercatori, 5 ricercatori, 10 collaboratori tecnici, 18 operatori tecnici, a cui si aggiunge personale a contratto di entità variabile (dell'ordine di 20 unità).

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - L'attività proposta costituisce il proseguimento di consolidata attività di ricerca finalizzata e corrente, attestata anche da pubblicazioni scientifiche prodotte negli ultimi anni, oltre che da una costante presenza nel territorio in relazione a compiti istituzionali. E' comunque da sottolineare l'esigenza di un'adeguata integrazione di personale, come ripetutamente sottolineato.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - J. Cogliano, US EPA Risk Assessment Group, Washington D.C.; WHO IPCS, Geneva; WHO Environmental Health Centers, Bilthoven e Roma; E.U. Steering Committee for the Indoor Air Quality, Ispra; E.U. Working Group for Air Quality Directives, Bruxelles e Ispra.

Laboratorio di immunologia

Progetto: Eziopatogenesi, diagnosi e terapia delle patologie immunomediate

Presentazione del programma. - Il presente progetto si propone come obiettivo principale lo studio e la conseguente manipolazione a scopo terapeutico delle componenti della risposta immune rilevanti nella patogenesi di alcune malattie croniche e della risposta ai trapianti. Il progetto, in linea con gli attuali compiti dell'Istituto superiore di sanità, si rivolge anche alla ottimizzazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche da utilizzare nell'ambito delle patologie in esame, e intende interessarsi anche della qualità di tali procedure e dei prodotti (kit diagnostici, farmaci biologici e biotecnologici) impiegati. Le patologie incluse nel progetto rappresentano condizioni nelle quali alterazioni della risposta immune determinano la loro insorgenza e/o la loro cronicizzazione, quali le sindromi da immunodeficienza acquisita e congenita, la tubercolosi, l'echinococcosi, i tumori, e quelle caratterizzate da eccessiva e/o indesiderata risposta immunitaria, quali le allergie, le malattie infiammatorie croniche intestinali, le malattie autoimmuni, il rigetto dei trapianti.

In quest'ottica si intende studiare la risposta immune nelle sue varie fasi utilizzando sia modelli già convalidati e utilizzati nel Laboratorio di immunologia che modelli innovativi, al fine di identificare gli eventi più importanti nella genesi delle varie patologie studiate e di valutare il ruolo e la qualità dei vari presidi diagnostici e terapeutici già disponibili o, eventualmente, da sviluppare.

Il progetto è articolato in tre sottoprogetti, che rappresentano tre differenti aspetti della tematica. Essi sono: 1) identificazione e caratterizzazione di antigeni importanti nelle patologie immunomediate; 2) sviluppo di nuovi approcci di

immunoterapia; 3) induzione e/o mantenimento della tolleranza in trapianti, nelle malattie autoimmuni, allergiche e infiammatorie croniche intestinali.

Obiettivi. -Le patologie causate da un comportamento improprio del sistema immunitario possono essere sostanzialmente identificate in due grosse categorie, quelle associate ad una risposta insufficiente e quelle causate da una iperreattività o da una risposta verso molecole prive di ogni patogenicità. In alcuni casi, infatti, è presente una risposta immunitaria contro molecole "self", alcune volte facilmente identificabili mentre in altri completamente ignote. In altri casi, alcune molecole antigeniche riescono a polarizzare il sistema immunitario verso un tipo di risposta piuttosto che un altro (Th1 - Th2). In altri casi ancora, la molecola antigenica è del tutto innocua e tuttavia diventa causa di una determinata patologia. Infine, antigeni ben identificati associati alla trasformazione neoplastica non riescono ad indurre una significativa risposta immunitaria e richiedono idonee manipolazioni per raggiungere questo scopo.

Nell'ambito del primo sottoprogetto, verranno studiate, identificate, purificate e clonate molecole rilevanti per l'interazione con il sistema immunitario nel contesto delle varie patologie menzionate. I risultati conseguiti nell'ambito di questo sottoprogetto contribuiranno alla conoscenza dei meccanismi di induzione delle varie patologie e consentiranno la produzione di molecole importanti per un impiego inizialmente *in vitro* e successivamente anche *in vivo*. Tali studi forniranno inoltre elementi idonei allo sviluppo di moderne procedure diagnostiche e terapeutiche, mediante produzione di reagenti quali molecole ricombinanti, molecole naturali purificate, anticorpi monoclonali e preparazioni standard di riferimento.

Nell'ambito del secondo sottoprogetto, verranno perseguiti obiettivi relativi alle patologie associate a mancata o scarsa (inefficace) risposta immunitaria. Obiettivo di questo secondo sottoprogetto è, tra l'altro, la valutazione dell'impiego di molecole naturali e/o sintetiche, inclusi i prodotti biologici/biotecnologici per il ripristino di una corretta risposta immunitaria. Questo secondo progetto, a livello metodologico, è anche caratterizzato dalla riduzione di anticorpi monoclonali della forma scFv da librerie fagiche. Si prevede pertanto di isolare frammenti immunoglobulinici diretti verso tutta una serie di antigeni, incluse proteine tossiche e determinanti self con varia ricaduta dal punto di vista clinico. Tra le patologie del sistema immunitario, le deficienze di varia natura e le patologie causate da tumori costituiscono un settore di grande interesse. In tale settore il progetto prevede lo sviluppo di una serie di interventi focalizzati essenzialmente su due aspetti, uno relativo alla valutazione della qualità e sicurezza dei farmaci biologici/biotecnologici con attività sul sistema immunitario (interleuchine, anticorpi monoclonali, immunoglobuline umane policlonali, ecc.) e l'altro incentrato sullo sviluppo di terapie innovative mirate e sull'impiego di particolari metodiche di immunizzazione che utilizzano la presentazione dell'antigene da parte di cellule dendritiche.

Infine, nell'ambito del terzo sottoprogetto, si affronteranno gli obiettivi relativi ad una eccessiva risposta immunitaria, valutando l'efficacia della somministrazione di sostanze attive quali farmaci chimici, farmaci biologici o biotecnologici in grado di indurre tolleranza, e successiva modulazione di tale

tolleranza attraverso opportuno dosaggio dei farmaci utilizzati. Alla luce di un programma di fattibilità, nell'ambito delle numerose possibilità, il sottoprogetto si focalizza sugli aspetti relativi ai trapianti, alle malattie allergiche e alle malattie associate a disfunzioni a livello di Gut Associated Lymphoid Tissues (GALT).

Obiettivo finale del progetto. - Gli sforzi combinati nell'ambito dei tre sottoprogetti consentiranno lo sviluppo di approcci globali migliori rispetto a quelli esistenti per la diagnosi e la terapia immunologica delle patologie a carico del sistema immunitario, siano esse caratterizzate da un'abnorme attività del sistema stesso siano esse dovute ad un deficit parziale o totale, permanente o transitorio della risposta immunitaria.

Tempi di esecuzione del programma. - Il programma prevede uno sviluppo quinquennale. I tre sottoprogetti hanno numerosi punti di contatto, ma non contengono reciproci punti nodali che influenzano in maniera determinante lo stato di avanzamento di ciascuno di essi.

Risultati già ottenuti. - A livello del primo sottoprogetto, sono state caratterizzate e/o studiate varie molecole antigenicamente rilevanti nell'ambito delle patologie immunomediate che sono utilizzabili sia come strumenti diagnostici e terapeutici che nello studio dei meccanismi eziopatogenetici. Risultati di un certo rilievo sono stati ottenuti nel settore delle patologie immunomediate associate ad agenti infettivi, quali l'HIV e l'*Echinococcus granulosus*, per i quali sono stati studiati vari aspetti legati, rispettivamente, alla attività immunomodulante della proteina Nef e alla caratteristica di indurre una risposta di tipo Th1 o Th2 in funzione dello stadio della malattia. Nell'ambito delle patologie da allergia, invece, sono state caratterizzate e clonate molecole allergiche di grande interesse pratico, utilizzate per il momento a livello diagnostico *in vitro*.

Nell'ambito del secondo sottoprogetto, sono stati effettuati studi volti al chiarimento dei meccanismi di azione di varie citochine ad attività stimolante, e sono state investigate alcune proprietà di membrana delle cellule tumorali che potrebbero essere sfruttate per aumentare l'efficacia dell'azione del sistema immunitario e di farmaci sul tumore stesso. Inoltre, nell'ambito delle patologie da deficit del sistema immunitario, di notevole interesse sono i risultati ottenuti relativamente alla qualità della terapia immunologica basata sull'uso delle immunoglobuline umane, che sottolineano come la sicurezza di questi farmaci sia ormai elevatissima, ma che tuttavia importanti sono anche tutti i tentativi fatti per sostituire questi farmaci con molecole chimicamente meglio definite, ottenute mediante ingegneria genetica da fonti sicure.

