



LETTERE dalla FACOLTÀ

Bollettino della Facoltà
di Medicina e Chirurgia
dell'Università Politecnica
delle Marche

Direttore Editoriale
Prof. Marcello M. D'Errico

Anno XIX n. 2
Marzo/Aprile 2016

Editoriale

3

La transdifferenziazione cellulare come base prospettica di nuove strategie terapeutiche in medicina

di Saverio Cinti

Vita della Facoltà

5

Il messaggio di Michele Caporossi

A medicina, di sera

Corso di lingua inglese
Giorgia Benusiglio racconta la sua esperienza con la droga

Cineforum

*di Loreta Gambini
Mara Fabri*

Donatori di musica
di Annalisa Pavoni

I prossimi appuntamenti

Tumori femminili, dalla famiglia, alla clinica, all'innovazione

di Rossana Berardi

Eccellenze della ricerca premiate in Ateneo

di Alessandro Rappelli

Biomedicina

12

La partita della vita

di Giovanni Tossetta

Caterina Licini

Daniela Marzioni

Medicina clinica

18

Il concentrato piastrinico (PRP) nelle patologie muscolo-scheletriche di interesse ortopedico

di Carlo Bottegoni

Marco Cianforlini

Sandra Manzotti

Antonio Gigante

23

Il ballo in maschera

di Andrea Saitta

Cesare Mariotti

Vittorio Pirani

Alfonso Giovannini

Michele Nicolai

Piergiorgio Neri

Professioni sanitarie

26

Reti cliniche e percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA)

di Adoriano Santarelli et Al.

30

A career as a nurse in the UK

di Mauro Barchiesi

31

Concept analysis

di Giordano Cotichelli

Sandro Ortolani

Francesca Gallone

33

Premio Giovanna Bollini a Claudia Ballarini per la sua tesi di Laurea

Scienze umane

35

La relazione medico-paziente tra arte e storia

di Renato Malta

39

Il teatro di Shakespeare/1

di Alberto Pellegrino

45

La Biblioteca España a Medellín, Colombia

di Giovanna Rossolini

HANNO COLLABORATO A QUESTO FASCICOLO



ROSSANA BERARDI



CARLO BOTTEGONI



MARCO CIANFORLINI



GIORDANO COTICHELLI



MARA FABRI



LORETA GAMBINI



ANTONIO GIGANTE



ALFONSO GIOVANNINI



MONICA IUSTINI



RENATO MALTA



STEFANO MARCELLI



DANIELA MARZONI



PIERGIORGIO NERI



MICHELE NICOLAI



SANDRO ORTOLANI



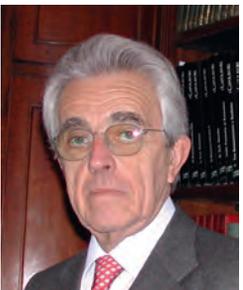
ANNALISA PAVONI



ALBERTO PELLEGRINO



VITTORIO PIRANI



ALESSANDRO RAPPELLI



ANDREA SAITTA



ADRIANO SANTARELLI



GIOVANNA ROSSOLINI



SILVANO TROIANI



SIMONA TUFONI



ANDREA VESPRINI

Hanno inoltre collaborato Mauro Barchiesi, Saverio Cinti, Francesca Gallone, Mirco Gregorini, Caterina Licini, Sandra Manzotti, Cesare Mariotti, Luana Montanini, Giovanni Tossetta.



LA TRANSDIFFERENZIAZIONE CELLULARE COME BASE PROSPETTICA DI NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE IN MEDICINA

Saverio Cinti

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Centro interdipartimentale dell'obesità
Università Politecnica delle Marche, Ancona*

Insegnare all'Università significa dedicarsi anima e corpo alla scienza relativa all'insegnamento per ricavarne opportuni messaggi da trasmettere agli studenti. Il messaggio fondamentale che ho imparato dalla scienza anatomica e che ho cercato di trasmettere è quello di mettere sempre tutto in discussione e di non avere la presunzione di pensare che esistano dogmi scientifici.

Le cellule del nostro corpo sono caratterizzate da uno specifico assetto genetico che detta l'anatomia e la fisiologia propria di quella cellula: così i neuroni hanno la loro specifica anatomia e funzione diverse da quelle della cellula muscolare, ma entrambe condividono lo stesso genoma diversamente assestato. Ma può l'assetto genomico essere modificato in modo fisiologico e reversibile? In altre parole potrà mai un neurone trasformarsi in una cellula muscolare, funzionare come tale per un certo periodo per poi tornare ad essere un neurone?

Può un avvocato trasformarsi in medico-chirurgo, andare in sala operatoria, operare un paziente e poi tornare nel suo studio a svolgere la funzione di avvocato come se niente fosse?

Il comune senso della scienza basato sui dogmi descritti nei libri di testo fa sembrare tutto questo ridicolo e privo di senso, ma i decenni passati ad osservare l'anatomia e

riflettere sugli eventi biologici che essa ci rappresenta, mi hanno indotto a pensare che la transdifferenziazione cellulare fisiologica e reversibile esiste davvero.

Siamo partiti dalla osservazione che il grasso non è disperso come un comune connettivo nell'organismo dei mammiferi, ma ha una sua forma specifica come ogni altro organo. Il suo colore non è uniforme infatti molte sue regioni sono bianche, ma alcune si presentano di colore rosso bruno. Al microscopio le parti bianche sono formate da grandi cellule sferiche al 90% formate da trigliceridi, mentre le parti brune sono formate da cellule poligonali che contengono anch'esse trigliceridi ma sotto forma di piccoli numerosi vacuoli citoplasmatici.

Le cellule sferiche sono dette quindi adipociti bianchi perché formano la parte bianca dell'organo mentre le cellule poligonali sono dette adipociti bruni perché formano la parte rosso-bruna dell'organo. Sono quindi cellule diverse anatomicamente e svolgono quindi funzioni diverse, come sono differenti le funzioni svolte dai neuroni e dalle cellule muscolari. Gli adipociti bianchi ci permettono di sopravvivere tra un pasto e l'altro distribuendo molecole altamente energetiche all'organismo durante il digiuno. Questa funzione fa sorridere al giorno d'oggi ma in realtà essa è stata fondamentale per la sopravvivenza quando era necessario trascorrere periodi prolungati di digiuno prima di accedere al pasto successivo. Gli adipociti bruni ci permettono di sopravvivere a temperature diverse da quelle dei 37°C necessari per una ottimale funzione cellulare. Se pen-

siamo che le temperature terrestri, dove vive l'uomo, variano mediamente da +50°C a -50°C, è intuitivo comprendere come sia fondamentale la termogenesi piuttosto che la termo dispersione.

Gli adipociti bruni sono potenti agenti termogenetici. Dunque due funzioni diverse, opposte nei riguardi della ripartizione energetica dell'organismo l'una risparmia l'energia dei trigliceridi, l'altra la disperde sotto forma di calore. Le cellule di uno stesso organo devono avere finalità comuni, come ad esempio le cellule muscolari e ghiandolari dello stomaco, che svolgono funzioni diverse, condividono lo scopo comune della digestione. Quali finalità comuni condividono i due tipi di cellule adipose? I nostri dati sperimentali ci permettono di concludere che una possibile risposta sia che gli adipociti sono in grado di modificare il loro assetto genetico e trasformarsi nelle due forme a seconda delle necessità dell'organismo: in caso di prolungata esposizione al freddo risulta necessario che le cellule bianche si trasformino in brune, viceversa in caso di prolungata bilancia energetica positiva (dieta obesogena) risulta necessario immagazzinare la preziosa energia (l'organismo non può prevedere se ci sarà o meno un periodo di digiuno) e le cellule bianche si trasformano in brune. Il tutto in risposta a fisiologici stimoli ormonali ed in modo reversibile.

Risposta ragionevole ed in linea con i dati sperimentali, ma che sottende l'imbarazzante necessità di superare il dogma che una cellula matura sia al suo assetto genetico definitivo e sia invece in grado di modificarlo rendendo possibile la con-

versione anatomica e funzionale come l'avvocato in chirurgo di cui sopra.

Una buona strategia scientifica per provare nuove tesi scientifiche è quella di portare esempi alternativi che sostengano l'ipotesi. Proprio l'organo adiposo ci ha offerto un esempio alternativo ancora più eclatante: la cellula adiposa si può trasformare fisiologicamente ed in modo reversibile in cellula ghiandolare in grado di produrre e secernere il latte.

La ghiandola mammaria al di fuori della gravidanza e allattamento è formata da adipociti bianchi e dotti ramificati che confluiscono in un capezzolo. Le cellule che producono il latte (alveolari) si formano durante la gravidanza, permangono nella fase di allattamento per poi scomparire nel periodo post-allattamento. Gli adipociti si riducono progressivamente durante la gravidanza in parallelo all'aumento delle cellule alveolari per poi ricomparire progressivamente nel post-allattamento, di nuovo parallelamente alla scomparsa delle cellule alveolari. I nostri dati sperimentali suggeriscono che il fenomeno sia dovuto alla transdifferenziazione diretta degli adipociti in cellule alveolari durante la gravidanza e allattamento e alla transdifferenziazione delle cellule alveolari in adipociti nel post-allattamento. Per inciso, le cellule alveolari sono ricche anch'esse di trigliceridi (grasso del latte) e quindi sono un terzo tipo di adipociti (cellula parenchimale dell'organo adiposo ricca di trigliceridi citoplasmatici). Poiché esse sono l'elemento predominante dell'organo adiposo allattante, che è di colore rosa, le abbiamo denominate

adipociti rosa.

Quindi i nostri dati sulla transdifferenziazione cellulare non si limitano al bianco-bruno ma si estendono al bianco-rosa. Il significato generale dell'organo sembra quindi dedicato alla distribuzione dell'energia per la sopravvivenza dell'individuo con la plasticità bianco-bruna e alla distribuzione dell'energia per la sopravvivenza della prole con la plasticità bianco-rosa.

Tutto ciò è rilevante per la medicina perché indurre la trasformazione bruna nell'organo adiposo può curare obesità e diabete di tipo 2 (dell'adulto). Infatti senza la componente bruna dell'organo adiposo gli animali diventano obesi e diabetici. Nell'uomo è possibile ottenere questa trasformazione sia con l'esposizione al freddo che con il trattamento di farmaci e con l'esercizio fisico.

Quindi, in conclusione, le nostre osservazioni anatomiche offrono la possibilità di superare dogmi di biologia cellulare, suggeriscono vie strategiche innovative per la terapia di malattie molto diffuse come l'obesità e il diabete di tipo 2 e aprono nuove visioni prospettiche per meglio interpretare la patologia della ghiandola mammaria, ma soprattutto ci permettono di trasmettere messaggi anatomici innovativi ai nostri studenti.

E' di nostra grande soddisfazione il fatto che una rivista di grande prestigio ci abbia recentemente chiesto di riassumere tutti i nostri risultati con una visione prospettica in ambito clinico-terapeutico¹.

1. Giordano A, Frontini A and Cinti S. Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity Nat Rev Drug Discov. 2016 Mar 11.

IL MESSAGGIO DI MICHELE CAPOROSSI

Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliero
Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona



L'Azienda della Salute del presente e del futuro passa attraverso la costruzione di un rapporto nuovo, sempre più stretto fra le funzioni di assistenza, didattica e ricerca clinica e quindi tra il Servizio Sanitario Regionale e l'Università. Noi abbiamo nelle Marche una sola Facoltà di Medicina e un Ospedale d'insegnamento che ha nel tempo maturato una nuova consapevolezza del suo ruolo in stretto contatto con l'organizzazione sanitaria del territorio. Oggi l'Azienda Ospedali Riuniti si appresta a redigere un nuovo Piano

Strategico, strumento di programmazione indispensabile per concentrarsi sull'evoluzione del presente e prepararsi alle sfide del futuro.

E' un'occasione importante per un grande sforzo di visione.

Il Servizio Sanitario deve saper rispondere con aumentata efficacia di nuovi bisogni, determinati dall'invecchiamento della popolazione che comporta un numero sempre crescente di cittadini fragili, anziani, cronici, che ricorrono frequentemente ai servizi e hanno necessità di trovare risposte di pros-

simità e per lo più non ospedaliero e la diffusione sempre maggiore di cittadini informati, competenti e attivi, che vogliono essere partecipi delle scelte riguardanti la loro salute, esercitano il diritto alla libera scelta dei professionisti e delle strutture.

La nostra Azienda deve avere una grande capacità di ascolto dei bisogni.

Per questo non basta conferire competenze ai professionisti ma far

sprigionare tutte le migliori doti di umanità e di dialogo con i pazienti, obiettivo compreso nei processi formativi della nostra Facoltà. Dobbiamo camminare insieme per far sì che il futuro del Servizio Sanitario nazionale sia solidamente disegnato all'insegna dell'equità e della appropriatezza che sono dimensioni fondanti di una vera, piena qualità dell'assistenza.

Michele Caporossi

A MEDICINA, DI SERA

Corso di lingua inglese

Dopo le attività culturali tenute a marzo, la "vita" serale della Facoltà continua offrendo agli studenti, docenti e personale tecnico e amministrativo una nuova iniziativa organizzata dai Dott.ri Gianluca Fulgenzi e Laura Graciotti. Il progetto culturale, in questa occasione rivolto al miglioramento della comprensione della lingua inglese, avrà inizio mercoledì 6 aprile 2016 alle ore 19,30 nell'aula B, Polo Eustachio, della Facoltà di Medicina e Chirurgia; tratterà, come primo argomento, la Biodiversità.

Accanto la locandina dell'iniziativa.

IMPROV ENGLISH
Early Night English Practice

You are welcome to join us for video presentations followed by open discussion in English

Proposed Topic:
Biodiversity

Wednesday, April 6th 2016
at 7:30PM

For more information, please call us:
Gianluca Fulgenzi 071 2206264 Laura Graciotti 071 2206242

Giorgia Benusiglio racconta la sua esperienza con la droga

“**S**e non riuscite ad amarvi abbastanza, cercate di farlo per le persone che vi amano e poi imparerete ad amarvi”.