Infine, attività svolte nell'ambito del terzo sottoprogetto hanno consentito di studiare i meccanismi che hanno condotto ad una aberrante risposta immunitaria nei confronti di molecole "self", o molecole presenti nell'ambiente e normalmente non patogene. Questi meccanismi rappresentano il target per un intervento mirato di modulazione attraverso l'utilizzo, ad esempio, di tossine o antigeni (allergeni) modificati. I risultati ottenuti indicano che tale approccio è realmente perseguibile e in grado di produrre risultati molto incoraggianti come

nel caso degli studi effettuati sulle malattie infiammatorie croniche, dove l'individuazione delle alterazioni rilevanti nella loro patogenesi e lo sviluppo di adeguati modelli animali hanno permesso, nel modello murino del morbo di Crohn, l'utilizzazione della subunità B della tossina colerica come nuovo approccio terapeutico. Parallelamente, recenti studi condotti nel Laboratorio sui meccanismi che regolano l'apoptosi, unitamente a quanto di recente dimostrato circa il ruolo di Fas nella mancata apoptosi in assenza di mutazione dello stesso Fas, costituiscono una ulteriore interessante base di lavoro per lo studio delle patologie autoimmuni.

Costo del programma. - Il programma intende unificare e organizzare alcune importanti attività del Laboratorio di immunologia sotto un filo logico conduttore comune, costituito dallo studio dei fattori che regolano il bilanciamento tra risposta immune appropriata e inappropriata, affrontando però aspetti inclusi solo in parte nelle altre forme di progettualità attualmente disponibili. Per lo sviluppo di tale progetto si prevede una richiesta annua per circa 1,5 miliardi di lire.

Investimenti promossi. - La produzione di reagenti per uso *in vitro* rappresenta un primo aspetto fondamentale per quanto riguarda eventuali investimenti produttivi che possono essere fatti. Tali reagenti, costituiti prevalentemente da molecole ricombinanti (allergeni, anticorpi monoclonali, altri antigeni utili a scopo diagnostico) potranno essere ulteriormente sviluppati in futuro anche valutando per alcuni di essi un potenziale ruolo terapeutico. Inoltre, la conoscenza e la disponibilità di tali molecole nonché dei vari meccanismi coinvolti consentirà l'analisi approfondita dei meccanismi operanti nel corso delle varie patologie, consentendo approcci terapeutici innovativi con potenziale ritorno per la salute pubblica.

Quantità e qualità del personale. - La massa critica del progetto così come è articolato in tre sottoprogetti richiede, per essere raggiunta, l'inserimento di quattro ricercatori e quattro tecnici ad integrazione della dotazione di organico attualmente dedicata ad attività afferenti a quelle progettuali.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - La problematica dell'alterazione del rapporto Th1-Th2 rappresenta un aspetto fondamentale della immunologia degli anni recenti. Poiché tale alterazione è di fatto in gran parte causa di una risposta immunitaria impropria, sia in senso difettivo che iperreattivo, il suo studio giustifica un approccio globale e diversificato in funzione delle varie competenze del laboratorio. Dallo studio così condotto emergeranno risultati anche di applicabilità immediata, cioè altamente efficaci, sia a livello diagnostico che terapeutico.

Collaborazioni internazionali consolidate. - I tre sottoprogetti hanno tutti in essere una serie di collaborazioni consolidate a livello internazionale. Le principali sono di seguito elencate:

Sottoprogetto 1: R. Valenta, I. Wilson, Università di Vienna, Austria; B. Gottstein, Università di Berna, Svizzera; A. Nieto, Università di Montevideo, Uruguay.

Sottoprogetto 2: D. Neri, Politecnico di Zurigo, Svizzera; J. Saldanha, NIBSC, Londra, UK; R. Pine, Public Health Research Institute, New York, USA.

Sottoprogetto 3: W. Strober, NIH, Bethesda, USA.

Laboratorio di ingegneria biomedica

Progetto: Tecnologie biomediche per l'efficacia e la sicurezza dell'assistenza sanitaria

Il programma di lavoro si colloca nell'ambito della tipologia 1: Azioni di natura strutturale, con ritorni sul medio-lungo periodo.

Il programma è finalizzato alla tutela ed alla promozione della salute, attraverso l'innovazione, lo sviluppo e la valutazione di dispositivi e di tecnologie biomediche nei settori cardiovascolari, neuro-muscolo-scheletrico (NMS), dei biomateriali, della telemedicina e delle patologie della visione. In particolare la ricerca sarà articolata nei seguenti obiettivi: individuazione di parametri descrittivi e modelli funzionali di dispositivi di assistenza o di sostituzione nel sistema cardiovascolare; valutazione della sicurezza e della efficacia di dispositivi medici di supporto vitale, in presenza di interferenze elettromagnetiche; sviluppo e valutazione di metodi ed algoritmi per la prevenzione ed il trattamento di aritmie cardiache; sviluppo e valutazione di dispositivi per la valutazione funzionale del sistema NMS con particolare riferimento alle patologie dell'età evolutiva e dell'anziano; sviluppo e valutazione di dispositivi per la riabilitazione motoria di pazienti ortopedici e neurologici; sviluppo di metodi per la valutazione di caratteristiche biomeccaniche dei biomateriali da impianto e dei materiali biologici con particolare riferimento all'ingegneria dei tessuti, cellulare e proteica; sviluppo di tecnologie informatiche e strumentali per la promozione della telemedicina, con speciale riguardo all'assistenza domiciliare di pazienti affetti da patologie croniche e dell'anziano; studio multifunzionale della retina, basato sullo sviluppo e l'integrazione di differenti metodi diagnostici, basati a loro volta sulle immagini, sull'elettrofisiologia e sulla psicofisica; lo studio verrà applicato alle più gravi patologie degenerative della retina, di grande interesse sociale e per le quali è essenziale disporre di una accurata selezione dei pazienti, in relazione alle nuove terapie farmacologiche e chirurgiche che si stanno sviluppando.

Elemento caratterizzante del programma è l'applicazione di conoscenze e metodologie ingegneristiche per la soluzione di problematiche di interesse sanitario, con una ricaduta consistente, nel medio periodo, sulla qualità dell'assistenza sanitaria.

Il programma si articolerà in una fase di studio, di analisi della letteratura e di stesura delle specifiche di sistema (durata 8-12 mesi); una seconda fase di sviluppo degli strumenti, verifiche di funzionamento e di sicurezza ed utilizzo pilota (durata 10-12 mesi); una fase conclusiva di validazione clinica, con raccolta di dati e valutazione del rapporto costo/beneficio delle soluzioni implementate (12-14 mesi).

Il Laboratorio di ingegneria biomedica ha, da diversi anni, condotto ricerche su temi analoghi a quelli proposti. In particolare in campo cardiovascolare sono

stati realizzati banchi di prova per studi velocimetrici (laser e US) che hanno permesso di determinare nuovi limiti per gli sforzi di taglio indicativi di danno emolitico, nel caso di protesi valvolari; per quanto riguarda la valutazione della affidabilità e della sicurezza degli stimolatori cardiaci impiantabili in presenza di interferenze da telefoni cellulari, sono stati definiti limiti di sicurezza, in termini di distanza sorgente/dispositivo; sono stati elaborati algoritmi per la classificazione automatica di aritmie atriali, con particolare attenzione al livello di organizzazione dell'attività elettrica cardiaca durante fibrillazione.

Nel settore neuro-muscolo-scheletrico l'attività prevalente è consistita nello sviluppo di strumentazione innovativa per l'analisi del movimento umano nelle sue componenti cinematiche e dinamiche: tra l'altro, sono state realizzate pedane per la misura puntuale delle forze di interazione piede-suolo; una particolare integrazione di diverse tecnologie ha permesso di realizzare uno strumento in grado di misurare per la prima volta, nel piede diabetico, le forze tangenziali che si ipotizza possano avere un ruolo importante nei processi ulcerativi. Un dispositivo di allevio del peso, di concezione originale si è rivelato efficace nella riabilitazione al cammino di pazienti ortopedici e neuropatici.

In campo implantologico sono state valutate le prestazioni biomeccaniche di impianti dentali inseriti in animale, sia con tecniche standard che con quelle stimolanti la rigenerazione del tessuto osseo (GTR). Inoltre sono state studiate le caratteristiche biomeccaniche *in vitro* dei compositi e delle amalgame e, su denti umani, delle interfacce dentina/adesivo/perno in carbonio per il miglioramento della ritenzione endocanalare.

E' stato condotto uno studio biomeccanico dei legamenti articolari e dei segmenti tendinei e delle principali tecniche di ricostruzione chirurgica. Sono state condotte valutazioni dell'epidermide ricostruita *in vitro* del tessuto osseo ricostruito caricando cellule stromali di midollo osseo espanse *in vitro* su un supporto di bioceramica porosa destinato alla ricostruzione di lunghi segmenti ossei.

Nel settore delle patologie della visione sono stati eseguiti gli studi di fattibilità per la realizzazione di uno strumento di diagnosi precoce mediante immagini delle lesioni del fondo retinico (retinopatia diabetica). Inoltre sono stati realizzati un sistema completo per lo studio elettrofisiologico della funzione maculare, con procedure di acquisizione ed elaborazione del segnale originali e realizzazione di stimolatori luminosi innovativi ed un sistema computerizzato per l'adattometria dinamica dei coni.

Risultati attesi. - Trasferimento, con opportune soluzioni tecnologiche, di risultati già acquisiti sia in ambito clinico che in ambito industriale al fine di aumentare l'efficacia diagnostica/terapeutica e di ridurre il rischio associato ai dispositivi e biomateriali valutati/sviluppati.

Costo del programma. - I costi diretti possono essere così suddivisi:

acquisto di strumentazione specifica	£	2 000 000 000
personale a contratto (8 ricercatori per 3 anni)	£	1 200 000 000
funzionamento	£	800 000 000

Spese indirette attribuibili:
overhead £ 500 000 000

Spese indirette non attribuibili:
spese funzionamento del laboratorio £ 1 000 000 000

Fondi:

finanziamento: 40% ISS

co-finanziamento: 60% SSN (1%), MURST, ENEA, CNR, INAIL

Il personale diretto di ricerca disponibile: 5 dirigenti di ricerca, 6 primi ricercatori, 6 ricercatori.

Si prevede un turnover per dirigente di ricerca nei prossimi 3 anni.

Assunzioni previste: un dirigente di ricerca, 2 primi ricercatori, 4 ricercatori, 3 collaboratori tecnici.

La massa critica per lo svolgimento del programma di ricerca sarà raggiunta con personale a contratto.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - J. O'Connor, Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford, UK; H. Reul, Helmholtz-Institute, Aachen, Germania; P. Verdonck, Institute of Biomedical Technology, University of Gent, Belgio; R. Rieu, Institute of Mechanical Engineering, Marseilles, Francia. H. Schima, Center for Biomedical Research, University of Vienna, Austria; H. Baumgartner, Department of Cardiology, Vienna General Hospital, University of Vienna, Austria.

Laboratorio di medicina veterinaria

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - Le attività di ricerca sono indirizzate allo studio dei fattori di rischio ed allo sviluppo di sistemi per la sorveglianza delle zoonosi e della filiera produttiva zootecnica e si articolano nelle seguenti aree tematiche:

- metodologie diagnostiche innovative per la definizione rapida di misure di prevenzione e procedure per il controllo di prodotti immunologici veterinari, di fondamentale importanza per la salute animale e con ricadute sulla salute umana;
- studio dei fattori di rischio nella filiera produttiva zootecnica, sia in relazione a sostanze farmacologicamente attive e a contaminanti chimici e biologici, sia ad agenti infettivi a carattere zoonosico. Le ricerche si basano, in particolare, sull'acquisizione di conoscenze nei settori della biologia molecolare e della bioelettochimica, e si articolano nelle seguenti linee: 1) studio delle caratteristiche e delle funzioni di alcune proteine coinvolte nella patogenesi di zoonosi emergenti in sanità pubblica veterinaria, quali, in particolare, encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST), valutando i diversi tessuti animali sperimentalmente infettati, i meccanismi di trasformazione e le basi molecolari della trasmissione interspecifica (animale-uomo); 2) progettare, sviluppare, realizzare e validare micro-sistemi innovativi e dispositivi sensoristici ad elevato contenuto

tecnologico e bassi costi di utilizzo, quali biosensori a DNA ed immunosensori elettrochimici per lo studio di fattori di rischio chimico e biologico nel contesto di filiera alimentare e per la tutela degli alimenti, ai fini della salute pubblica.

Tempi di esecuzione del programma. - Il tempo di esecuzione medio del progetto è da 3 a 5 anni.

Risultati attesi ed ottenuti. - I risultati attesi dal programma riguardano lo sviluppo dei seguenti punti, su cui sono già stati ottenuti risultati parziali.

Area tematica A: 1) standardizzazione e controllo di materiali e metodologie diagnostiche da utilizzare per il monitoraggio della rabbia e per l'eradicazione dell'influenza aviaria; 2) standardizzazione e controllo dei materiali e delle metodologie diagnostiche nella sorveglianza istituzionale dei piani di eradicazione della brucellosi e tubercolosi bovina.

Area tematica B: 1) comprensione delle funzioni di proteine prioniche cellulari e dei fattori che ne determinano la trasformazione; 2) comprensione dei meccanismi di trasmissione interspecifica delle EST; 3) progettazione, sviluppo, realizzazione e validazione mediante LC-MS-MS di micro-sistemi innovativi e dispositivi sensoristici brevettabili, quali biosensori a DNA ed immunosensori elettrochimici di elevato contenuto tecnologico, alta sensibilità, specificità ed affidabilità, bassi tempi di risposta e costi contenuti, per lo studio di fattori di rischio chimico e biologico a livello di filiera alimentare; 4) elaborazione di Procedure Operative Standard per l'esecuzione dei saggi di sensibilità agli antibiotici di batteri responsabili di patologie nei pesci d'allevamento; 5) validazione e standardizzazione di metodologie per la ricerca di farine animali nei mangimi destinati ai ruminanti; 6) validazione e standardizzazione di metodi molecolari per la conferma dell'identificazione di *E. coli* 0157; 7) produzione di materiali di riferimento e protocolli per la sorveglianza dei residui di sostanze farmacologicamente attive e contaminanti chimici e biologici.

Costo del programma. - Il costo complessivo dell'attività di ricerca del laboratorio può essere stimato nell'ordine di 1 miliardo annuo. Oltre al finanziamento istituzionale dall'ISS, l'attività è supportata da fondi ottenuti dal MURST, dal Ministero della sanità, dal Ministero per le politiche agricole e dalla Commissione europea per lo sviluppo di programmi inerenti le stesse tematiche e da fondi provenienti da convenzioni stipulate con gli Istituti zooprofilattici sperimentali.

Quantità e qualità del personale. - Il personale attualmente coinvolto comprende 6 dirigenti di ricerca, 4 primi ricercatori, 9 ricercatori, 15 collaboratori tecnici, 16 operatori tecnici. Si ritiene che per raggiungere la massa critica necessaria per il completamento del programma nei tempi previsti sia necessario un ulteriore contributo di almeno 5 ricercatori e 7 tecnici.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - L'attività di ricerca proposta, di notevole contenuto innovativo e fondata sul contributo di

tecnologie avanzate, si inquadra nell'attività di ricerca finalizzata e corrente consolidata negli anni dal Laboratorio di medicina veterinaria, con ricaduta diretta sulle attività delle strutture di produzione e di controllo di alimenti di origine animale, ai fini della tutela della salute.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - Helge Karch, Università di Wurzburg, Germania; Eric Oswald, Università di Tolosa, Francia; T. Yasumoto, Faculty of Agriculture, Tohoku University, Sendai, Giappone.

Laboratorio di metabolismo e biochimica patologica

Progetto: Meccanismi biochimici e molecolari di malattie metaboliche, genetiche e rare

Contenuti scientifici e obiettivi. - Il laboratorio svolge attività di ricerca sorveglianza e diagnostica nell'ambito delle malattie metaboliche, genetiche e rare. Attraverso i Registri nazionali (Ipotiroidei congeniti, Assuntori dell'ormone della crescita, Complicanze della malattia celiaca, Malattia di Gaucher) è stata assicurata la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e la individuazione di alcuni fattori di rischio ambientali e/o familiari.

Inoltre il laboratorio svolge un ruolo di centro di riferimento per la diagnosi delle seguenti patologie: a) enzimi lisosomiali correlati a specifiche sfingolipidosi; b) ricerca di mutazioni in geni associati a craniosinostosi sindromiche; c) dosaggio degli acidi grassi a lunga catena nel plasma per la diagnosi delle malattie perossisomiali quali l'adrenoleucodistrofia; d) ricerca di mutazioni in geni coinvolti nel metabolismo lipidico e lipoproteico.