L'importante messaggio emerso nel corso dell'incontro che si è tenuto lo scorso 22 marzo presso la nostra Facoltà con Giorgia Benusiglio è che “non bisogna mai smettere di informare i giovani sui danni delle droghe, in particolare su quelle erroneamente considerate innocue, proprio come l'ecstasy”. Avere le informazioni giuste, conoscere le conseguenze della scelta che si è tentati di fare e chiedersi fino a che punto si è disposti a correre il rischio è fondamentale per ognuno di noi.

«Una volta, che vuoi che sia, mica si muore per mezza pasticca» scrive Giorgia Benusiglio sul suo libro testimonianza “Vuoi trasgredire? Non farti!” dove racconta l'ignoranza e l'incoscienza con cui lei, ancora ragazzina, ha affrontato il rischio pensando che “prenderla una volta è una cosa sbagliata sì, però finisce lì”.

E invece, purtroppo, lì non è finita perché quella mezza pasticca



ha provocato un'epatite tossica fulminante, richiesto un repentino trapianto di fegato e ha trasformato Giorgia, in pochissimo tempo, da persona sana a “paziente a vita”.

Raccontando la sua esperienza personale Giorgia ha ricordato momenti commoventi riferiti alla sua famiglia ed in particolare a suo padre Mario e, riferendosi proprio alle conseguenze subite da quella sciocca ricerca di “sballo” ha messo in risalto la difficoltà di accettarle soprattutto quando diventi adulto e ti rendi veramente

conto che quella scelta, che al momento sembrava assolutamente banale, condizionerà per sempre la tua esistenza e quella delle persone che ti amano.

L'effetto prodotto dalla testimonianza portata da chi ha vissuto personalmente l'esperienza è stato sicuramente molto positivo per tutti i numerosi presenti perché il corpo, gli occhi, le gestualità della persona che ti sta di fronte parlano di più che una semplice frase pronunciata al di là dello schermo.

Loreta Gambini

Cineforum

L'iniziativa del Cineforum ha preso avvio il 2 marzo con il film-documentario di Andrea Segre *Come il peso dell'acqua*, con Marco Paolini e Giuseppe Battiston. Il film, realizzato nel 2014, riguarda il problema dei flussi migratori, delle motivazioni che spingono tante persone a lasciare le loro terre per raggiungere l'Europa, dei pericoli che affrontano e della successiva accoglienza. Dopo la proiezione è intervenuta Sabina Vita, infermiera della Croce Rossa attiva a Senigallia, che ha avuto un'esperienza di due anni a Mineo, in Sicilia, nel centro di accoglienza che ospita circa 2.000 immigrati in attesa di permesso di soggiorno.

Nella seconda serata, il 16 marzo,

è stato proiettato il film per la TV del 2007 di Gianluca Tavarelli *Maria Montessori: una vita per i bambini*, con

Paola Cortellesi, dedicato ad una delle prime donne medico in Italia, protagonista della neuropsichiatria infantile e





della pedagogia del Novecento. La figura di Maria Montessori si presta a diverse letture e sollecita molte riflessioni sulle difficoltà della donna nel lavoro, sui prezzi da pagare nella vita affettiva, sull'impegno politico e sociale. Alla conclusione del film è intervenuta l'avv. Roberta Montenovò, dell'associazione Donne e Giustizia, che prendendo spunto dall'impegno politico di Maria Montessori ha ricordato le conquiste femminili realizzate a partire dal 1946, quando in Italia le donne hanno avuto diritto di voto, ma ha anche sottolineato le sfide che rimangono da affrontare an-

che in Europa.

In occasione dell'apertura serale della nostra Facoltà, mercoledì 13 aprile, alle ore 20:00, nell'auditorium Montessori, sarà proiettato un film di Mario Monicelli del 1957, intitolato *Il medico e lo stregone*, con grandi attori come Vittorio De Sica e Marcello Mastroianni. Il film riguarda il tema ancora molto attuale del confronto tra medicina e pratiche terapeutiche mistificatorie e ci interroga sui problemi comunicativi che la medicina scientifica continua ad avere nei confronti dei pazienti.

Mara Fabri

DONATORI DI MUSICA

“Oggi non mi preoccuperò di essere o non essere all'altezza o di sbagliare qualche nota. L'unica cosa che importa è che voi ed io possiamo stare bene tutti insieme per un'ora grazie alla musica!”

Con queste bellissime parole il Maestro Roberto Prosseda ha cominciato il suo concerto all'Ospedale Regionale di Torrette per i Donatori di Musica.

Il concerto si è tenuto il giorno 15 marzo 2016 ed è stato organizzato dalla musicologa Annalisa Pavoni, che ha scritto per *Lettere* il commento della serata. Le fotografie sono di Saverio Salvemini.

L'esperienza dei Donatori di Musica nasce per un caso e per un incontro. Un breve incontro fondamentale che accade all'ospedale di Carrara,

nel reparto di oncologia, tra un medico, Maurizio Cantore, e un malato di cancro, Gian Andrea Lodovici. Solo che né Maurizio Cantore né Gian Andrea Lodo-

vici interpreteranno i loro ruoli in maniera canonica, dando inizio ad una rivoluzione dal nome Donatori di Musica. E' il 2007: Lodovici è un malato ormai senza speranza, che ha rinunciato a tutto, ma la persona Lodovici è uno dei maggiori critici musicali in circolazione e il più importante producer discografico di musica classica italiana. Ha 47 anni, un figlio appena nato, una malattia che ha preso il sopravvento su tutto. E' per "riattivare" Gian Andrea, che Cantore gli fa una proposta spregiudicata per la situazione in cui si deve realizzare: cosa sai fare? Gli chiede. E la risposta porterà alla prima stagione concertistica in un reparto di oncologia. Una vera stagione concertistica (con un vero pianoforte, lo strumento più ingombrante e più dif-



Il Maestro Prosseda in concerto presso l'Azienda O.U. Ospedali Riuniti di Ancona

ficile da gestire, ma che, con la sua presenza fisica, testimonianza una scelta importante), con i più prestigiosi musicisti italiani, di ogni provenienza, non solo classica, ma anche jazz, pop, che da allora ad oggi, ogni settimana arrivano e “donano”, non più solo a Carrara, ma in tanti reparti in Italia. Donano la Musica, ma non la musicoterapia, non un concerto di beneficenza, non un grande evento estemporaneo giustificato dal calibro dei musicisti, non un momento ricreativo. E neanche la musica è così centrale, perché è solo un eccellente pretesto, un mezzo meraviglioso per arrivare allo scopo di questa “pratica”: creare una nuova relazione tra il paziente e il medico, “migliorare la qualità umana e psicologica della permanenza del malato in ospedale” - (come scrive Claudio Graiff, primario dell'oncologia di Bolzano e socio fondatore). Dove adottato in maniera sistematica, e vissuto nelle sue più profonde potenzialità, il “sistema” Donatori di Musica è il detonatore che fa saltare le barriere tra la vita in ospedale e la vita “normale”, modifica la percezione del luogo da parte del malato, abbassa la sua ansia, è la sostituzione del malato con la persona che incontra le altre persone non più a causa solo della malattia, non in quella serie di opposi-

zioni in cui ha sempre la posizione più svantaggiata, sano/malato, medico/paziente, vita/terapia, per tacere di felicità/paura, ansia, dolore, morte. Si aspetta e si prepara il concerto insieme, i medici, gli infermieri, i volontari, i familiari, gli amici, i bambini, gli “ex-malati” che tornano(!), si lasciano camici e pigiama, e la musica e i musicisti senza frac irrompono nel reparto, tutti insieme si gode della bellezza, della gioia, dell'energia di questa forma d'arte, e dopo, ancora insieme, è il momento del buffet, i ruoli ormai sono dimenticati, ci sono solo le persone che si scambiano emozioni, opinioni, sensazioni, conoscenze, è il momento in cui l'informalità diventa la regola, in cui ognuno cede un po' del suo essere medico e del suo essere malato e ci si avvicina, condividendo la stessa esperienza. I Donatori di Musica (premio Alexander Langer 2013) sono, in una definizione, una rete di musicisti, medici, infermieri, volontari, pazienti e familiari dei pazienti, nata ufficialmente nel 2009 per realizzare e coordinare regolari stagioni concertistiche negli ospedali, in totale e assoluta gratuità. In realtà, è una rivoluzione permanente nella relazione tra il malato e la struttura ospedaliera a partire dal medico, e viceversa. Non è una terapia, ma riguarda il passag-



gio dalla tecnica della cura alla cultura della cura. I concerti sono tenuti da musicisti con attività concertistica consolidata per garantire una qualità uguale a quella delle stagioni dei più importanti teatri. Lodovici morirà nel 2008, avendo però individuato il suo successore in Roberto Prosseda, co-fondatore dei Donatori. Ed è stato Roberto Prosseda il primo donatore di musica ad Ancona, nel concerto del 15 marzo, nel vecchio ingresso gremito di persone in cui troneggiava un bellissimo e lunghissimo pianoforte Yamaha, “donato” per l'occasione da Roberto Valli, in cui hanno risuonato le note di Mozart, Mendelssohn e Chopin e per cui ci siamo attivati tutti, dalla Direzione Generale ai volontari. In attesa del prossimo.

Annalisa Pavoni

I PROSSIMI APPUNTAMENTI

Forum di Scienze umane
coordinati da *Stefania Fortuna*

Mercoledì 13 aprile 2016 - ore 15,30 - 17,30 Aula E

**Arte, storia e bioetica nella
relazione paziente-medico**
Renato Malta

Storia della Medicina, Università di Palermo

Università Politecnica delle Marche

**Incontri di
Scienza & Filosofia**

XVII Edizione

ideati ed organizzati da:
Fiorenzo Conti

NUOVE TECNOLOGIE PER IL CERVELLO

Giovedì 12 maggio 2016 ore 17.00
Rettorato, Piazza Roma, Ancona

Laura Ballerini
SISSA, Trieste

Fabio Benfenati
IIT e Unige, Genova

Luciano Fadiga
Unife e IIT, Ferrara

Informazioni: Lconti@univpm.it

TUMORI FEMMINILI, DALLA FAMIGLIA, ALLA CLINICA, ALL'INNOVAZIONE

Tumori femminili, dalla famiglia, alla clinica, all'innovazione: è questo il titolo del convegno che si terrà Mercoledì 25 maggio presso l'Auditorium Montessori della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Politecnica delle Marche.

Durante il congresso si parlerà dei tumori del seno e dell'ovaio, purtroppo sempre più frequenti nella nostra regione.

Se per il tumore della mammella l'importanza dello screening e l'efficacia delle cure, spesso innovative, sono dati ormai consolidati e conosciuti, per quanto riguarda i tumori dell'ovaio molte sono ancora le zone d'ombra e rappresentano malattie neoplastiche femminili tra le più invalidanti e con la prognosi peggiore se non affrontate con trattamenti appropriati.

La giornata di lavori scientifici vedrà protagonisti il Dott. Marco Angelo Colleoni dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano e il Dott. Michelino de Laurentiis dell'Istituto Nazionale Tumori "Pascale" di Napoli, opinion leader indiscussi sui tumori al seno e la

Dott.ssa Domenica Lorusso dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano, esperta di tumori dell'ovaio.

Durante la giornata si confermerà l'importanza di una gestione multidisciplinare di queste patologie al fine di ottenere migliori risultati.

La discussione non sarà un punto di arrivo ma l'inizio di un confronto continuo che riguarderà tutto l'insieme della patologia oncologica femminile. Aspetti riguardanti la diagnosi, la chirurgia e i protocolli chemioterapici saranno affrontati insieme agli esperti di tumori femminili in ambito marchigiano al fine di raggiungere un migliore coordinamento delle diverse professionalità sul territorio.

A partire dalle ore 16.30 sarà prevista la sessione "I tumori femminili, la famiglia ed il territorio" aperta alla cittadinanza, agli studenti e alle Associazioni di Volontariato che operano nella Regione Marche, che potranno in tale contesto portare il proprio contributo e la propria esperienza. Tale sessione sarà moderata dal giornalista scientifico Michele Mirabella e vedrà la testi-



PRESENTAZIONE

Il carcinoma ovarico rappresenta il sesto tipo di neoplasia più diffuso a livello mondiale tra i tumori femminili. Solo in Italia 4.000 nuovi casi ogni anno, ma la prognosi a 5 anni non supera complessivamente il 40% di sopravvivenza.

Si è assistito ad importanti progressi nell'ambito della comprensione dell'eziopatogenesi del tumore ovarico, con nuove acquisizioni dei meccanismi di biologia molecolare alla base dello sviluppo dei diversi istotipi. Inoltre si è assistito ad un lento ma progressivo aumento della sopravvivenza delle pazienti con stadi avanzati di carcinoma ovarico, grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche e all'introduzione di farmaci biologici, comprendenti anche i cosiddetti farmaci intelligenti a bersaglio molecolare. Tuttavia la gestione ottimale delle pazienti affette da carcinoma ovarico rimane un dibattito ancora aperto.

Il tumore della mammella, con oltre un milione di nuovi casi ogni anno nel mondo ed oltre 400.000 morti, è la forma più comune di cancro nelle donne. Nonostante l'alta Incidenza, è visibile un grosso cambiamento nella storia della malattia, rappresentato da un progressivo calo della mortalità e della morbilità. Calo da un lato grazie ai miglioramenti diagnostici, e dall'altro per le maggiori conoscenze che hanno messo a disposizione trattamenti medici sempre più efficaci. Fondamentale che l'approccio terapeutico preveda l'integrazione delle conoscenze di diversi specialisti e la loro stretta collaborazione per una migliore terapia. Il convegno ha l'obiettivo di costruire un momento di confronto tra esperti e le rispettive esperienze, al fine di mettere in pratica le evidenze dei recenti importanti studi clinici e verificare lo stato dell'arte del carcinoma della mammella.

Il congresso "I tumori femminili, la famiglia ed il territorio" si terrà **mercoledì 25 maggio 2016** dalle ore 9,00 alle 19,00 presso l'Auditorium Montessori della Facoltà di Medicina dell'Università Politecnica delle Marche

monianza dell'attrice Rosanna Banfi che ha un vissuto oncologico. In tale sessione, data anche la partecipazione della popolazione, si affronterà il tema dei tumori ereditari.