Obiettivo della ricerca è quello di aumentare le conoscenze sulla eziopatogenesi di tali malattie mediante l'approfondimento dei meccanismi biochimici, la identificazione dei marcatori genetici e l'elaborazione di protocolli avanzati per la diagnosi precoce. Il progetto è articolato in sottoprogetti che approfondiscono i seguenti aspetti della tematica:

Dislipidemie e loro sequele cronico-degenerative. Vengono effettuati studi cellulari e molecolari delle alterazioni del metabolismo lipidico e lipoproteico, con particolare riguardo per la omeostasi cellulare e circolatoria del colesterolo. E' stata stabilita una rete di collaborazioni che include, oltre all'ISS, centri clinici specializzati nello studio delle dislipidemie e delle loro sequele cardiovascolari mediante la quale viene arruolata la casistica necessaria a definire le basi genetico-molecolari di queste patologie nel nostro Paese. Il risultato atteso è la definizione della mappa delle mutazioni e dei difetti molecolari che danno luogo alle dislipidemie e loro sequele in Italia, il miglioramento delle tecniche diagnostiche e dell'eziopatogenesi di queste patologie.

Malattie lisosomiali. a) E' stato definitivamente chiarito il processo di degradazione enzimatica del glucosilceramide, lo sfingolipide il cui accumulo è alla base della patologia riscontrata nella malattia di Gaucher; b) E' stato dimostrato che le saposine hanno una grande affinità per superfici lipidiche e sono in grado di modificare profondamente la struttura delle membrane lisosomiali; c) E' stata determinata la struttura delle saposine; d) E' stata

determinata l'importanza dello "splicing" per il destino finale della prosaposina, il precursore delle 4 saposine, nella cellula; e) E' diventato operante il Registro nazionale Gaucher. L'obiettivo finale del programma è la caratterizzazione funzionale delle mutazioni delle idrolasi lisosomiali o delle saposine, che è un passaggio indispensabile sia per lo studio di correlazione tra genotipo e fenotipo, sia per nuovi approcci terapeutici.

Meccanismi patogenetici dell'adrenoleucodistrofia. Sono già state caratterizzate nei pazienti i processi di attivazione immunitaria (spostati verso una risposta di tipo Th1) e il pattern di citochine prodotte da linfociti di pazienti con differente espressione fenotipica della malattia. Inoltre è stata dimostrata l'efficacia di lipidi esogeni, ricchi in acidi grassi a catena dispari di atomi di carbonio, nel promuovere il processo di "repair" della mielina. Obiettivo della ricerca in corso e futura è l'individuazione dei meccanismi coinvolti nella differente espressione fenotipica della adrenoleucodistrofia e dei meccanismi modulati dagli acidi grassi, coinvolti nell'espressione dei geni della mielina.

Proteine coinvolte nell'ontogenesi e nella neurodegenerazione di tipo Alzheimer. E' stato studiato il ruolo funzionale di proteine associate allo sviluppo del sistema nervoso e coinvolte nell'anziano in fenomeni neurodegenerativi. I risultati complessivi suggeriscono come i neuroni esercitino un controllo attivo nel processo di traduzione di tali proteine, associato ad un aumento della loro espressione. Obiettivo della ricerca è l'utilizzazione di un sistema *in vitro* (colture primarie di ippocampo) per verificare le condizioni di danno ossidativo e tentare di indurre condizioni immunoprotettive nelle colture, modificando o prevenendo il danno neuronale mediante l'uso di sostanze antiossidanti.

Complicanze della malattia celiaca. E' stato evidenziato su cellule CaCo-2, come il bilancio redox basale dell'enterocita rappresenti un fattore critico ai fini delle loro suscettibilità, e di conseguenza, per lo sviluppo e la progressione della lesione mucosale del celiaco. Inoltre è stata confermata l'attività protettiva di un peptide di 10aa, pm 1156, nei confronti di cellule CaCo-2 trattate con cereali tossici per i celiaci. Ci proponiamo di verificare la tipologia radicalica coinvolta nel danno prodotto dai peptidi gliadinici al fine di una più chiara definizione del ruolo che questi radicali eserciterebbero nella malattia celiaca.

Biochimica endocrina. Vengono svolti studi nell'ambito di: a) malattie endocrino-metaboliche su base autoimmune, con particolare attenzione all'associazione tra patologia tiroidea e diabete; b) meccanismi patogenetici delle complicanze vascolari del diabete; c) valutazione dei fattori di rischio familiari e ambientali per l'insorgenza dell'ipotiroidismo congenito. Obiettivo della ricerca è: a) la relazione esistente tra autoimmunità organo specifica (anti-pancreas e anti-tiroide) e citochine immunomodulanti b) il ruolo svolto dal background genetico e dal complesso recettoriale per le proteine modificate dal glucosio nella patogenesi delle complicanze vascolari del diabete; c) le basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito e l'associazione tra ipotiroidismo congenito e altri difetti dello sviluppo.

Tempi di esecuzione del programma. - Il conseguimento di risultati originali e di qualità scientifica elevata richiede almeno un triennio.

Risultati ottenuti. - Il programma proposto deriva da attività di ricerca pregressa o in corso i cui principali risultati sono elencati di seguito. La competenza acquisita è inoltre dimostrata dall'attività di consulenza in atto nella diagnostica delle patologie oggetto dello studio.

Costo del programma. - La spesa complessiva per la realizzazione del progetto in un arco di tre anni viene stimata nell'ordine dei 5 miliardi. Le fonti di finanziamento previste sono i fondi ISS per la ricerca e la ricerca finalizzata 1% del Ministero della sanità. Risultano già disponibili 870 milioni da art. 505 ISS e 830 milioni da finanziamento 1%.

Quantità e qualità del personale. - I ricercatori del laboratorio coinvolti nella realizzazione del programma sono 12, cui probabilmente dovranno aggiungersi 4 altre unità di nuova assunzione. Parteciperanno inoltre 17 collaboratori tecnici.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - Questo progetto affronta con un approccio diversificato un gruppo piuttosto eterogeneo di patologie la cui rilevanza risulta dal PSN. Ciò richiede che siano rispettate le richieste di finanziamento e di immissione in ruolo di nuovo personale. E' però prevedibile, in conseguenza dell'interesse delle tematiche affrontate e dell'approccio innovativo al loro studio, che si possano ottenere risultati di applicabilità immediata in ambito diagnostico e clinico e ricadute a più lungo termine in ambito eziopatogenetico e terapeutico.

Collaborazioni internazionali consolidate. - K.M. Botham, Royal Veterinary College, London University, UK; T. Gilat, Medical School, Tel-Aviv University, Israele; M. Horowitz, Tel-Aviv University, Israele; K. Suzuki, University of North Carolina, USA; M. Vanier, Centre Hospital Lyon, Francia; D. Wenger, Jefferson Medical College, Philadelphia, USA; A. Zimran, Department of Medicine, Jerusalem, Israele; R.J. Desmick, Human Genetic Department, New York, USA.

Laboratorio di parassitologia

Tra le parassitosi enteriche emergenti, la criptosporidiosi è oggetto di particolare interesse clinico-epidemiologico.

Contenuti scientifici e obiettivi del programma. - Il laboratorio ha sempre promosso attività di ricerca applicata alla soluzione di problemi di diagnostica, terapia e profilassi delle malattie parassitarie e delle infezioni trasmesse da vettori. Le importanti eccezioni di ricerca di base hanno dato negli anni maggior forza ed impulso all'azione programmata a livello nazionale ed internazionale. Le patologie di importazione, le patologie emergenti e riemergenti e le problematiche di farmacoresistenza sono state costantemente affrontate in passato e costituiscono i temi correnti di interesse del laboratorio. In particolare le attività hanno come obiettivi specifici: 1) identificazione di molecole bersaglio della risposta immune nella criptosporidiosi umana e studio della variabilità genetica in *Cryptosporidium*

parvum e sviluppo di protocolli per la ricerca delle oocisti nelle acque; 2) sorveglianza della malaria in Italia e biologia molecolare di *Plasmodium spp.*; 3) epidemiologia e diagnostica molecolare di altre parassitosi enteriche e sistemiche (amebiasi, giardiasi e toxoplasmosi, e trichinellosi con particolare riferimento alla toxoplasmosi congenita); 4) biologia molecolare ed epidemiologia e controllo delle leishmaniosi, con particolare interesse per la diagnosi molecolare, la produzione di antigeni di *Leishmania* per uso intradermico, e lo sviluppo di prodotti per la immunoterapia delle leishmaniosi; 5) bio-ecologia e studio del ruolo vettore di artropodi di interesse sanitario (con particolare riferimento alla rickettsiosi, borreliosi e arbovirosi). L'approccio genomico-molecolare e l'ampia trattazione dei temi a livello bio-geografico garantisce il conseguimento di obiettivi di ricerca di base e di elaborazione di strategie di controllo.