"I tumori sono ereditari?" – è, infatti, una domanda che ricorre spesso tra le pazienti, una paura diffusa, che si fa più minacciosa di fronte all'assenza di una risposta definitiva.

L'oncogenetica è una nuova frontiera dell'oncologia, dedicata allo studio della componente ereditaria delle malattie tumorali con lo scopo di sviluppare misure diagnostiche, terapeutiche e preventive ad hoc per i soggetti a rischio.

La maggior parte dei tumori che colpiscono mammella e ovaio sono sporadici, cioè le alterazioni del patrimonio genetico insorgono du-

rante l'arco della vita per vari motivi in un ristretto gruppo di cellule (mutazioni somatiche del DNA), da cui poi origina il tumore. Solo una piccola ma significativa percentuale dei tumori a carico di questi organi, stimata tra il 7 e il 10%, è ereditaria: in tal caso, le mutazioni si verificano a livello delle cellule germinali e possono essere ereditate dalla progenie. Ciò non significa che attraverso il DNA viene trasmessa la malattia, ma che esiste la predisposizione (cioè un aumentato rischio rispetto alla popolazione generale) a svilupparla. La presenza delle suddette mutazioni identifica un particolare sottogruppo di soggetti da indirizzare a programmi mirati di sorveglianza e/o prevenzione. Generalmente la consulen-

za genetica oncologica, che ha come obiettivi, tra gli altri, la ricostruzione del pedigree familiare, la valutazione del rischio genetico, la selezione del probando e del test da effettuare (su prelievo di sangue) e la comunicazione dei risultati dello stesso, viene offerta ad una persona o ad nucleo familiare quando si ritiene che vi sia un rischio di ammalare di patologia tumorale per la presenza di una predisposizione di tipo familiare/ereditario.

La consulenza genetica oncologica è considerata un'attività ultra-specialistica ed è attualmente presente presso pochi Ospedali Italiani. Il Centro regionale ad alta specializzazione in Genetica Oncologica della Clinica di Oncologia Medica, istituito nel dicembre 2004, è l'unico

nella Regione Marche ad effettuare questo tipo di attività e opera in collaborazione con le Strutture di Oncologia Medica presenti nel territorio regionale, oltre che con gli specialisti e i medici di medicina generale che chiedono consulenza.

Grazie all'oncogenetica oggi, a differenza di quanto avveniva alcuni decenni fa, è possibile quindi sapere in anticipo se si è portatori di una mutazione genetica che predisponde ad ammalarsi di tumore. In tal caso si può intervenire per diagnosticare l'eventuale neoplasia in tempo utile per garantire ai malati le cure migliori.

E per il momento mi fermo qui. Metto il punto. Punto e non basta perché altre interessanti iniziative e attività seguiranno.

Rossana Berardi

ECCELLENZE DELLA RICERCA PREMIATE IN ATENEO

Il 2 Aprile 2016 si è svolta ad Ancona, nell'Aula del Rettorato dell'Università Politecnica delle Marche, la prima edizione di "Freschi d'Accademia", la nuova iniziativa dell'Associazione "Le Cento Città" tesa ad illustrare e meglio far conoscere le "eccellenze" delle scientifico-culturali degli Atenei marchigiani premiando i docenti/

ricercatori che, nell'ultimo triennio, si siano particolarmente distinti nell'ambito di tre macroaree: quella giuridico-economica, quella agro-bio-medica e quella tecnologica.

Dopo i saluti del Dott. Luciano Capodaglio, Presidente di "Le Cento Città" e del sottoscritto quale delegato per "Freschi d'Accademia", il Magnifico Rettore Prof. Sauro Longhi



Il Prof. Saverio Cinti durante la sua presentazione



I tre premiati Prof. ri Marco D'Orazio, M. Giovanna Vicarelli, Saverio Cinti con il Presidente de Le Cento Città, Dott. Luciano Capodaglio, il Magnifico Rettore Prof. Sauro Longhi ed il Prof. Alessandro Rappelli organizzatore dell'evento (fotografie di Luciano Piva)

ha sottolineato il valore della ricerca scientifica nell'Università Politecnica delle Marche ricordando che la nostra Università risulta al sesto posto, per qualità della ricerca, fra i 31 atenei di medie dimensioni con posizioni di primato in Medicina e Scienze. Sempre in termine di valutazione comparativa della qualità del sistema universitario, sviluppata dal Sole 24 ore, anche quest'anno la nostra università ha mantenuto la sesta posizione tra tutte le università italiane, grazie ai dati molto positivi della ricerca in tutte le aree scientifiche dell'Ateneo. Il Rettore ha poi illustrato i criteri che lo hanno portato a designare la Prof.ssa Maria Giovanna Vicarelli per l'area giuridico-economica, il Prof. Saverio Cinti per l'area agro-bio-medica ed il Prof. Marco D'Orazio per l'area tecnologica.

Il Prof. Saverio Cinti, Ordinario di Anatomia Umana, ha illustrato i risultati ottenuti da lui e dal suo gruppo negli ultimi anni sulla fisiopatologia del tessuto adiposo descrivendo le funzioni e caratteristiche degli adipociti bianchi, degli adipociti bruni e degli adipociti rosa sottolineando, in particolare, come questi siano in grado di attuare una riprogrammazione genetica trasformandosi da bianchi a bruni per soddisfare l'esigenza della termogenesi in caso di esposizione cronica al freddo e, al contrario, gli adipociti bruni in bianchi in caso di esposizione cronica ad una dieta ipercalorica; infine gli adipociti bianchi della ghiandola mammaria si trasformano, durante la gravidanza, in cellule alveolari capaci di produrre il latte per poi ritornare cellule adipose bianche nel periodo

postallattamento. Tali studi offrono la possibilità di intraprendere nuove vie terapeutiche per l'obesità ed il diabete dell'adulto sfruttando la transdifferenziazione bianco-bruna (browning dell'organo adiposo) ottenibile anche con farmaci agonisti dei recettori beta-3 adrenergici di ultima generazione.

Nella sua relazione la Prof.ssa Vicarelli, Ordinario di Sociologia Economica, ha illustrato il ruolo della sociologia quale scienza riflessiva del benessere sociale. In particolare ha focalizzato la sua attenzione sui temi delle politiche e delle professioni sanitarie essendo fra i fondatori della Società Italiana di Sociologia della Salute, proponendo modelli di integrazione socio-sanitaria e di formazione manageriale in sanità.

Il Prof. Marco D'Orazio, Ordinario di Architettura Tecnica,

con la sua relazione intitolata "From people behaviour to behavioural design" ha illustrato la creazione di EPES (Earthquake Pedestrians' Evacuation Simulator) un simulatore dell'evacuazione post-sisma in ambito urbano basato su tecniche multi agente che coniuga aspetti comportamentali con strumenti di previsione del danno post-sisma. Vengono pertanto evidenziate le modalità attraverso le quali rendere intelligenti componenti edilizi ed edifici ed in particolare i modi con cui questi possano acquisire "conoscenza" dei comportamenti degli individui nonchè stimolare specifici comportamenti al fine di migliorare la sicurezza ed il confort degli ambienti abitativi soprattutto in casi di emergenze sismiche o alluvionali.

Alessandro Rappelli

LA PARTITA DELLA VITA

HtrA1 (High temperature requirement A1) e TGFβ1 (Transforming Growth factorβ1) due giocatori nel campo del differenziamento e sviluppo placentare

Giovanni Tossetta
Caterina Licini
Daniela Marzoni

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

La placenta è un organo di origine fetale che ha il ruolo di assicurare il buon esito della gravidanza. E' inoltre l'organo deputato allo scambio di nutrienti e gas tra la madre ed il feto (Cross, 2006; James et al., 2007). L'unità morfo-funzionale della placenta è il villo placentare.

MORFOLOGIA NORMALE DELLA PLACENTA UMANA

Il villo placentare è costituito da un asse stromale, caratterizzato dalla presenza di tessuto connettivo, vasi e macrofagi fetali denominati cellule di Hofbauer e da un rivestimento esterno chiamato trofoblasto. Il trofoblasto è costituito a sua volta di due sottopopolazioni: lo strato più esterno, a contatto con il sangue materno, chiamato sinciziotrofoblasto e lo strato più interno, a contatto con lo stroma villosa, costituito da un unico strato di cellule mononucleate chiamato citotrofoblasto (Benirschke, Kaufmann and Baergen, 2006). Durante lo sviluppo placentare il citotrofoblasto si differenzia tramite due differenti vie: rimane nel villo (VCT: villous cytotrophoblast) originando per fusione il sinciziotrofoblasto oppure si sviluppa fuori dal villo per differenziarsi in citotrofoblasto extravilloso (EVCT:extravillous

cytotrophoblast) rappresentato dalle cosiddette colonne e isole (Benirschke, Kaufmann and Baergen, 2006). Le prime sono vere e proprie colonne di cellule di EVCT che si ancorano a livello della parete uterina, le seconde sono isolotti di EVCT che rimangono adesi alla superficie dei villi placentari (Figura 1). Il VCT è fondamentale per la formazione e sopravvivenza del sinciziotrofoblasto così come per il mantenimento delle interazioni tra sangue materno e tessuti fetali. L'EVCT gioca un ruolo chiave nell'ancoraggio della placenta a livello della parete uterina e nel trasformare le arterie spirali uterine in vasi a bassa resistenza per permettere l'aumento del flusso del sangue materno nello spazio intervilloso (Pijnenborg et al., 1980; Kam et al., 1999). Il differenziamento placentare ed il processo di invasività della parete uterina da parte del EVCT al momento dell'impianto richiedono un'attenta e monitorata regolazione spazio-temporale. Quando l'equilibrio delle molecole coinvolte in questo processo viene a mancare, il processo gravidico subisce delle modifiche con conseguente sviluppo di patologie gravi riguardanti l'alterato sviluppo e differenziamento del trofoblasto fino al coriocarcinoma, ovvero il carcinoma placentare.

PRECLAMPSIA (PE) E RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO (IUGR)

L'alterazione del differenziamento del trofoblasto e del turnover cellulare così come dell'invasività da parte del EVCT sono stati associati ad una grave patologia della gravidanza chiamata preeclampsia (PE). La PE è una patologia ad elevata morbilità e mortalità. L'alterato impianto della placenta porta ad una inefficiente perfusione placentare, a condizioni di ipossia, a stress ossidativo con conseguente rilascio non solo di fattori di crescita ma anche di altri fattori circolanti nel sangue materno. Questi fattori causano una cascata di eventi che portano alla disfunzione degli endoteli, ad infiammazione e proteinuria materna (Redman e Sargent, 2005; Karumanchi et al., 2005; Maynard et al., 2003). La PE può essere complicata da Ritardo di Crescita Intrauterino (IUGR) del feto. Le placente con IUGR presentano un ridotto volume dei villi, un turnover cellulare aberrante, una diminuita proliferazione cellulare ed un'alterata apoptosi. L'alterato sviluppo placentare comporta un insufficiente nutrimento fetale (Scifres e Nelson, 2009) che causa gravi conseguenze, evidenziabili nel periodo perinatale, come il parto pretermine e il basso peso alla

nascita ma anche complicanze come ritardi cognitivi e motori rilevabili solo a lungo termine.

TGFβ1 (TRANSFORMING GROWTH FACTOR β1) E HtrA1 (HIGH TEMPERATURE REQUIREMENT A1)

Numerosi sono i fattori che sono coinvolti nella regolazione dei processi di proliferazione e differenziamento placentare, incluso citochine, fattori di trascrizione e fattori di crescita come per esempio il Transforming Growth Factor β1 (TGFβ1). Il TGFβ1 è un membro di una superfamiglia di fattori di crescita che regolano una vasta gam-

(Attisano e Wrana, 2002).

Recentemente è stato dimostrato che la serina proteasi High temperature requirement A1 (HtrA1) è in grado di legarsi al TGFβ1, ovvero di controllare la produzione e/o secrezione del fattore di crescita stesso o del suo precursore in diverse condizioni sperimentali (Fridrich et al., 2015). L'HtrA1, è un membro della famiglia delle proteine HtrA, è una proteina di secrezione con più domini tra cui uno con attività serin proteasica (Clausen et al., 2002). E' sempre più evidente che l'HtrA1 è coinvolto nello sviluppo fisiologico di molti or-

dei villi placentari ed in modo particolare nel sinciziotrofoblasto (Lysiak et al., 1995; Schilling et al., 2000; Todros et al., 2007) mentre lo stroma del villo non esprime questo fattore di crescita (Figura 2). Nei tessuti placentari di soggetti affetti da PE complicata da IUGR, il TGFβ1 è localizzato ugualmente nel sinciziotrofoblasto ma con un'espressione quantitativamente più elevata rispetto le placente fisiologiche di pari età gestazionale (Todros et al., 2007). L'analisi quantitativa per il TGFβ1, tramite test ELISA, di omogenati tissutali ha dimostrato un'espressione statisticamente più elevata nel-

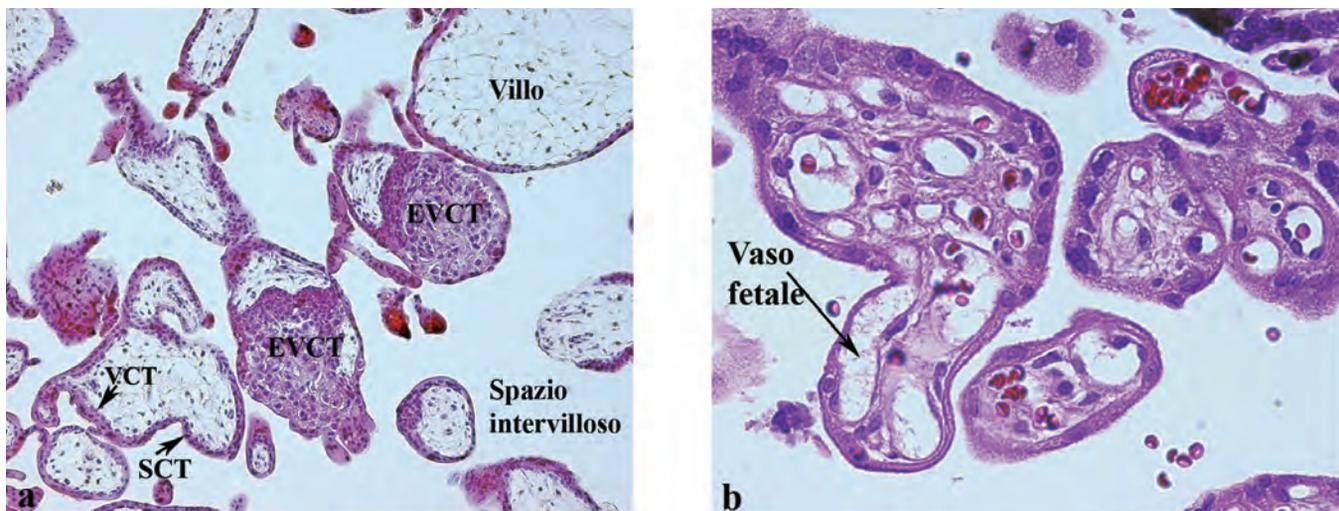


Figura 1. Colorazione ematossilina-eosina di placente al primo trimestre di gestazione (a, 9 settimane di gestazione) e di placente a termine (b, 39 settimane di gestazione). Nella figura sono presenti due colonne di EVCT e alcuni villi placentari. Tra i villi placentari è presente lo spazio intervilloso. EVCT: citotrofoblasto extravilloso, VCT: citotrofoblasto villosa, SCT: sinciziotrofoblasto.

ma di processi biologici come la proliferazione cellulare, il differenziamento e l'apoptosi (Masague, 1998). Il TGFβ1 è una proteina espressa da differenti tipi cellulari e la placenta ne rappresenta la maggior risorsa. Il segnale del TGFβ1 coinvolge due recettori transmembranali, di tipo I e II, e le proteine intracellulari SMAD (SMAD 1-7). In particolare, SMAD2 ha la funzione di propagare il segnale mentre SMAD7 ha funzioni inibitorie. L'attivazione del recettore di tipo I determina la fosforilazione di SMAD2 o SMAD3, che si legano a SMAD4, traslocano nel nucleo dove possono attivare o disattivare la trascrizione di geni target

gani (De Luca et al., 2003; Nie et al., 2003; De Luca et al., 2004). L'HtrA1 è espresso durante la gestazione suggerendo un ruolo nello sviluppo placentare (De Luca et al. 2004; Marzioni et al., 2009) ed in alcune patologie dello sviluppo del trofoblasto (Marzioni et al., 2009) così come nella preeclampsia (Ajayi et al., 2008; Lorenzi et al., 2009; Marzioni et al., 2012; Zong et al., 2013).

TGFβ1: CONFRONTO TRA CONDIZIONE FISIOLGICA E PE COMPLICATA DA IUGR

Studi di immunohistochimica dimostrano che il TGFβ1 è espresso a livello del trofoblasto

le placente PE complicate da IUGR (Figura 3) confermando il dato immunohistochimico (Todros et al., 2007). Inoltre molti studi hanno cercato di valutare non solo la presenza di TGFβ1 nel sangue di gestanti con gravidanze fisiologiche ma anche di gestanti con PE. Ad oggi non c'è concordanza di risultati sulla concentrazione di TGFβ1 nel sangue materno, in quanto alcuni autori non hanno osservato differenza di concentrazione tra gestazioni fisiologiche e patologiche affette da PE (Huber et al., 2002; Perucci et al., 2014) mentre altri autori descrivono una più elevata concentrazione di TGFβ1 nelle gestanti affette da PE com-

plicate o no da IUGR rispetto i controlli (Feizollahzaden et al., 2012; Briana et al., 2012; Ozkan et al., 2014).

HtrA1: CONFRONTO TRA CONDIZIONE FISIOLÓGICA E PE COMPLICATA DA IUGR

L'HtrA1 è presente abbondantemente nel tessuto placentare e la sua espressione è regolata durante lo sviluppo (Nie et al., 2003; Oka et al., 2004; Nie et al., 2005). L'HtrA1 è specificamente espresso nel trofoblasto durante la gestazione fisiologica, nel primo trimestre è presente nel VCT e nell'EVCT mentre a ter-

mine è presente sia nel VCT che nel sinciotrofoblasto (De Luca et al., 2004; Marzioni et al., 2009). Negli omogenati di tessuti placentari si evidenzia che l'HtrA1 è maggiormente espresso durante il primo trimestre di gravidanza e diminuisce nelle placente a termine (Marzioni et al., 2009). L'HtrA1 è presente nelle placente PE ed alcuni autori suggeriscono che è ancora più elevato se la PE ha una manifestazione precoce durante la gravidanza ovvero prima delle 34 settimane di gestazione (Zong et al., 2013) mentre altri dimostrano che la PE complicata da IUGR mostra una diminuita espressione

dell'HtrA1 a livello placentare (Lorenzi et al., 2009) (Figura 2). Essendo l'HtrA1 una proteina di secrezione la sua presenza nel sangue materno è stata valutata sia durante la gravidanza fisiologica che complicata da PE con o senza IUGR. Teoh e collaboratori (2015) hanno dimostrato che la concentrazione sierica dell'HtrA1 aumenta proporzionalmente all'aumentare delle settimane di gestazione mentre Zong e collaboratori (2013) hanno dimostrato un picco di concentrazione dell'HtrA1 tra la 17^{ma} e 20^{ma} settimana di gestazione durante la gravidanza fisiologica. Per quanto riguarda la con-

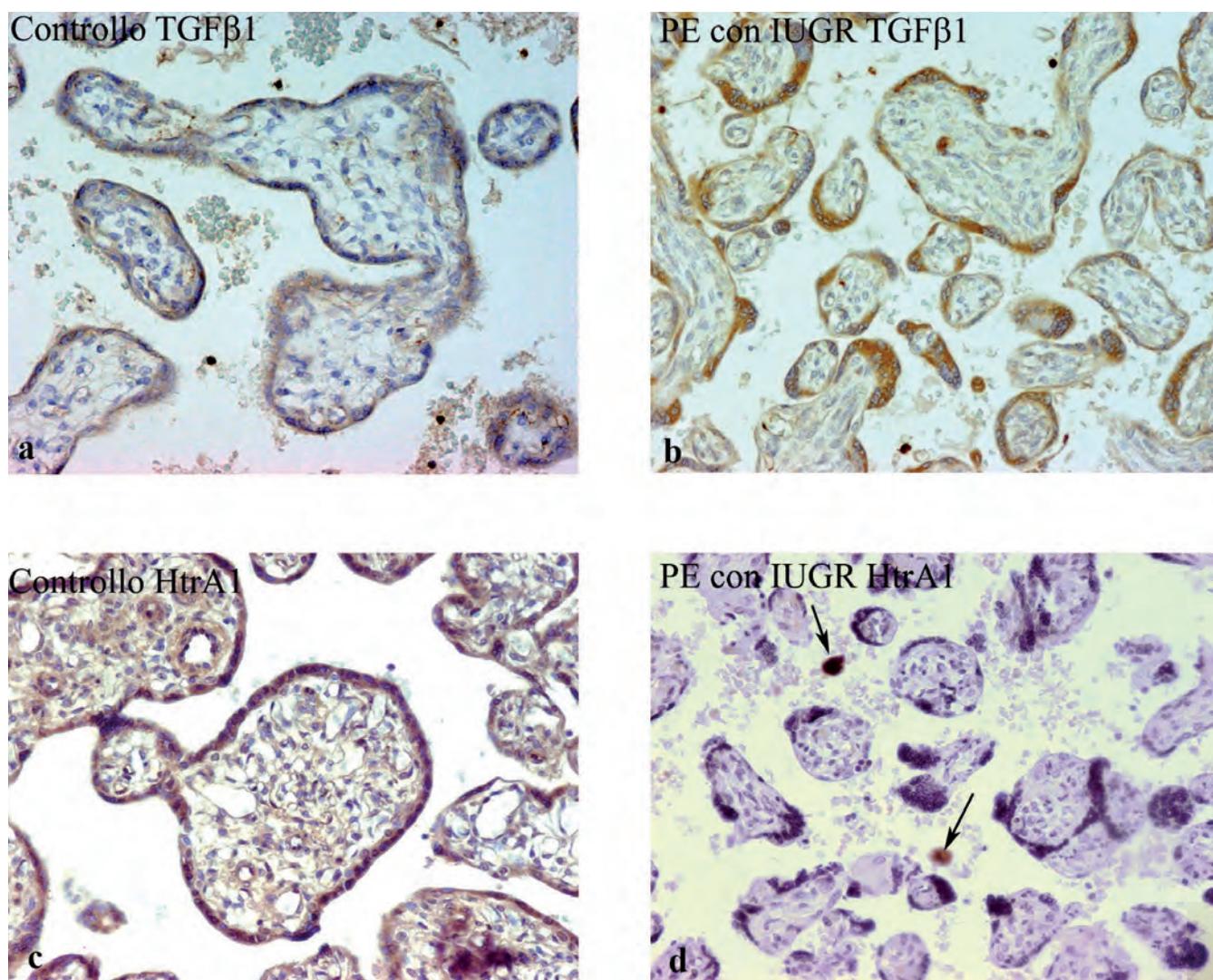


Figura 2. Colorazione immunostochimica per TGFβ1 (a,b) e per HtrA1 (c,d). Il TGFβ1 mostra un'immunocolorazione a livello del trofoblasto (VCT e SCT) sia nel controllo di pari età gestazionale (a, 32 settimane di gestazione) che nella PE complicata da IUGR (b, 32 settimane di gestazione). Si nota un incremento dell'immunocolorazione nella placenta PE con IUGR. L'HtrA1 è sempre espresso a livello del trofoblasto sia nel controllo (c, 33 settimane di gestazione) che nella placenta PE complicata da IUGR (d, 32 settimane di gestazione) ma nella placenta patologica l'HtrA1 è presente solo in isolati aggregati di trofoblasto presenti nello spazio intervilloso (vedi frecce).

centrazione ematica di HtrA1 nelle gestazioni complicate da PE, tutti gli autori concordano nell'aumentata concentrazione di questa proteina (Teoh et al., 2015; Zong et al., 2013; Marzioni et al., 2012)

DISCUSSIONE

Il differenziamento del trofoblasto ed i processi d'invasione della parete uterina durante la formazione della placenta sono processi finemente orchestrati. L'alterazione del loro equilibrio si è dimostrato portare a patologie placentari gravi come la PE complicata da IUGR. Molte molecole,

tari con PE complicata da IUGR (Todros et al., 2007). Nei tessuti placentari il TGFβ1 ha dimostrato avere un ruolo chiave nell'inibire la mobilità e/o l'invasività del trofoblasto così come nell'alterare il turnover del trofoblasto (Simpson et al., 2002; Lash et al., 2005; Zhao et al., 2006; Forbes et al., 2010; Cheng et al., 2013). Numerosi studi riportano che l'HtrA1 influenza il signaling del TGFβ1, alcuni mostrano un legame con il TGFβ1 ma non un'azione proteolitica diretta da parte dell'HtrA1 su di esso mentre altri osservano un'azione sul precursore e altri ancora sui recettori del TGFβ1 (Graham et al.,

2012; Briana et al., 2012; Ozkan et al., 2014) sia nel trofoblasto che nell'EVCT si può suggerire che anche nel tessuto placentare il TGFβ1 potrebbe essere regolato dall'azione dell'HtrA1. La mancanza di HtrA1 potrebbe determinare un'iperespressione di TGFβ1 nelle placente PE complicate da IUGR alterando i delicati processi di proliferazione e differenziamento cellulare osservati in questa patologia. Il coinvolgimento dell'HtrA1 nello sviluppo placentare è stato dimostrato da Hasan e collaboratori (2015) grazie all'utilizzo di topi knockout per l'HtrA1 (HtrA1^{-/-}). Questi autori hanno dimostrato che la mancanza dell'HtrA1 ha portato alla generazione non solo di placente più piccole rispetto i controlli di pari età gestazionale ma anche ad un ritardo di crescita intrauterino del feto. A dimostrazione che la sottoregolazione dell'HtrA1 nei tessuti placentari è specifica della PE complicata da IUGR, alcuni autori dimostrano che le placente PE non complicate da IUGR hanno un'espressione di HtrA1 significativamente più elevata rispetto le placente di pari età gestazionale (Ajayi et al., 2008; Zong et al., 2013). In sintesi, il comportamento dell'HtrA1 nella PE complicata da IUGR (l'HtrA1 è sottoespresso) e nella PE senza IUGR (l'HtrA1 è sovraespresso) è sostanzialmente diverso. Questo dato supporta la sempre più accettata teoria che esistono due tipi di PE, una legata a problematiche fetali definita PE placentare l'altra che non prevede un coinvolgimento del comparto fetale ma solo di quello materno detta PE materna (Redman e Sargent, 2005). Recentemente alcuni dati preliminari sull'aumento dell'HtrA1 nel plasma di gestanti con PE fetale ovvero complicata da IUGR (Marzioni et al., 2012) è stato confermato suggerendo l'utilizzo di questa molecola come potenziale biomarker per la diagnosi precoce di PE fetale (Teoh et al., 2015; Zong et al., 2013). La PE fetale-