Tempi di esecuzione del programma. - Le attività previste nel progetto sono collocate in un arco di 3 anni.

Risultati ottenuti dalle ricerche in corso e risultati attesi. - 1) Caratterizzazione di antigeni (tre antigeni proteici, SA20, SA35 e SA40) specifici dello stadio di sporozoitia sono stati purificati e saggati per valutarne la immunogenicità. Tutti e tre sono riconosciuti dal siero di animali immunizzati.

Sono stati, inoltre, effettuati studi del cariotipo di *Cryptosporidium parvum* e sono stati caratterizzati isolati e generati cloni di cellule T umane *Cryptosporidium*-specifiche. E' stata effettuata la caratterizzazione del gene codificante per l'antigene P49 di *Trichinella*.

Lo studio della struttura ha messo in evidenza la presenza di 5 esoni e 4 introni. 2) Valutazione del rischio di reintroduzione della malaria in Italia e diagnosi molecolare di specie del complesso *Anopheles maculipennis*, che comprende i più importanti potenziali vettori di malaria della regione europea, tipizzazione molecolare degli isolati di *Plasmodium vivax* e completamento degli studi sul timing di espressione e sulla sesso-specificità della proteina Pfg377 di *Plasmodium falciparum*. 3) Valutazione della tecnica di PCR e Nested PCR specifica per *Entamoeba histolytica* e *E. dispar*, messa a punto utilizzando come target il gene codificante per l'emolisina. E' stata terminata inoltre la sequenza codificante per la cisteina proteinasi di *Toxoplasma gondii*. 4) Proseguimento dello studio del polimorfismo delle diverse specie di *Leishmania* e sorveglianza per la LV umana e controllo del serbatoio canino nei focolai a rischio. 5) Completamento dello studio della variabilità intraspecifica in *P. perniciosuse P. ariasi* e infezione naturale di *Ixodes ricinus* con *Borrelia spp.* e *Ehrlichia phagocytophila*. 6) Distribuzione e ruolo vettore di *Aedes albopictus*.

Costo del programma. - Il costo diretto previsto del programma è di 1,5 miliardi di lire, con principali fonti di finanziamento intramurali e Art. 12 DL 502/92.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - Organizzazione mondiale della sanità, Ginevra Headquarters e Ufficio regionale per l'Europa; CDC, Atlanta; Commissione europea.

Laboratorio di tossicologia applicata***Progetto: Accertamento delle diverse forme chimiche di elementi rilevanti per la salute umana in alimenti di origine animale***

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - La sicurezza degli alimenti e la salute dei cittadini dell'Unione europea vengono oggi riconosciuti come obiettivi ad alta priorità. In conseguenza di ciò, assume una rilevanza sempre maggiore la costante verifica dei componenti in traccia presenti nell'ambiente e nei prodotti alimentari. Nel mercato unico i programmi di controllo predisposti a tal fine dipendono in maniera crescente dal reciproco riconoscimento dei dati sperimentali.

Va inoltre considerato che l'assunzione con la dieta di elementi chimici essenziali o potenzialmente tossici può comportare effetti benefici o indesiderabili a seconda non solo delle loro concentrazioni totali, ma anche in funzione delle specie chimiche sotto cui essi possono manifestarsi. La verifica di questi aspetti ha dunque rilevanza ai fini del mantenimento di condizioni di salute ottimali, nonché della elaborazione di norme maggiormente realistiche e coerenti con le attuali conoscenze che disciplinano la materia in modo più appropriato.

Il progetto prende in esame gli alimenti di origine animale perché oggetto di importanti iniziative comunitarie tramite il sistema di laboratori di riferimento della Commissione europea e degli Stati membri (Dir 96/23/CE del 29 aprile 1996) e mira a mettere a punto le necessarie metodologie sperimentali. Prevede la raccolta di campioni di carne bovina, pollame, pesci d'acquicoltura, latte, uova e miele da cinque aree prefissate del territorio nazionale italiano, e precisamente, da due regioni del Nord (Piemonte, Veneto), da due del Centro (Lazio, Marche) e da un'isola (Sardegna), in numero di venti per ciascun sito e tipologia alimentare, per un totale di 600 campioni. I prelievi, a cura di tutte le Unità operative partecipanti, avranno luogo in conformità ad una procedura preventivamente codificata e, in particolare, in modo tale da identificare univocamente i campioni e da preservarne l'integrità, fino alla effettuazione delle analisi, sotto ogni profilo, compreso quello del mantenimento dei rapporti originali tra le varie specie chimiche d'interesse presenti.

Le determinazioni delle concentrazioni in toto di arsenico, mercurio e selenio verranno condotte tramite tecniche di spettrometria di assorbimento atomico, di emissione atomica con plasma induttivo e di massa con plasma induttivo. Per quanto attiene alle analisi di speciazione, si farà ricorso alla combinazione su linea delle citate tecniche a plasma induttivo con cromatografia liquida ad alta efficienza. Il grado di attendibilità delle misure sperimentali condotte verrà parallelamente accertato tramite la organizzazione di esercizi multilaboratoriali per la verifica esterna di qualità e per mezzo dell'impiego costante di opportuni materiali di riferimento certificati. Nel corso del progetto verranno peraltro resi disponibili due materiali di riferimento multielementari, rispettivamente in matrice di carne bovina e di miele per la successiva caratterizzazione in termini di specie chimiche di arsenico, mercurio e selenio.

Tempi di esecuzione del programma. - Durata prevista per il progetto pari a 3 anni.

Risultati già ottenuti dalle ricerche in corso e risultati attesi dalle ricerche previste. - In riferimento ai risultati già ottenuti, particolare attenzione merita il conseguimento dei valori del parametro Z entro i limiti di accettabilità da parte delle Unità operative nel corso delle prove per l'accertamento delle prestazioni analitiche per le concentrazioni in toto di arsenico, mercurio e selenio e la verifica dell'affidabilità dei sistemi analitici per la speciazione tramite impiego di materiali di riferimento certificati per alcune specie chimiche.

I risultati attesi riguardano:

- l'ottimizzazione dei risultati analitici ottenibili con la spettrometria e di metodologie specifiche per le matrici di interesse delle specie chimiche considerate;
- l'approntamento di materiali di riferimento di lavoro in matrice di carne bovina e miele per la verifica interna della qualità delle misure effettuate in termini di accuratezza e precisione (da rendere successivamente disponibili ai laboratori interessati);
- l'organizzazione di circuiti interlaboratoriali per la verifica delle prestazioni offerte dai laboratori;
- l'esame dei risultati conseguiti e la loro interpretazione nell'ambito delle finalità del progetto con evidenziazione di eventuali situazioni di particolare rischio per arsenico, mercurio e selenio e di particolare carenza per selenio e formulazione di indicazioni per il possibile sviluppo di normative aggiornate.

Costo del programma. - Le spese complessive per il progetto tengono conto delle seguenti voci: personale, eventuali riunioni delle Unità operative, attrezzature, materiale di consumo, spese di pubblicazione dei risultati, eventuali contributi in conto capitale, spese generali delle strutture coinvolte e quant'altro. Il tutto per un ammontare complessivo di 1 253 600 000 di lire.

Quantità e qualità del personale. - L'impiego di personale prevede 2 dirigenti di ricerca, 8 ricercatori ed 1 tecnico per quanto riguarda il personale interno all'Istituto superiore di sanità, tra il Laboratorio di tossicologia applicata e quello di alimenti, e altri 7 dirigenti, 3 ricercatori e 9 tecnici appartenenti agli altri Istituti caratterizzanti le rimanenti Unità operative, per un totale di 256 mesi/persona di tempo dedicato al progetto nel triennio 2000-2002.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - Accertamento degli intervalli di concentrazione di specie chimiche di arsenico, mercurio e selenio in carni bovine, pollame, pesci d'acquicoltura, latte, uova e miele. Uso della informazione sperimentale così ottenuta per valutazioni tossicologiche e nutrizionali e per la formulazione di possibili indicazioni normative.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - Collaborazioni interne con il Laboratorio di alimenti ed esterne con gli Istituti zooprofilattici sperimentali con sedi a Brescia, Legnaro, Sassari, Teramo, Torino, nonché con l'Istituto nazionale di apicoltura di Bologna. A livello internazionale collaborano inoltre i Laboratori nazionali di riferimento per i residui presso gli Stati membri dell'Unione europea (uno per ciascuno Stato membro).