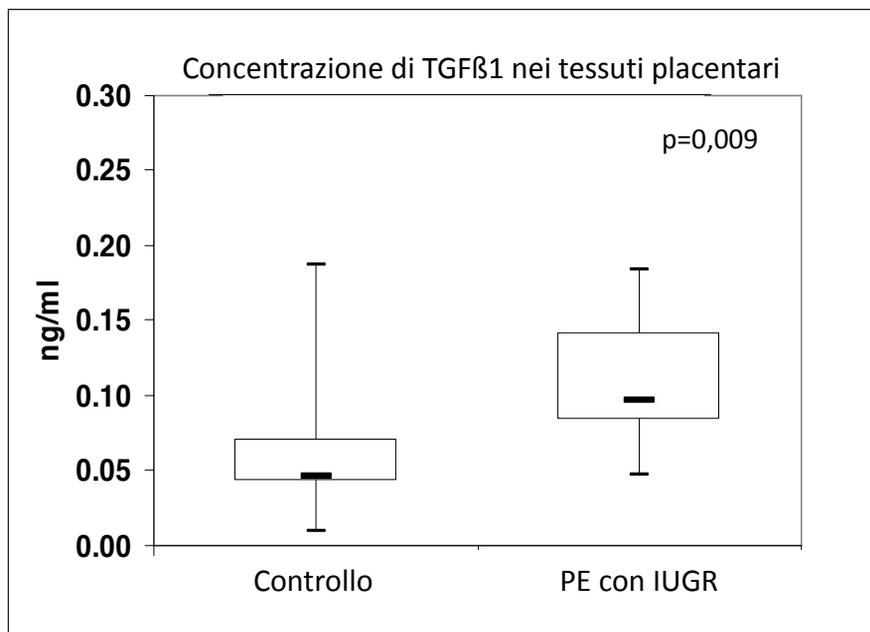


Figura 3. Box plot rappresentante la concentrazione di TGFβ1 nei tessuti placentari di controllo e di placente PE complicate da IUGR (32 settimane di gestazione). La differenza risulta essere statisticamente significativa, $p=0.009$.

comprendenti fattori di crescita e proteasi così come i loro recettori, controllano e coordinano la formazione della placenta sia spazialmente che temporalmente. Il TGFβ1 è espresso nel trofoblasto sia nelle placente fisiologiche che in quelle PE complicate o no da IUGR (Lysiak et al., 1995; Schilling et al., 2000; Todros et al., 2007) ed inoltre la maggior parte dei risultati fino ad oggi disponibili in letteratura suggeriscono chiaramente che l'espressione del TGFβ1 è aumentata nei tessuti placentari

2013; Oka et al., 2004; Shiga et al., 2011). Recentemente Friedrich e collaboratori (2015) hanno dimostrato che l'HtrA1 è un importante regolatore del signaling del TGFβ1 avendo un'azione diretta tramite clivaggio del TGFβ1 maturo con conseguente blocco dell'attività a valle dei segnali attivati da questo fattore di crescita. Considerando che l'HtrA1 nelle placente PE complicate da IUGR è significativamente ridotto (Marzioni et al., 2012) e che il TGFβ1 è significativamente aumentato (Feizollahzaden et al.,

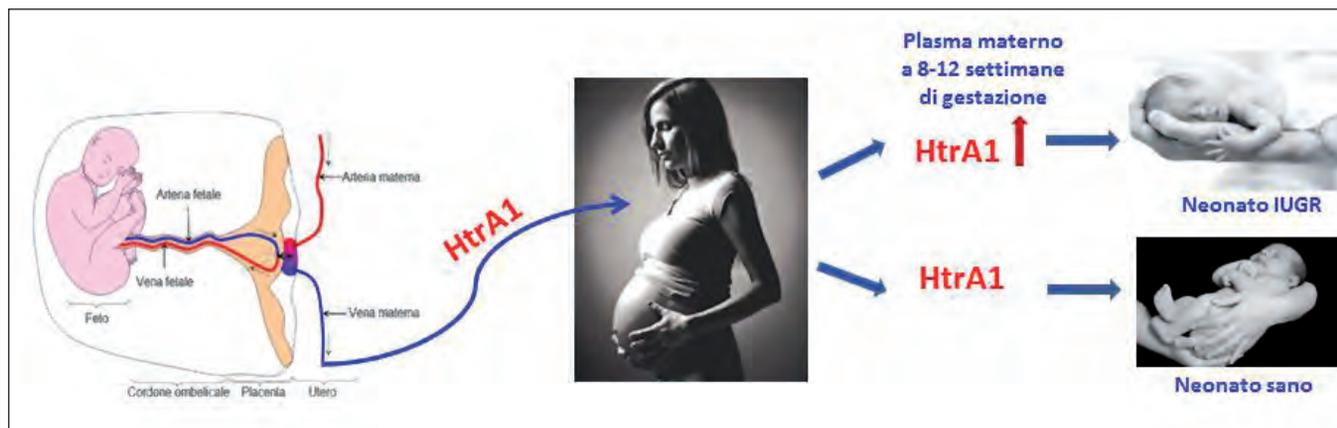


Figura 4. Lo schema descrive la possibilità di utilizzare l'HtrA1 come marker precoce di PE complicata da IUGR

le pur manifestandosi dopo la 20^{ma} settimana di gestazione ha la sua origine fin dalle prime settimane di gestazione. Questi dati dimostrano che lo squilibrio delle molecole da noi analizzate a livello dei tessuti placentari si riflette anche nella circolazione materna.

PROSPETTIVE FUTURE

Alcuni nostri dati preliminari, su prelievi ematici effettuati tra l'8^a e la 12^a settimana di gestazione (non pubblicati), dimostrano che i livelli plasmatici materni di HtrA1 di gestazioni che hanno poi sviluppato PE complicata da IUGR, sono incrementati significativamente (di circa il triplo, $p < 0,01$) rispetto i controlli. Questi risultati aprono sicuramente prospettive future sull'utilizzo dell'HtrA1 come marker precoce di PE complicata da IUGR (Figura 4). Se la PE fetale non venisse curata potrebbe portare gravi, anche gravissime complicazioni come l'infarto ed altri problemi correlati con l'innalzamento della pressione arteriosa per la madre ed in modo particolare per il bambino. Si è evidenziato recentemente che per la cura della PE fetale il trattamento che ha dato i migliori risultati è stato la combinazione di due principi attivi: l'eparina a basso peso molecolare (LMWH) e l'aspirina (Darmochwal-Kolarz et al., 2016). Sfortunatamente, ad oggi soltanto le gestanti con precedenti gravidanze compli-

cate da PE sia materna che fetale vengono trattate preventivamente mentre tutte le gravidanze senza pregressa PE vengono trattate solo al momento dell'insorgenza della patologia che può manifestarsi anche dopo la 34^{ma} settimana di gestazione quando il danno a livello placentare è stato già consolidato. La scoperta di un marker precoce di PE fetale aprirebbe la possibilità di effettuare un trattamento precoce a tutte le gestanti a rischio, anche a quelle che non hanno sviluppato PE durante le gravidanze precedenti e alle gestanti primipare.

Bibliografia

1. Ajayi F, Kongoasa N, Gaffey T, Asmann YW, Watson WJ, Baldi A, Lala P, Shridhar V, Brost B, Chien J. Elevated expression of serine protease HtrA1 in preeclampsia and its role in trophoblast cell migration and invasion. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:557.
2. Attisano L, Wrana JL. Signal transduction by the TGF-beta superfamily. *Science.* 2002;296:1646-7.
3. Benirschke K., Kaufmann P., Baergen RN. (2006) Pathology of the human placenta. 5th ed. Springer. New York, USA.
4. Briana DD, Liosi S, Gourgiotis D, Boutsikou M, Marmarinos A, Baka S, Hasiakos D, Malamitsi-Puchner A. Fetal concentrations of the growth factors TGF- and TGF-1 in relation to normal and restricted fetal growth at term. *Cytokine.* 2012;60(1):157-61.
5. Cheng JC, Chang HM, Leung PC. Transforming growth factor-1 inhibits trophoblast cell invasion by inducing Snail-mediated down-regulation of vascular endothelial-cadherin protein. *J Biol Chem.* 2013;288(46):33181-92.
6. Clausen T, Southan C, Ehrmann M. The HtrA family of proteases: implications for protein composition and cell fate. *Mol Cell* 2002; 10: 443-455.

7. Cross JC. Placental function in development and disease. *Reprod Fertil Dev.* 2006;18:71-6.
8. Darmochwal-Kolarz D, Kolarz B, Korzeniewski M, Kimber-Trojnar Z, Patro-Malyszka J, Mierzynski R, Przegalinska-Kalamucka M, Oleszczuk J. A prevention of pre-eclampsia with the use of acetylsalicylic acid and low-molecular weight heparin - molecular mechanisms. *Curr Pharm Biotechnol.* 2016 Feb 29. [Epub ahead of print]
9. De Luca A, De Falco M, Severino A, Campioni M, Santini D, Baldi F, Paggi MG, Baldi A. Distribution of the serine protease HtrA1 in normal human tissues. *J Histochem Cytochem* 2003; 51: 1279-1284.
10. De Luca A, De Falco M, Fedele V, Cobellis L, Mastrogiacomo A, Laforgia V, Tuduca IL, Campioni M, Giraldo D, Paggi MG, Baldi A. The serine protease HtrA1 is upregulated in the human placenta during pregnancy. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 885-892.
11. Feizollahzadeh S, Taheripahan R, Khani M, Farokhi B, Amani D. Promoter region polymorphisms in the transforming growth factor beta-1 (TGF1) gene and serum TGF1 concentration in preeclamptic and control Iranian women. *J Reprod Immunol.* 2012;94(2):216-21.
12. Forbes K, Souquet B, Garside R, Aplin JD, Westwood M. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) receptors I/II differentially regulate TGF-beta1 and IGF-binding protein-3 mitogenic effects in the human placenta. *Endocrinology.* 2010;151(4):1723-31.
13. Friedrich U, Datta S, Schubert T, Plössl K, Schneider M, Grassmann F, Fuchshofer R, Tiefenbach KJ, Längst G5, Weber BH. Synonymous variants in HTRA1 implicated in AMD susceptibility impair its capacity to regulate TGF- signaling. *Hum Mol Genet.* 2015;24:6361-73.
14. Graham JR, Chamberland A, Lin Q, Li XJ, Dai D, Zeng W, Ryan MS, Rivera-Bermúdez MA, Flannery CR, Yang Z. Serine protease HTRA1 antagonizes transforming growth factor- signaling by cleaving its receptors and loss of HTRA1 in vivo enhances bone formation. *PLoS One.* 2013;8(9):e74094.
15. Hasan MZ, Ikawati M, Tocharu J, Kawaichi M, Oka C. Abnormal deve-

- lopment of placenta in HtrA1-deficient mice. *Dev Biol.* 2015;397(1):89-102.
16. Huber A, Hefler L, Tempfer C, Zeisler H, Lebrecht A, Husslein P. Transforming growth factor-beta 1 serum levels in pregnancy and pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(2):168-71.
 17. James JL, Stone PR, Chamley LW. The isolation and characterization of a population of extravillous trophoblast progenitors from first trimester human placenta. *Hum Reprod.* 2007; 22:2111-9.
 18. Kam EP, Gardner L, Loke YW, King A. The role of trophoblast in the physiological change in decidual spiral arteries. *Hum Reprod.* 1999;14:2131-8.
 19. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int.* 2005; 67:2101-13.
 20. Lash GE, Otun HA, Innes BA, Bulmer JN, Searle RF, Robson SC. Inhibition of trophoblast cell invasion by TGFβ1, 2, and 3 is associated with a decrease in active proteases. *Biol Reprod.* 2005;73(2):374-81.
 21. Lorenzi T, Marzioni D, Giannubilo S, Quaranta A, Crescimanno C, De Luca A, Baldi A, Todros T, Tranquilli AL, Castellucci M. Expression patterns of two serine protease HtrA1 forms in human placentas complicated by preeclampsia with and without intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2009;30:35-40.
 22. Lysiak JJ, Hunt J, Pringle GA, Lala PK. Localization of transforming growth factor beta and its natural inhibitor decorin in the human placenta and decidua throughout gestation. *Placenta.* 1995;16:221-31.
 23. Marzioni D, Quaranta A, Lorenzi T, Morrioni M, Crescimanno C, De Niccolis M, Toti P, Muzzonigro G, Baldi A, De Luca A, Castellucci M. Expression pattern alterations of the serine protease HtrA1 in normal human placental tissues and in gestational trophoblastic diseases. *Histol Histopathol.* 2009 Oct;24(10):1213-22.
 24. Marzioni D, Lorenzi T, Altobelli E, Giannubilo SR, Paolinelli F, Tersigni C, Crescimanno C, Monsurrò V, Tranquilli AL, Di Simone N, Castellucci M. Alterations of maternal plasma HTRA1 level in preeclampsia complicated by IUGR. *Placenta.* 2012;33:1036-8.
 25. Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem.* 1998; 67:753-791.
 26. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649-58.
 27. Nie G-Y, Li Y, Minoura H, Batten L, Ooi GT, Findlay JK, Salamonsen LA. A novel serine protease of the mammalian HtrA family is up-regulated in mouse uterus coinciding with placentation. *Mol Human Reprod.* 2003; 279-290.
 28. Nie G, Li Y, Salamonsen LA. Serine protease HtrA1 is developmentally regulated in trophoblast and uterine decidual cells during placental formation in the mouse. *Dev Dyn.* 2005 Jul;233(3):1102-9.
 29. Oka C, Tsujimoto R, Kajikawa M, Koshihara-Takeuchi K, Ina J, Yano M, Tsuchiya A, Ueta Y, Soma A, Kanda H, Matsumoto M, Kawaichi M. HtrA1 serine protease inhibits signaling mediated by Tgfbeta family proteins. *Development.* 2004;131(5):1041-53.
 30. Ozkan ZS, Simsek M, Ilhan F, Devenci D, Godekmerdan A, Sapmaz E. Plasma IL-17, IL-35, interferon-γ, SOCS3 and TGF-β levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(15):1513-7.
 31. Perucci LO, Gomes KB, Freitas LG, Godoi LC, Alpoim PN, Pinheiro MB, Miranda AS, Teixeira AL, Dusse L5, Sousa LP. Soluble endoglin, transforming growth factor-Beta 1 and soluble tumor necrosis factor alpha receptors in different clinical manifestations of preeclampsia. *PLoS One.* 2014;9(5):e97632.
 32. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta.* 1980;1:3-19.
 33. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308:1592-1594.
 34. Schilling B, Yeh J. Transforming growth factor-beta(1), -beta(2), -beta(3) and their type I and II receptors in human term placenta. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50:19-23.
 35. Scifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J Physiol.* 2009; 587:3453-8.
 36. Shiga A, Nozaki H, Yokoseki A, Nihonmatsu M, Kawata H, Kato T, Koyama A, Arima K, Ikeda M, Katada S, Toyoshima Y, Takahashi H, Tanaka A, Nakano I, Ikeuchi T, Nishizawa M, Onodera O. Cerebral small-vessel disease protein HTRA1 controls the amount of TGF-β1 via cleavage of proTGF-β1. *Hum Mol Genet.* 2011;20(9):1800-10.
 37. Simpson H, Robson SC, Bulmer JN, Barber A, Lyall F. Transforming growth factor beta expression in human placenta and placental bed during early pregnancy. *Placenta.* 2002;23:44-58.
 38. Teoh SS, Zhao M, Wang Y, Chen Q, Nie G. Serum HtrA1 is differentially regulated between early-onset and late-onset preeclampsia. *Placenta.* 2015;36(9):990-5.
 39. Todros T, Marzioni D, Lorenzi T, Piccoli E, Capparuccia L, Perugini V, Cardaropoli S, Romagnoli R, Gesuita R, Rolfo A, Paulesu L, Castellucci M. Evidence for a role of TGF-β1 in the expression and regulation of alpha-SMA in fetal growth restricted placentae. *Placenta.* 2007; 28(11-12):1123-32.
 40. Zhao MR, Qiu W, Li YX, Zhang ZB, Li D, Wang YL. Dual effect of transforming growth factor beta1 on cell adhesion and invasion in human placenta trophoblast cells. *Reproduction.* 2006;132(2):333-41.
 41. Zong L, Wang L, Huang P, Shao W, Song Y, Gou W. High temperature requirement A1 in placental tissues and serum from pre-eclamptic pregnancies with or without fetal growth restriction. *Arch Med Sci.* 2013;9(4):690-6.

IL CONCENTRATO PIASTRINICO (PRP) NELLE PATOLOGIE MUSCOLO-SCHELETRICHE DI INTERESSE ORTOPEDICO

Le esperienze della Clinica Ortopedica e le prospettive future

Carlo Bottegoni
Marco Cianforlini
Sandra Manzotti
Antonio Gigante

Clinica Ortopedica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni è sorta una nuova branca dell'Ortopedia, denominata Ortobiologia, che utilizza le biotecnologie per trovare soluzioni complementari o addirittura alternative alla chirurgia tradizionale nel trattamento di numerose patologie dell'apparato locomotore. Rientrano in questo approccio le terapie cellulari, come il trapianto di cartilagine, l'uso di cellule staminali stromali, gli scaffold biologici e artificiali, la terapia genica e i fattori di crescita.

Come è noto, i fattori di crescita (*Growth Factors*, GFs) sono un variegato gruppo di proteine coinvolte nella migrazione, proliferazione e differenziazione cellulare, e assumono pertanto un ruolo cardine nella rigenerazione tissutale.

Essi possono essere utilizzati a scopo terapeutico: mediante il rilascio diretto di una dose ben definita di GFs, come avviene nel caso del rilascio di Bone Morphogenetic Protein (BMP) 4 e 7 nello stimolare l'osteogenesi riparativa; mediante il rilascio da parte di cellule trasfettate come nella terapia genica; mediante il rilascio di un pool di GFs da un concentrato piastrinico (Platelet Rich Plasma, PRP).

Quest'ultima tecnica si basa sull'ottenimento, mediante centrifugazione del sangue, di un'alta concentrazione di piastrine che rilasciano dai granuli un pool

di GFs a dosi sovra-fisiologiche.

I fattori di crescita maggiormente contenuti nel PRP sono il *platelet-derived growth factor* (PDGF), l'*epidermal growth factor* (EGF), l'*insulin-like growth factor* (IGF-1), il *transforming growth factor* β -1 (TGF β -1), il *vascular endothelial growth factor* (VEGF), l'*hepatocyte growth factor* (HGF), ed il *basic fibroblast growth factor* (bFGF). Essi hanno la capacità di innescare, amplificare e modulare il processo di migrazione, proliferazione e differenziamento cellulare. I granuli contenuti nelle piastrine sono anche fonte di citochine e chemochine coinvolte nella regolazione dell'infiammazione e dell'omeostasi tissutale. Il razionale di impiego di tale terapia è pertanto quello di promuovere e migliorare la risposta biologica riparativa.

L'impiego del PRP è stato largamente proposto in Ortopedia¹ come anche in Chirurgia Maxillo Facciale² ed in Chirurgia Plastica. Diversi dati dalla letteratura hanno confermato l'efficacia clinica del PRP nel trattamento di diversi tipi di lesioni muscolo-scheletriche^{3,4}. Tuttavia molti aspetti di questo approccio terapeutico rimangono poco definiti e controversi.

Il dibattito scientifico deriva innanzitutto dalla estrema variabilità nei metodi di preparazione, concentrazione, attivazione e applicazione del PRP. Il PRP può essere ottenuto sia dal sangue del paziente stesso (PRP

autologo) che da quello di un donatore abituale certificato negativo ai test di screening per le malattie trasmissibili col sangue (PRP omologo), prodotto in genere da un Centro Trasfusionale secondo precisi e rigidi protocolli. Attualmente in Europa sono in commercio più di 40 sistemi diversi per la produzione di PRP ed è pertanto importante per il clinico essere consapevole della estrema variabilità dei metodi di produzione del PRP⁵. Le differenze più importanti tra i protocolli ed i macchinari attualmente utilizzati sono: il volume di sangue prelevato (da 9 a 120 ml), il volume di PRP prodotto (da 3 a 32 ml), gli attivatori (calcio cloruro, calcio gluconato, trombina bovina o umana, chitosano), numero di centrifugazioni (1 o 2), numero di giri durante la centrifugazione e la concentrazione piastrinica finale⁶. Inoltre, la presenza o assenza di leucociti, contenenti notevoli quantità di VEGF, potrebbe influenzare ulteriormente la qualità del PRP e di conseguenza i suoi effetti⁷. Infine, i risultati del trattamento potrebbero essere influenzati dall'età, dal sesso, dall'origine etnica, dall'indice di massa corporea, dalle comorbidità e dallo stile di vita dei pazienti⁸.

TERMINOLOGIA E PRODOTTI PIASTRINICI

L'acronimo PRP è un termine generico. Molte definizioni e

PAZIENTE	Dati sangue basali		Prima centrif. 190 g x 6 minuti		Seconda centrifugazione 950 g x 5 minuti			
	Ptl basali (103/mm ³)	Volume prelievo	Volume plasma	Ptl dopo 1° step (103/mm ³)	Moltip. Ptl	Volume PRP	Ptl dopo 2° step (103/mm ³)	Moltip. Ptl
1	294	40	12	529	1,8	4	1176	4
2	257	40	10	565	2,2	3	1136	4,4
3	176	40	13	422	2,4	5	862	4,9
4	308	40	9	646	2,1	3	1086	3,5
5	258	40	14	490	1,9	3	1113	4,3
6	177	40	9	407	2,3	5	1062	6
7	239	40	10	526	2,2	7	980	4,1
8	221	40	13	553	2,5	4	972	4,4
9	195	40	12	332	1,7	4	1034	5,3
10	183	40	8	494	2,7	3	824	4,5

Tabella 1. Dati clinici ottenuti con il protocollo di centrifugazione in 2 steps. La concentrazione piastrinica raggiunta dopo la seconda centrifugazione rientra nel range definito PRP ($1 \times 10^6 \pm 200.000$ Ptl/ μ l)

acronimi sono apparsi a differenziare i concentrati piastrinici ed il loro stato di attivazione. Anche questa confusione terminologica contribuisce alla carenza di standardizzazione. PRP o PRF (plasma ricco di fibrina) sono gli acronimi più utilizzati per indicare il concentrato piastrinico. La tecnica di produzione permette di eliminare gli elementi del sangue non utili, come i globuli rossi, per concentrare quelli terapeuticamente efficaci: le piastrine, i GFs, i leucociti o il fibrinogeno/fibrina.

Il PRP si può dividere in 4 tipi sulla base del contenuto dei leucociti e di fibrina: PRP puro (P-PRP), PRP con leucociti (L-PRP), PRF puro (P-PRF) e PRF con leucociti (L-PRF)⁹. Il primo, noto anche come plasma ricco di GFs (PRGF), ed il secondo si presentano di solito in forma liquida e sono caratterizzati da una rete di fibrina a bassa densità, rispettivamente senza o con leucociti. Il terzo, chiamato anche plasma ricco di matrice di fibrina (PRFM), e il quarto contengono una rete di fibrina ad alta densità ed esistono solo in forma di gel.

CONCENTRAZIONE PIASTRINICA E CONTENUTO DI ALFA-GRANULI

Il PRP viene definito come una porzione di plasma con una concentrazione piastrinica tra quattro e sei volte il valore basale ($1 \times 10^6 \pm 200.000$ Ptl/ μ l). Negli esseri umani sani la concentrazione media di piastrine nel sangue

intero è di circa 200.000/ml (range di normalità 150.000–350.000/ml). Le piastrine sono piccoli frammenti citoplasmatici anucleati derivanti dai megacariociti e sono i principali agenti responsabili dell'emostasi. Le piastrine sono fondamentali sia per la cascata coagulativa che per la riparazione dei tessuti. Una volta attivate, le piastrine liberano GFs e citochine biologicamente attivi contenuti negli alfa-granuli. Circa il 70% dei GFs sono secreti entro i primi 10 minuti dopo l'attivazione ed entro le prime ore quasi il 100% di essi è stato secreto¹⁰. Come precedentemente accennato, la degranolazione degli alfa-granuli comporta il rilascio di numerosi GFs, come il PDGF, EGF, IGF-I, TGF β -I, VEGF, HGF, e bFGF. Tuttavia, altri fattori bioattivi, che includono proteine di adesione, fattori della coagulazione, fibrinolitici e loro inibitori, proteasi e antiproteasi, proteine antimicrobiche, e glicoproteine di membrana stanno attirando sempre maggiore attenzione¹¹. Gli alfa-granuli contengono anche alcuni mediatori dei monociti e diverse interleucine e chemochine, quali IL-1 β e IL-8, che sono in grado di mediare l'infiammazione, stimolare la chemiotassi, la proliferazione e la maturazione cellulare¹².

PRP NELLA RIPARAZIONE DEL TESSUTO OSSEO

Diversi studi *in vitro*¹³ hanno dimostrato che il PRP è in gra-

do di indurre la proliferazione e l'attività osteogenica degli osteoblasti. Parsons et al.¹⁴ hanno mostrato l'effetto del PRP sulla capacità differenziativa in senso osteogenico delle cellule staminali mesenchimali di derivazione midollare, correlata al contenuto iniziale di bFGF e alla successiva sintesi di TGF- β e BMP-2¹⁵. Su modello animale, il PRP sembrerebbe promuovere l'osteogenesi riparativa, mentre risultati discordanti provengono dagli studi sugli innesti ossei autologhi, omologhi o sintetici. In associazione con cellule staminali mesenchimali di origine midollare o adiposa, il PRP sembrerebbe favorire la rigenerazione ossea *in vivo*. Nella pratica clinica, il PRP è stato utilizzato per migliorare la guarigione delle fratture, la fusione spinale e l'attecchimento dei trapianti ossei¹⁶.

Nella nostra esperienza abbiamo condotto uno studio in cui è stata confrontata la capacità *in vitro* di due proteine morfogenetiche ossee ricombinanti umane (rhBMP-2 e rhBMP-7) e PRP per stimolare la proliferazione e/o la differenziazione di cellule derivate da pazienti con pseudartrosi. Abbiamo utilizzato cellule derivate dal sito sede di pseudartrosi, osteoblasti e cellule staminali mesenchimali derivate da altri siti ossei dello stesso paziente. Il trattamento con rhBMP-7 o rhBMP-2 ha mostrato un aumento dell'espressione dei marcatori osteoblastici (osteonectina e osteocalcina)

nelle cellule derivate dal sito di pseudartrosi. Questo miglioramento è stato più marcato nelle cellule staminali mesenchimali mentre non è stato osservato alcun cambiamento significativo in colture di osteoblasti. Il trattamento con PRP ha prodotto in tutti i campioni analizzati un notevole incremento della proliferazione cellulare senza influenzare la differenziazione. Sulla base dei nostri risultati, per un trattamento biologico efficace della pseudartrosi, sarebbero necessarie piccole quantità di midollo osseo autologo nel sito della lesione al fine di fornire sia GFs che un numero sufficiente di cellule responsive. I nostri risultati hanno dimostrato che la somministrazione sequenziale di PRP e rhBMPs può essere utilizzata come nuova strategia terapeutica delle pseudartrosi¹⁷.

PRP NELLE PATOLOGIE TENDINEE

Alcuni studi *in vitro* condotti su tenociti in coltura hanno osservato buoni risultati in termini di vitalità e proliferazione con diverse formulazioni di PRP, in associazione a scaffolds o a cellule staminali mesenchimali di origine midollare. L'aggiunta di PRP a patch di collagene in cui erano state seminate cellule staminali mesenchimali di origine midollare ha portato ad un miglioramento delle caratteristiche biomeccaniche e istologiche del tessuto bioingegnerizzato¹⁸. Gli effetti del PRP in vivo sono stati valutati nelle lesioni del tendine sovraspinoso del ratto, del tendine flessore superficiale del cavallo, della cuffia dei rotatori del topo e del tendine rotuleo del ratto. Sono stati osservati un miglioramento nella risposta biomeccanica, nell'orientamento delle fibre collagene, nell'attività metabolica, nella sintesi della matrice extracellulare e una diminuzione del numero di cellule infiammatorie^{19,20}. Risultati discordanti provengono dalla combinazione di PRP e cellule staminali mesenchimali²¹. Tuttavia, alcuni studi clinici randomizzati controllati (RCT) sembrano riportare scarsi livelli di efficacia del PRP nel trattamen-

to di epicondilita e tendinopatia della cuffia dei rotatori²².