Laboratorio di ultrastrutture

Sulla base dei risultati ottenuti nel triennio precedente, documentati dalle numerose e qualificate pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali, il laboratorio propone di proseguire, nel triennio 2001-2003, la propria attività di ricerca di "Patologia ultrastrutturale" sulle stesse tematiche di particolare rilevanza sanitaria, precedentemente affrontate e previste dall'attuale Piano sanitario nazionale.

In particolare, il laboratorio eseguirà:

- studio delle caratteristiche strutturali e funzionali della cellula tumorale, del meccanismo d'azione a livello subcellulare e molecolare di agenti antitumorali e dei meccanismi alla base della resistenza polifarmacologica nei tumori;
- ricerche applicate allo studio di microrganismi patogeni e dei processi infettivi da essi sostenuti;
- analisi delle caratteristiche chimico-fisiche e strutturali di inquinanti ambientali particolari al fine di definire sia le modalità di esposizione a questi negli ambienti di vita, sia i loro meccanismi di interazione con le strutture biologiche per la valutazione del rischio sanitario correlato;
- studio della biocompatibilità di materiali e di dispositivi impiantabili per uso medico;
- studio della risposta cellulare all'esposizione a xenobiotici e delle modificazioni subcellulari indotte da agenti tossici o conseguenti all'invecchiamento cellulare;
- identificazione di marcatori genetici per la diagnosi precoce di malattie ereditarie.

Questo programma di ricerca, essendo molto articolato e prevedendo numerosi obiettivi, richiederà tempi di esecuzione molto lunghi. Tuttavia, in considerazione dei risultati già ottenuti e della programmazione delle varie fasi, si possono prevedere nuovi risultati significativi già nel triennio 2001-2003.

I risultati già ottenuti e quelli attesi dalle diverse ricerche in cui si articola il programma possono essere così riassunti:

- è stato chiarito il ruolo di alcune molecole coinvolte nel fenomeno della polifarmacoresistenza delle cellule tumorali. In particolare è stato rivelato che la resistenza intrinseca può essere dovuta, in alcuni tumori, all'attività della P-glicoproteina intracitoplasmatica. Sulla base di queste osservazioni, si tenterà di individuare modalità di trattamento in grado di potenziare l'effetto antitumorale del chemioterapico mediante la modulazione dell'attività della molecola di trasporto;
- sono stati condotti studi su patogeni ad habitat intestinale che hanno portato all'identificazione sia di sostanze dotate di attività anti-rotavirus che di possibili fattori di virulenza di *Enterococcus*. Le ricerche future saranno mirate all'approfondimento della conoscenza del meccanismo di azione di sostanze antivirali e di fattori di virulenza batterici al fine di offrire nuove prospettive nel campo della ricerca di nuovi farmaci e nello sviluppo di vaccini;
- sono stati individuati i meccanismi d'azione di alcune tossine di natura proteica prodotte da batteri patogeni del tratto gastroenterico. Tali fattori di virulenza sono stati implicati in alcune patologie umane. Ci si propone di

approfondire ed ampliare questi studi sia di tipo sperimentale che pre-clinico;

- è stato caratterizzato da un punto di vista chimico-fisico il particolato aerodisperso respirabile (PM10) e sono stati studiati i meccanismi biofisici di interazione delle più rilevanti componenti del PM10 con le membrane biologiche. Sono stati avviati studi per valutare l'attività biologica delle componenti stesse mediante test *in vitro*;
- è stata confermata sia la biocompatibilità ed il ruolo delle membrane di collagene nella rigenerazione ossea in odontoiatria, sia la validità di nuovi perni endodontici. Sono stati selezionati potenziali sostituti sintetici del corpo vitreo e valutati *in vitro* alcuni polimeri biointegrabili. Gli studi futuri tenderanno alla ottimizzazione dei processi e dei dispositivi;
- sono stati valutati i meccanismi associati all'invecchiamento ed alla morte cellulare con particolare riferimento al loro ruolo in patologia umana. In particolare, sono stati affrontati il ruolo delle strutture subcellulari e dei meccanismi di adesione. Ci si propone di approfondire questi temi in specifiche patologie cronico-degenerative e nei tumori;
- sono stati identificati, sequenziati e mappati due geni umani, hPer1 e VAMP2, coinvolti rispettivamente nella regolazione dell'orologio circadiano e nella trasmissione neuromuscolare. Inoltre, nell'ambito di entrambi i geni, sono stati identificati alcuni polimorfismi che potranno essere utilizzati come marcatori genetici per particolari condizioni patologiche. Studi futuri prevedono di approfondire il ruolo di questi due geni in patologie rare quali alcuni disturbi del ciclo circadiano e del sonno.

Costo del programma. - Per quanto riguarda il costo del programma, poiché esso impegnerà l'intero Laboratorio di ultrastrutture, sulla base dell'esperienza pregressa e della valutazione delle necessità future, si possono prevedere le seguenti spese per l'intero triennio:

Funzionamento	£	1 500 000 000
Materiale e strumentazione	£	3 600 000 000
Missioni, formazione, ecc.	£	600 000 000
Personale	£	9 700 000 000
Totale	£	15 400 000 000

Per quanto riguarda il personale coinvolto nel programma, la maggiore limitazione delle potenzialità scientifiche e delle possibilità di sviluppo del settore della patologia ultrastrutturale è proprio dovuta all'esiguità dell'organico del Laboratorio di ultrastrutture. Purtroppo, i vari blocchi delle assunzioni imposti dalle ultime leggi finanziarie e la situazione contingente dell'Istituto non lasciano sperare in un conveniente piano di assunzioni, impedendo così un opportuno turnover ed il raggiungimento della necessaria massa critica.

Attualmente sono impegnati nel programma 20 dipendenti della carriera direttiva (dirigenti di ricerca, primi ricercatori e ricercatori), 14 collaboratori tecnici e 2 collaboratori amministrativi.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - Le varie ricerche in cui si articola questo programma vengono svolte in collaborazione con numerose

istituzioni di ricerca nazionali (università, IRCCS, CNR, ecc.) ed internazionali. Tra queste ultime possiamo citare: INSERM, Nizza, Francia; Karolinska Institutet, Stoccolma, Svezia; University of Baltimora, USA; NIH, Bethesda, USA; University of London, UK; CDC, Atlanta, USA.

Laboratorio di tossicologia comparata ed ecotossicologia

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - a) Il rischio genotossico/cancerogeno legato all'inquinamento atmosferico in area urbana ed extra-urbana sarà studiato a quattro livelli: caratterizzazione della fase organica del particolato aereo e di emissioni autoveicolari; genotossicità e meccanismi di azione di inquinanti atmosferici cancerogeni; monitoraggio biologico di popolazioni esposte a cancerogeni/genotossici; uso di metodologie innovative, compresa la citogenetica molecolare. b) Si prevede lo sviluppo di un progetto in corso sul destino nella biosfera e sull'impatto sulla salute umana della esposizione, sia ambientale che alimentare, a microcontaminanti chimici tossici e persistenti, quali ad esempio diossine e PCB. c) Nell'ambito dell'obiettivo di ricerca sulla variabilità nella suscettibilità individuale ad agenti tossici, si affronterà l'identificazione, con la precisione permessa da materiali biologici e tecniche d'indagine disponibili solo recentemente, dei fattori enzimatici che nell'uomo regolano la variabilità dei processi metabolici primari che avviano i processi di tossicità di idrocarburi clorurati cancerogeni non genotossici e di pesticidi organofosforotionati neurotossici. d) Per ottenere una migliore predizione del rischio associato all'esposizione ambientale a cancerogeni si studieranno: a) i meccanismi di controllo della stabilità del genoma (riparazione del danno al DNA); b) i biomarcatori di suscettibilità genetica e le interazioni gene-ambiente; c) i meccanismi molecolari del controllo del ciclo cellulare, dell'apoptosi e del differenziamento.

Per raggiungere questi obiettivi verranno sviluppate nuove tecnologie che permettono di analizzare l'attività di un ampio numero di geni utilizzando le informazioni derivate dal sequenziamento del genoma umano (es. microarray e proteomix). e) Il reparto si occupa di analisi dei dati relativi a sistemi biologici complessi (relazioni sequenza/struttura di proteine, modelli struttura/attività di molecole organiche, analisi multidimensionale di pannelli di espressione genica (microarrays), dinamica non-lineare, epidemiologia ecologica). Scopo del progetto è quello di mettere a punto una metodologia quantitativa il più possibile coerente ed unitaria per lo studio di dati biologici empirici e di banche di dati. f) Studio di biomarkers di esposizione e di effetto caratteristici dell'azione tossica di agenti chimici e fisici. Tali studi, che hanno lo scopo di chiarire i meccanismi di tossicità a livello cellulare e di organismo, sono svolti su tre differenti livelli: 1) caratterizzazione chimica di sostanze naturali e di sintesi con particolare riferimento a sostanze di impiego alimentare e cosmetico, 2) studio dei meccanismi di tossicità mediante l'impiego di sistemi cellulari rappresentativi di differenti stati fisiologici (accrescimento, differenziamento ed invecchiamento) e 3) modelli sperimentali per lo studio della tossicità riproduttiva e dello sviluppo ed esposizione umana a xenobiotici con potenziale attività endocrina.

Tempi di esecuzione del programma. - Triennale (2001-2003).

Risultati già ottenuti dalle ricerche in corso. - a) L'analisi di alterazioni citogenetiche per mezzo di tecniche molecolari ha evidenziato l'effetto di basse dosi di benzene e idrocarburi aromatici in popolazioni con esposizione occupazionale a composti aromatici. b) L'informazione analitica ottenuta dagli interventi sperimentali su matrici ambientali e biologiche viene utilizzata per lo sviluppo di scenari d'impatto ambientale e rischio tossicologico. c) Sono stati identificati i citocromi P450 (CYP) umani responsabili dell'attivazione del cloroformio (in biopsie epatiche) e di organofosforotionati (OPT) aril-sostituiti (in sistemi di espressione eterologa). Si prevede, per il cloroformio, l'identificazione dei fattori metabolici responsabili della cancerogenicità negli organi di escrezione e, per gli OPT, uno studio epidemiologico su operatori esposti per verificare il peso dei fattori metabolici nei casi di avvelenamento. d) Sono stati ottenuti risultati di notevole rilevanza per la comprensione del ruolo fondamentale svolto dai meccanismi di riparazione del DNA nell'insorgenza dei tumori ed in particolare in sindromi ereditarie associate all'insorgenza di cancro (Xeroderma p., Hereditary non-polyposis colon cancer). e) Sono stati ottenuti risultati rilevanti per le relazioni Struttura-Attività di piccole molecole organiche (es. amine aromatiche) e macromolecole; è stata inoltre condotta un'indagine epidemiologica-ecologica dei tumori in Europa. Infine sono stati condotti studi di tossicità acquatica su benzene-derivati. f) Caratterizzazione e banca dati di sostanze naturali e di sintesi. Messa a punto di sistemi cellulari in grado di andare incontro a differenti tipi di differenziamento: eritroide, mieloide, muscolare, enterocitico. Messa a punto e validazione di test per lo screening di sostanze tossiche. Metodologie per il rilevamento del danno ossidativo su membrane e DNA cellulare. Messa a punto di modelli per la valutazione degli effetti sullo sviluppo riproduttivo del topo.

Costo del programma. - Totale 1,3 miliardi di lire all'anno. Fonti di finanziamento: Ministero della sanità, Ministero dell'ambiente, AIRC, UE.

Investimenti promossi e/o promovibili. - Migliore comprensione degli effetti tossici a breve e lungo termine di agenti chimici e dei loro meccanismi di azione, per una migliore valutazione del rischio tossicologico per l'uomo e per una migliore gestione del rischio.

Quantità e qualità del personale. - Di ruolo: 5 dirigenti di ricerca, 15 primi ricercatori, 9 collaboratori tecnici, 10 operatori tecnici, 2 collaboratori amministrativi. Promuovibili: 5 ricercatori, 5 collaboratori tecnici.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - La qualità e la quantità dei risultati già ottenuti sono una buona garanzia per l'ottenimento degli obiettivi previsti dal programma.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - N. Trief, Galveston, USA; A. Spacklin, University Washington, USA; P. Karran, Imperial Cancer

Research, UK; J. Laval, CNRS, Villejuif Cedex, Paris, Francia; U. Hubscher, Università di Zurigo, Svizzera; J. Jiricny, Svizzera; S.H. Wilson, USA; A.M. Richard, US.EPA, Triangle Park.

Laboratorio di Virologia

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - Azioni di natura strutturale con ritorni nel medio-lungo periodo:

A) Rafforzamento ricerca di base

A1) Programma: Sviluppo di nuove terapie antitumorali

Il Programma è finalizzato allo sviluppo di terapie innovative del cancro basate sull'impiego degli interferoni come potenti adiuvanti per la generazione di una risposta immune protettiva contro i tumori. Il Progetto comprende diversi livelli: 1) ricerche di base, tese ad identificare nuovi marcatori molecolari e meccanismi di azione nel controllo della crescita tumorale; 2) ricerche a livello preclinico su strategie di trasferimento genico e sull'uso di modelli animali per lo sviluppo di nuove terapie combinate con interferoni; 3) una sperimentazione clinica innovativa basata su IFN-alfa come adiuvante nella vaccinazione di pazienti con melanoma.

Tempi di esecuzione del programma. 2 anni con proiezione pluriennale.

Risultati. Importanti risultati sono stati ottenuti a supporto del concetto che l'IFN di tipo I agisce come un potente adiuvante nella generazione di cellule dendritiche umane a partire da monociti del sangue periferico dimostrando la generazione di una forte risposta primaria anticorpale umana *in vivo* nei modelli "Hu-PBL-SCID mouse" solo usando cellule dendritiche generate in presenza di IFN.

Costo del programma. 2,5 miliardi di lire da fondi ricerca ISS e fondi Ministero della sanità - Ricerca finalizzata 1%.

Quantità e qualità del personale. 1 dirigente di ricerca, 5 ricercatori senior, 14 ricercatori.

Collaborazioni internazionali. National Institutes of Health, Bethesda, USA.

A2) Programma: Patogenesi dell'AIDS

Il Programma è finalizzato allo studio di vari aspetti della patogenesi dell'AIDS, del ruolo di proteine regolatorie di HIV-1 e di citochine immunoregatorie e chemochine. In particolare verranno studiati: 1) il ruolo della proteina vpr, allo scopo di verificare l'ipotesi che l'inibizione dell'apoptosi mediata da vpr possa rappresentare un meccanismo di sopravvivenza intracellulare dell'HIV; 2) le funzioni molecolari della proteina nef e del suo effetto sulla replicazione di HIV-1 attraverso la caratterizzazione di mutanti di nef; 3) i meccanismi di regolazione pre e post-trascrizionali mediati da tat e rev; 4) la valutazione della risposta immune alla proteina Tat nei soggetti HIV positivi; 5) il ruolo del differenziamento macrofagico nell'espressione di co-recettori per HIV-1.

Tempi di esecuzione del programma. 2 anni con proiezione pluriennale.

Risultati. Sono importanti i risultati ottenuti: 1) sullo studio dell'attività anti apoptotica di vpr; l'espressione costitutiva di vpr modifica l'espressione di alcuni

fattori coinvolti nel controllo dell'apoptosi quali molecole di adesione e componenti citoscheletrici; 2) sull'isolamento e la caratterizzazione di una proteina nef mutante la cui espressione è in grado di inibire la replicazione di HIV-1 ipotizzando un suo impiego per applicazioni di terapia genica anti-HIV; 3) sul ruolo del tat extracellulare nell'aumentare l'infettività di HIV-1; 4) sulla dimostrazione della correlazione fra presenza di anticorpi anti-tat nel soggetto sieropositivo con la condizione di Long-term Non Progressor e durante gli stadi iniziali dell'infezione, nonché la dimostrazione che la proteina tat risulta non conservata negli epitopi immunogenici e funzionali, dati importanti per il suo impiego come vaccino.

Costo del programma. 1,8 miliardi di lire da fondi ISS-Progetto AIDS.

Quantità e qualità del personale. 1 dirigente di ricerca, 6 ricercatori senior, 10 ricercatori.

Collaborazioni internazionali. National Institutes of Health, Bethesda, USA.

A3) Programma: Patogenesi del Sarcoma di Kaposi associato ad AIDS

Il Programma si propone di studiare la patogenesi del Sarcoma di Kaposi (KS) (la neoplasia più frequente nei pazienti con AIDS) al fine di identificare target terapeutici mirati. In particolare verranno studiati: 1) i meccanismi molecolari alla base delle proprietà angiogeniche della proteina Tat di HIV-1; 2) il ruolo dell'herpes virus-8 (HHV8) nella patogenesi del KS; 3) i meccanismi di induzione dell'oncogene Bcl2, della sua espressione e del suo ruolo patogenetico nel KS; 4) il ruolo di chemochine, fattori angiogenici e proteasi nell'induzione dell'angiogenesi, invasione, migrazione e permeabilità vascolare. Lo sviluppo di queste ricerche è volto all'approntamento di nuovi farmaci per il controllo del KS e della sua progressione.