PRP NELLE PATOLOGIE DELLA CARTILAGINE ARTICOLARE

Condrociti trattati *in vitro* con PRGF hanno mostrato un marcato aumento della sintesi di proteoglicani e collagene. Diversi studi hanno documentato l'efficacia dei GFs nella condrogenesi e nella prevenzione della degenerazione cartilagine congiuntamente al controllo della sintesi e della degradazione delle proteine della matrice extracellulare²³. Un recente studio ha valutato l'effetto di varie formulazioni di PRP sui condrociti umani. Gli autori hanno mostrato che una

lagine rispetto alle microfratture da sole²⁶. Nella pratica clinica tuttavia non è ancora disponibile alcuna evidenza sull'esatto contributo del PRP rispetto al solo trattamento chirurgico.

L'iniezione intrarticolare di PRP può esercitare un'azione positiva in pazienti affetti da osteoartrosi, con un'efficacia maggiore e più duratura rispetto all'acido ialuronico o al placebo in termini riduzione del dolore ed aumento della funzionalità articolare. L'effetto benefico del PRP è temporaneo ed è stimato fino a 1 anno, con un picco di azione rilevabile a 6 mesi. Inoltre, l'iniezione intrarticolare di PRP appare una procedura relativamente sicura, con pochi ef-



Figura 1. Preparazione e infiltrazione intrarticolare del PRP omologo. Entro un'ora dallo scongelamento, viene prelevata dall'unità di stoccaggio una quantità di 4,5 ml di PRP omologo a cui vengono aggiunti 0,5 ml di Cloruro di Calcio (Ca^{2+} 0,22 mEq/dose) per l'attivazione piastrinica. Viene quindi allestito un campo sterile e l'infiltrazione viene eseguita con accesso laterale classico utilizzando un ago da 22 Gouge

concentrazione relativamente bassa di piastrine e pochissimi leucociti stimolerebbe l'anabolismo dei condrociti, testimoniato dall'espressione del collagene di tipo II e dell'aggregano, mentre il PRP ad alte concentrazioni di piastrine e leucociti promuoverebbe il catabolismo, attraverso l'aumentata espressione di IL-1b, IL-6, IL-10 e VEGF²⁴. Alcuni studi in vivo hanno valutato gli effetti del PRP in combinazione con scaffolds (polimeri, collagene e matrice ossea demineralizzata), cellule (condrociti e cellule staminali mesenchimali) ottenendo risultati contrastanti²⁵. Altri studi hanno valutato l'effetto di PRP combinato con microfratture nei difetti condrali nella pecora e nel ratto, mostrando che l'applicazione del PRP porta ad una migliore riparazione della carti-

fetti collaterali a breve termine²⁷.

Alcuni recenti studi hanno messo in luce un possibile ruolo del PRP omologo in questo scenario. Infatti, nonostante lo svantaggio di essere un prodotto da donatore, esso presenta alcuni vantaggi, tra i quali un contenuto determinato di piastrine e leucociti, nessuna interazione farmacologica, nessun discomfort per il paziente e una maggiore concentrazione di GFs specialmente nel paziente anziano. Queste qualità si tradurrebbero in una riduzione dei bias derivati dalle differenze piastriniche interindividuali ed in un prodotto riproducibile e disponibile anche per pazienti in cui il PRP autologo è controindicato a causa di patologie concomitanti. Inoltre, alcuni studi in vitro hanno recentemente dimostrato che le

cellule staminali mesenchimali derivate da paziente anziano rispondono con una minore proliferazione dopo stimolo con PRP proveniente dallo stesso paziente (autologo) rispetto a quello proveniente dal soggetto giovane (omologo)^{28,29}.

Nella nostra esperienza, abbiamo valutato la sicurezza e l'effetto del PRP omologo su pazienti anziani con gonartrosi precoce o moderata per i quali era controindicato il trattamento con PRP autologo. Sessanta pazienti sintomatici, di età compresa tra 65-86 anni, affetti da patologie ematologiche, sono stati trattati con iniezioni intrarticolari di 5 ml di PRP omologo ogni 14 giorni per un totale

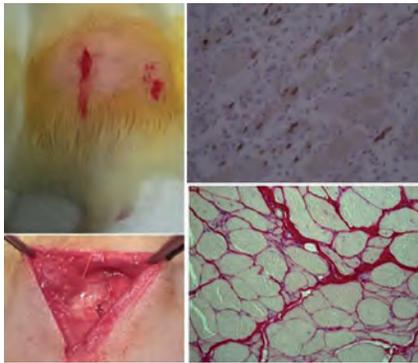


Figura 2. Studio *in vivo* sugli effetti del PRFM nella rigenerazione muscolare. A sinistra, modello sperimentale di lesione muscolare unilaterale a livello del muscolo lunghissimo del dorso di ratto Wistar. A destra, studio immunohistochimico (MyoD) per la valutazione della rigenerazione muscolare (nuclei positivi) e istologico (colorazione Sirius-Red) per la valutazione della presenza di fibrosi (collagene rosso magenta)

di 3 iniezioni (Figura 1). Sono state condotte valutazioni cliniche prima del trattamento, dopo 2 e 6 mesi tramite punteggi IKDC, KOOS e EQ VAS. Abbiamo registrato eventuali eventi avversi ed il grado di soddisfazione del paziente al termine dello studio. Non abbiamo osservato complicanze durante il trattamento o durante il follow-up. È stato altresì osservato un miglioramento statisticamente significativo rispetto alla valutazione basale a 2 mesi dal trattamento, mentre si è verificato un peggioramento clinico statisticamente significativo da 2 a 6 mesi dopo il trat-

tamento. I peggiori risultati sono stati osservati nei pazienti di età maggiore o uguale a 80 anni e in quelli affetti da gonartrosi più marcata. Il 90% dei pazienti si è dichiarato soddisfatto alla valutazione dopo 6 mesi.

Abbiamo concluso che il PRP omologo ha un profilo di sicurezza eccellente ma offre solo un miglioramento clinico a breve termine nei pazienti selezionati. L'età avanzata ed il maggior grado di degenerazione articolare influenzano negativamente i potenziali benefici del PRP omologo³⁰.

In accordo con la più recente letteratura, riteniamo che il ruolo primario del PRP nella cartilagine debba essere ricercato non in una stimolazione diretta dei processi anabolici condrocitari ma piuttosto in una modulazione temporanea dell'omeostasi articolare congiunta all'effetto anti-infiammatorio del PRP.

PRP NELLE LESIONI MUSCOLARI

È importante sottolineare il ruolo fondamentale svolto dai GFs nel processo di rigenerazione muscolare e nell'attivazione delle cellule satelliti. La fibrosi rappresenta il principale ostacolo alla restituzione ad integrum del tessuto muscolare dopo un trauma. Per questo motivo la sua regolazione è uno degli obiettivi dell'uso dei GFs nella gestione delle lesioni muscolari.

L'uso del PRP nel trattamento delle lesioni muscolari scheletriche è basato su dati sperimentali limitati e solo pochi studi *in vivo* hanno dimostrato che i GFs sono in grado di migliorare la rigenerazione muscolare ed aumentare la forza dopo un trauma. In studi sperimentali su modelli animali è stato dimostrato che l'IGF-1, il bFGF e l'NGF sono potenti stimolatori di proliferazione e fusione dei mioblasti. Tuttavia le lesioni muscolari devono essere trattate con alte concentrazioni di GFs a causa della rapida clearance di queste molecole e della loro breve emivita. Hammond et al.³¹, in uno studio sperimentale sugli effetti biomeccanici e biochimici del PRP nelle lesioni muscolari nei ratti, ha dimostra-

to che il PRP può promuovere e accelerare la miogenesi.

Abbiamo condotto uno studio sperimentale sul danno muscolare in un modello di ratto per analizzare gli effetti del PRFM nella rigenerazione del tessuto muscolare danneggiato. Le lesioni sono state create bilateralmente sul muscolo gran dorsale di ratti Wistar. In ogni ratto, una lesione è stata riempita con un PRFM mentre la lesione contralaterale è stata lasciata non trattata, come controllo. Gli animali sono stati sacrificati a 5, 10, 40 e 60 giorni dall'intervento. Abbiamo eseguito un'analisi istologica, immunohistochimica e istomorfometrica per valutare la rigenerazione muscolare, la neovascolarizzazione, la fibrosi e l'infiammazione. Abbiamo anche valutato la presenza di zone di metaplasia, calcificazione e ossificazione eterotopica. I muscoli trattati con PRFM hanno mostrato una migliore rigenerazione muscolare e maggiore neovascolarizzazione. I livelli di fibrosi e infiammazione erano simili a quelli trovati nei controlli mentre metaplasia, calcificazione eterotopica e ossificazione erano assenti sia nelle lesioni trattate con PRFM che nei controlli, suggerendo l'assenza di effetti collaterali del PRFM nel trattamento di lesioni muscolari³².

In uno studio successivo, abbiamo valutato l'utilizzo di diverse concentrazioni di PRP come fonte di GFs. Le lesioni muscolari sono state eseguite unilateralmente sul muscolo gran dorsale di ratti Wistar. Ventiquattro ore dopo trauma chirurgico, la lesione è stata riempita con una iniezione intramuscolare di PRP a 2 concentrazioni diverse. Un gruppo di ratti di controllo non è stato trattato. Gli animali sono stati sacrificati a 3, 15 e 60 giorni dall'intervento. Abbiamo condotto un'analisi istologica, immunohistochimica e istomorfometrica per valutare la rigenerazione muscolare, la neovascolarizzazione, la fibrosi e l'infiammazione. I muscoli trattati con PRP hanno mostrato (Figura 2) una rigenerazione muscolare migliore, maggiore neovascolarizzazione e una

moderata riduzione della fibrosi rispetto ai controlli in modo dipendente dalla dose ricevuta³³.

CONCLUSIONI

Il PRP rappresenta ad oggi una possibilità innovativa nel trattamento di numerose patologie muscolo-scheletriche. Tuttavia, nonostante molti degli studi preclinici abbiano dimostrato un effetto positivo, vi è ancora scarsità di studi clinici RCT che dimostrino l'efficacia di questo trattamento. Infatti, la maggior parte delle evidenze cliniche sono fornite da serie di casi o da studi retrospettivi con campioni di esigue dimensioni e senza un gruppo di controllo.

Nel prossimo futuro la ricerca dovrebbe pertanto sviluppare protocolli di preparazione di PRP uniformi e standardizzati, studi preclinici finalizzati al chiarimento dei meccanismi biologici d'azione dei fattori di crescita piastrinici e studi clinici di sicurezza ed efficacia diversificati per tessuto, patologia e tipologia di pazienti.

Bibliografia

- Slater M, Patava J, Kingham K, Mason RS. Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *J Orthop Res.* 1995 Sep; 13(5):655-63.
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Jun; 85(6):638-46.
- Filardo G., Kon E., Roffi A., Di Matteo B., Merli M. L., Marcacci M. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015 Sep;23(9):2459-74.
- Hamid M. S. A., Yusof A., Mohamed Ali M. R. Platelet-rich plasma (PRP) for acute muscle injury: a systematic review. *PLoS ONE.* 2014;9(2).
- Kaux J.-F., Le Goff C., Seidel L., et al. Comparative study of five techniques of preparation of platelet-rich plasma. *Pathologie Biologie.* 2011; 59(3):157-160.
- Castillo T. N., Pouliot M. A., Dragoo J. L. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *The American Journal of Sports Medicine.* 2011; 39(2):266-271.
- Kaux J.-F., Janssen L., Drion P., et al. Vascular endothelial growth factor-111 (VEGF-111) and tendon healing: preliminary results in a rat model of tendon injury. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal.* 2014;4(1):24-28.
- Evanson J. R., Guyton M. K., Oliver D. L., et al. Gender and age differences in growth factor concentrations from platelet-rich plasma in adults. *Military Medicine.* 2014;179(7):799-805.
- Dohan Ehrenfest D. M., Andia I., Zumstein M. A., Zhang C.-Q., Pin-to N. R., Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal.* 2014;4(1):3-9.
- Wroblewski A. P. M. H., Mejia H. A., Wright V. J. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Operative Techniques in Orthopaedics.* 2010; 20(2):98-105.
- Nurden A. T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thrombosis and Haemostasis.* 2011; 105(supplement 1):13-33.
- El-Sharkawy H., Kantarci A., Deady J., et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *Journal of Periodontology.* 2007;78(4):661-669.
- Kawasumi M., Kitoh H., Siwicki K. A., Ishiguro N. The effect of the platelet concentration in platelet-rich plasma gel on the regeneration of bone. *The Journal of Bone and Joint Surgery—British Volume.* 2008; 90-B (7):966-972.
- Parsons P., Butcher A., Hesselde K., et al. Platelet-rich concentrate supports human mesenchymal stem cell proliferation, bone morphogenetic protein-2 messenger RNA expression, alkaline phosphatase activity, and bone formation in vitro: a mode of action to enhance bone repair. *Journal of Orthopaedic Trauma.* 2008;22(9):595-604.
- Perut F., Filardo G., Mariani E., et al. Preparation method and growth factor content of platelet concentrate influence the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Cytotherapy.* 2013;15(7):830-839.
- Rodriguez IA, Growney Kalaf EA, Bowlin GL, Sell SA. Platelet-rich plasma in bone regeneration: engineering the delivery for improved clinical efficacy. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:392398.
- Gigante A, Cappella M, Manzotti S, Ceconi S, Greco F, Di Primio R, Mattioli-Belmonte M. Osteoinduction properties of different growth factors on cells from non-union patients: in vitro study for clinical application. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2010 Jan-Mar; 24(1):51-62.
- Zhai W., Wang N., Qi Z., Gao Q., Yi L. Platelet-rich plasma reverses the inhibition of tenocytes and osteoblasts in tendon-bone healing. *Orthopedics.* 2012; 35(4):e520-e525.
- Lyras D. N., Kazakos K., Agrogiannis G., et al. Experimental study of tendon healing early phase: is IGF-1 expression influenced by platelet rich plasma gel? *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research.* 2010; 96(4):381-387.
- Lyras D. N., Kazakos K., Tryfonidis M., et al. Temporal and spatial expression of TGF-beta1 in an Achilles tendon section model after application of platelet-rich plasma. *Foot and Ankle Surgery.* 2010;16(3):137-141.
- Chen L., Dong S.-W., Liu J.-P., Tao X., Tang K.-L., Xu J.-Z. Synergy of tendon stem cells and platelet-rich plasma in tendon healing. *Journal of Orthopaedic Research.* 2012; 30(6):991-997.
- Jean-François Kaux, Pierre Drion, Jean-Louis Croisier, and Jean-Michel Crielaard Tendinopathies and platelet-rich plasma (PRP): from pre-clinical experiments to therapeutic use *J Stem Cells Regen Med.* 2015; 11(1): 7-17.
- Wu C.-C., Chen W.-H., Zao B., et al. Regenerative potentials of platelet-rich plasma enhanced by collagen in retrieving pro-inflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis. *Biomaterials.* 2011; 32(25):5847-5854.
- Cavallo C., Filardo G., Mariani E., et al. Comparison of platelet-rich plasma formulations for cartilage healing: an in vitro study. *The Journal of Bone and Joint Surgery—American Volume.* 2014; 96(5):423-429.
- Sun Y., Feng Y., Zhang C. Q., Chen S. B., Cheng X. G. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *International Orthopaedics.* 2010; 34(4):589-597.
- Hapa O., Çakici H., Yüksel H. Y., Firat T., Kükner A., Aygün H. Does platelet-rich plasma enhance microfracture treatment for chronic focal chondral defects? An in-vivo study performed in a rat model. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica.* 2013; 47(3):201-207.
- Marmotti A, Rossi R, Castoldi F, Roveda E, Michielon G, Peretti GM. PRP and articular cartilage: a clinical update. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:542502.
- Lohmann M, Walenda G, Hemedda H, Jousen S, Drescher W, Jockenhoevel S, Hutschenreuter G, Zenke M, Wagner W. Donor age of human platelet lysate affects proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells. *PLoS One.* 2012; 7(5):e37839.
- Vogl M, Fischer J, Jäger M, Zilkens C, Krauspe R, Herten M. Can thrombin-activated platelet releasate compensate the age-induced decrease in cell proliferation of MSC? *J Orthop Res.* 2013 Nov; 31(11):1786-95.
- Bottegoni C, Dei Giudici L, Salvemini S, Chiuazzini E, Bencivenga R, Gigante A. Homologous platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis in selected elderly patients: an open-label, uncontrolled, pilot study. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* April 2016; 8:35-41.
- Hammond JW, Hinton RY, Curl LA, et al. Use of autologous platelet-rich plasma to treat muscle strain injuries. *Am J Sports Med.* 2009;37:1135-1142.
- Gigante A, Cianforlini M, Manzotti S, Ullisse S. The effects of growth factors on skeletal muscle lesions. *Joints.* 2014 Mar 21; 1(4):180-6.
- Cianforlini M, Mattioli-Belmonte M, Manzotti S, Chiuazzini E, Piani M, Orlando F, Provinciali M, Gigante A. Effect of platelet rich plasma concentration on skeletal muscle regeneration: an experimental study. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015 Oct-Dec; 29(4 Suppl):47-55.