Tempi di esecuzione del programma. 2 anni con proiezione pluriennale.

Risultati. I risultati ottenuti hanno evidenziato che nelle fasi iniziali il KS non è un vero tumore, ma un processo reattivo in cui citochine infiammatorie inducono la produzione di fattori angiogenici che mediano la formazione delle lesioni e riattivano HHV8 nelle cellule del sangue. Tuttavia il KS può divenire un vero sarcoma a causa dell'azione della proteina Tat di HIV, dell'attivazione di oncogeni (Bcl2) e della continua espressione di geni trasformanti di HHV8.

Costo del programma. 800 milioni di lire da fondi ISS-Progetto AIDS.

Quantità e qualità del personale. 1 dirigente di ricerca, 4 ricercatori senior, 4 ricercatori.

Collaborazioni internazionali. National Institutes of Health, Bethesda, USA.

B) Progetti strategici per acquisire nel medio-lungo periodo i vantaggi rinvenienti dalle nuove opportunità tecnologiche nelle seguenti aree prioritarie per la tutela della salute: vaccini, oncologia, malattie infettive emergenti e di particolare rilevanza.

B1) Programma: Strategie vaccinali contro l'AIDS

Scopo del progetto è di sviluppare strategie di vaccinazione (preventiva e terapeutica) contro l'AIDS nel modello di *Macaca fascicularis* infettato sperimentalmente con SIV o con chimere SIV/HIV. In particolare il progetto è focalizzato sull'allestimento di un vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1

che, a causa del suo ruolo fondamentale nella replicazione virale e nella diffusione cellula-cellula dell'infezione, costituisce un ottimo target vaccinale. Il razionale di tale approccio vaccinale è lo sviluppo di una prevenzione vaccinale basata non più sulla prevenzione dell'infezione, ma sul controllo della replicazione virale e sul blocco dell'insorgenza di malattia. I dati di tollerabilità, immunogenicità ed efficacia ottenuti nelle scimmie con una preparazione vaccinale contenente la proteina Tat sono per l'avvio di studi clinici di fase I nell'uomo.

Tempi di esecuzione del programma. 3 anni con proiezione pluriennale.

Risultati. In esperimenti preclinici su scimmie *Macaca fascicularis*, un vaccino basato sulla proteina Tat o sul DNA che codifica per Tat è stato in grado di controllare l'infezione con un virus chimerico SIV/HIV altamente patogeno. Le scimmie hanno generato una forte risposta immunitaria, sia umorale che cellulo-mediata verso la proteina. Lo studio dei correlati di protezione ha indicato che la risposta cellulare indotta da Tat (CAF, Th-1 e CTL) è presente in tutte le scimmie protette. Risultati importanti sono stati anche ottenuti utilizzando come vaccino, nello stesso modello animale, un virus attenuato delecto nel gene nef che conferisce una protezione a successive infezioni con virus altamente patogeni.

Costo del programma. 5 miliardi di lire da fondi ISS-Progetto AIDS.

Quantità e qualità del personale. 1 dirigente di ricerca, 4 ricercatori senior, 10 ricercatori.

Collaborazioni internazionali. National Institutes of Health, Bethesda, USA; Biomedical Primate Research Center, BPRC, Olanda.

B2) Programma: Terapia delle malattie da virus

Il Progetto si propone di affrontare con un approccio multidisciplinare la terapia di infezioni virali croniche (come l'infezione da HIV, le epatiti B e C, le infezioni da virus erpetici, le infezioni da papilloma virus), di patologie emergenti (quali le febbri emorragiche e le malattie da prioni) e di quelle con rilevante impatto sanitario (come l'influenza, altre virosi respiratorie e infezioni da enterovirus). Il Progetto è strutturato in modo che possa essere affrontata ogni "ideale" fase di sviluppo della terapia di una infezione virale, dall'individuazione dei bersagli molecolari, al disegno di nuovi composti, ai primi studi *in vitro*, fino all'analisi della risposta antivirale *in vivo*, al monitoraggio dell'emergenza dei ceppi virali resistenti e al ruolo che potrebbe svolgere un sistema immunitario opportunamente indirizzato.

Tempi di esecuzione del programma. 2 anni con proiezione pluriennale.

Risultati. Importanti risultati sono stati ottenuti in particolare nel campo della terapia dell'infezione da HIV; in particolare sono in corso studi clinici tesi a valutare la capacità di diverse strategie terapeutiche a lungo termine nel mantenere una elevata soppressione virale valutando l'insorgenza delle resistenze genotipiche e la modificazione dei parametri immunologici e virologici. Di rilevanza è anche lo studio clinico per la valutazione di diversi regimi terapeutici per la prevenzione della trasmissione materno fetale dell'HIV svolto in Africa.

Costo del programma. 5 miliardi di lire da fondi ISS-Progetto AIDS e fondi Ministero della sanità - Ricerca finalizzata 1%.

Quantità e qualità del personale. 1 dirigente di ricerca, 5 ricercatori senior, 16 ricercatori.

Collaborazioni internazionali. National Institutes of Health, Bethesda, USA.

B3) Programma: Monitoraggio clinico virologico di infezioni virali di particolare rilevanza sanitaria

Il Programma è finalizzato allo sviluppo di metodi rapidi per la diagnosi di alcune infezioni virali emergenti e di particolare rilevanza. In particolare: 1) verranno messe a punto nuove tecniche diagnostiche per la malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) che siano in grado di identificare la presenza di infettività nel liquor o nel sangue prima della comparsa clinica della malattia: verrà monitorata la malattia su tutto il territorio nazionale anche al fine di individuare l'eventuale comparsa della MCJ per cui è sospettato un legame con la BSE; 2) verrà effettuato lo studio molecolare delle varianti virali di virus epatitici (B e C) in relazione ai casi di epatiti acute e croniche di dubbia interpretazione e classificazione eziologica e delle quasispecie virali selezionate nel corso delle infezioni persistenti e nel corso di trattamenti antivirali: tali dati costituiscono l'indispensabile base conoscitiva per la valutazione dell'affidabilità degli strumenti diagnostici; 3) verranno effettuati studi sulla circolazione dei virus influenzali sia nell'uomo, allo scopo di identificare le varianti antigeniche emergenti in periodo epidemico, sia nelle specie animali particolarmente coinvolte nella genesi delle pandemie influenzali; 4) verrà effettuata la ricerca dei poliovirus nei soggetti sani e nei soggetti con immunodeficienza per studiare l'evoluzione molecolare ed antigenica dei ceppi virali eliminati e il potenziale effetto negativo nei riguardi dell'eradicazione della poliomielite; 5) verranno messi a punto metodi di diagnosi rapida sierologica o molecolare per i virus trasmessi da artropodi e/o da mammiferi coinvolti in infezioni "importate" con particolare enfasi per i virus causa di febbri emorragiche.

Tempi di esecuzione del programma. 2 anni con proiezione pluriennale.

Risultati. Sono importanti: 1) i risultati sulla caratterizzazione dei ceppi di agente infettivo della MCJ ottenuti mediante la purificazione della PrP patologica e l'analisi del glicotipo di questa proteina da materiale cerebrale di casi con MCJ sporadica, iatrogena e familiare; 2) gli studi in sistemi di espressione *in vitro* sulla funzione delle proteine strutturali e non strutturali del virus dell'epatite C che hanno messo in evidenza il loro coinvolgimento nell'ambito di meccanismi di citopatogenicità; 3) gli studi su un modello innovativo di infezione orale per il poliovirus in topi transgenici per il recettore di poliovirus per definire i siti di replicazione del poliovirus nell'intestino; 4) la caratterizzazione molecolare degli stipiti di virus influenzali isolati da casi di malattia; 5) le caratterizzazioni immunologiche delle proteine di un virus trasmesso da artropodi e causa di malattia neurologica.

Costo del programma. 2 miliardi di lire da fondi ricerca ISS e fondi Ministero della sanità - Ricerca finalizzata 1%.

Quantità e qualità del personale. 3 dirigenti di ricerca, 6 ricercatori senior, 15 ricercatori.

Collaborazioni internazionali. National Institutes of Health, Bethesda, USA.

*Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità
e Direttore responsabile: Giuseppe Benagiano*

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, dicembre 2000 (n. 4) 7° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*