IL BALLO IN MASCHERA

L'insidia del linfoma nel mondo delle uveiti

Andrea Saitta^{1,2}
Cesare Mariotti²
Vittorio Pirani^{1,2}
Alfonso Giovannini²
Michele Nicolai^{1,2}
Piergiorgio Neri^{1,2}

Clinica Oculistica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Università Politecnica delle Marche, Ancona

Le *Masquerade Syndromes* (MS) sono un gruppo di condizioni patologiche accomunate dalla presenza di flogosi oculare biomicroscopicamente identificabile o di reperti che simulano flogosi. Condividendo la clinica delle molto più comuni uveiti idiopatiche, le MS possono venire erroneamente diagnosticate e trattate secondo il protocollo di gestione delle uveiti idiopatiche (che si basa su terapia corticosteroidica ed immunosoppressiva) ma con risultati spesso insoddisfacenti. Solo un'esatta diagnosi porta alla remissione del paziente, mentre l'errato approccio clinico può determinare in alcuni casi conseguenze potenzialmente severe sulla prognosi visiva e *quoad vitam*.

Le patologie che più frequentemente sottendono una MS sono le neoplasie linfomatose, tra cui il Linfoma Primitivo Vitreo-Retinico (PVRL) ed il Linfoma Primitivo degli Annessi Oculari.

Secondo la classificazione WHO/REAL, il PVRL è un disordine linfoproliferativo extranodale a localizzazione intra-oculare, soprattutto a sottopopolazione cellule B. Più

specificamente viene classificato morfologicamente, immunofenotipicamente, geneticamente e clinicamente come linfoma diffuso a grandi cellule B (DL-CBL) altamente aggressivo. Il PVRL è il più frequente di tutte le localizzazioni linfomatose intraoculari primitive e la sua incidenza è in aumento.

Rappresenta il 15-25% di tutti i Linfomi Primitivi del Sistema Nervoso Centrale (PCNSL), e la sua incidenza è in netto aumento negli ultimi anni, soprattutto negli anziani immunocompetenti. La causa di questo aumento rimane ad oggi sconosciuta. Inoltre, nel 65-90% dei casi di PVRL alla diagnosi la localizzazione cerebrale è già presente oppure si svilupperà in seguito, solitamente entro 29 mesi. Colpisce in media soggetti attorno ai 60 anni d'età, con una prevalenza del sesso femminile.

Uno dei principali ostacoli nella diagnosi precoce del PVRL consiste nella stretta somiglianza clinico-strumentale con un'uveite posteriore, così come la tendenza a rispondere, sebbene solo parzialmente e temporaneamente, alla terapia steroidea sistemica. Inoltre, l'esordio è insidioso: spesso può essere asintomatico oppure può determinare sintomi aspecifici, come la presenza di corpi mobili nel campo visivo e/o una visione

offuscata. Il segmento anteriore dell'occhio, quando colpito, viene coinvolto marginalmente (soprattutto con cellularità in camera anteriore e precipitati cheratici). È invece il segmento posteriore dell'occhio quello più frequentemente e significativamente interessato dal processo neoplastico, manifestandosi soprattutto con una vitreite caratterizzata tipicamente da un aspetto "a tela di ragno" (Figura 1). Un altro segno del coinvolgimento posteriore consiste nella presenza di foci singoli o multipli di infiltrati giallo-arancioni a livello retinico e coroidale (Figura 2), che talvolta possono essere sovrastati da modificazioni pigmentarie a macchie di leopardo. L'assenza di edema maculare cistoide può essere di grande aiuto nel distinguere questa entità nosologica dalle molto più frequenti uveiti sarcoidotiche e tubercolari. Nella diagnosi differenziale infatti occorre escludere le vasculiti retiniche e le retino-coroiditi. L'interessamento del nervo ottico può essere il segno di diffusione di un linfoma del SNC alle strutture oculari e viceversa.

Il coinvolgimento binoculare si ha nel 63-84% dei casi, nonostante l'esordio sia più spesso monolaterale. L'estensione del processo neoplastico in sede orbitaria è eccezionalmente raro,

1 Servizio di Immunologia Oculare - Ospedali Riuniti Umberto I-GM Lancisi-G Salesi di Ancona
2 Clinica Oculistica - Università Politecnica delle Marche, Ancona

ammesso che si tratti di PVRL e non di un linfoma a partenza extra-oculare.

Il coinvolgimento del SNC, focale o diffuso, si manifesta più frequentemente con alterazioni della sfera cognitivo-comportamentale a testimoniare la frequente localizzazione nel lobo frontale, sebbene l'insorgenza di crisi epilettiche in un paziente con un PVRL diagnosticato in precedenza e con anamnesi negativa per epilessia, sia fortemente suggestivo di invasione neoplastica, così come lo sono emiparesi e atassia di nuova insorgenza. Un'altra possibile modalità di diffusione centrale del PVRL è la meningite linfomatosa senza interessamento parenchimale. In ogni caso, l'estensione cerebrale del PVRL si può sviluppare nel 42-92% dei casi, con un intervallo medio di 8-29 mesi, mentre il 13-25% dei PCNSL mostra segni di coinvolgimento oculare.

Per la diagnosi di PVRL sono indispensabili la biomicroscopia indiretta, l'ecografia e le metodiche di imaging multimodale (fluorangiografia, angiografia con il verde di Indocianina, tomografia a coerenza ottica). La Risonanza Magnetica Nucleare dell'encefalo svolge un ruolo di primaria importanza nella ricerca del coinvolgimento encefalico di un PVRL, dimostrando spesso la presenza di lesioni periventricolari o emisferiche, ma non è di alcuna utilità nella diagnosi del linfoma limitato all'occhio. Ogni volta si sospetti un coinvolgimento cerebrale (soprattutto se identificato in RMN), la rachicentesi deve essere effettuata in quanto la positività citologica di cellule linfomatose permette non solo di fare diagnosi di linfoma senza ulteriori indagini invasive come le biopsie cerebrali in stereotassi, ma anche di tipizzarne le cellule per stabilire lo schema terapeutico più efficace. Ciononostante è importante ricordare che in molti casi di PVRL l'analisi citologica del liquor cefalo-

rachidiano dopo rachicentesi risulta negativa.

Per confermare la diagnosi di PVRL il gold standard è la biopsia vitreale per via pars plana mediante chirurgia vitreoretinica mini-invasiva. Una volta prelevato il campione, le metodiche che permettono effettivamente di diagnosticare il linfoma sono l'analisi morfologica completa di immunocitochimica,

la citofluorimetria a flusso e la diagnosi molecolare.

Inoltre, un test introdotto recentemente e che si sta rivelando sempre più indispensabile nella diagnosi di linfoma è il dosaggio vitreale tramite metodo ELISA dell'Interleuchina-6 (IL-6) e dell'Interleuchina-10 (IL-10), che sono citochine con effetto rispettivamente pro-infiammatorio ed anti-infiam-

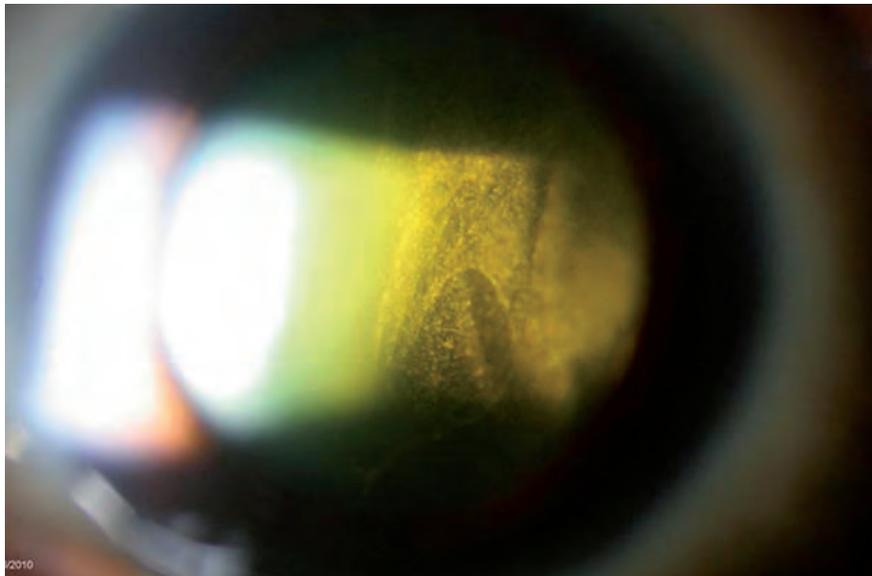


Figura 1. Aspetto in biomicroscopia oculare di un paziente con cellule aderenti alle fibre vitreali che assumono un aspetto "a tela di ragno" suggestivo di vitreite associata a linfoma intra-oculare.

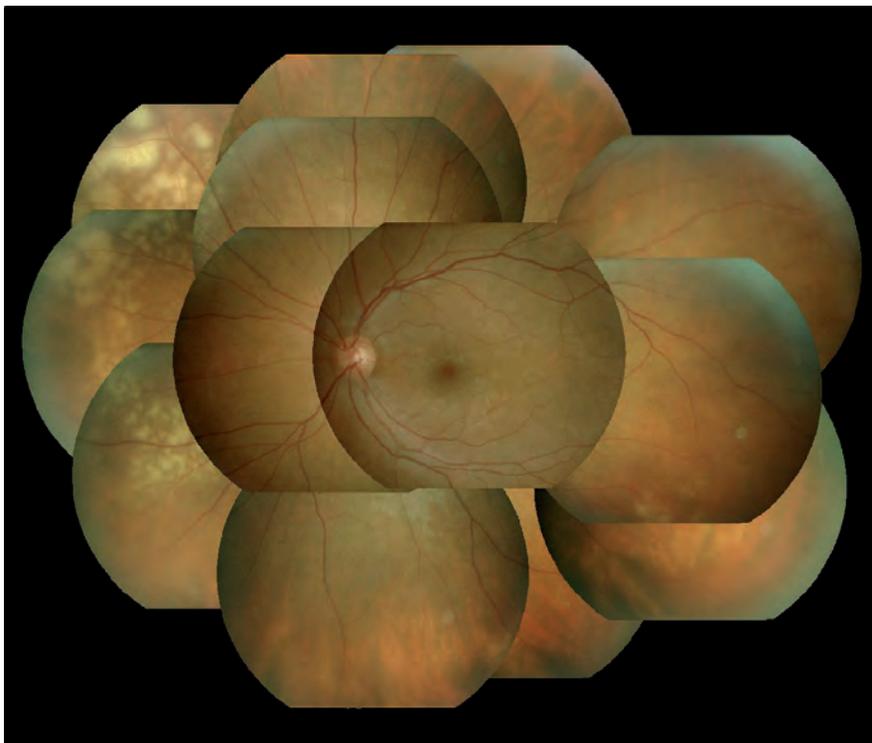


Figura 2. Fondo oculare di un paziente con diffusa infiltrazione coroideale e tipici infiltrati giallastri suggestivi di linfoma intra-oculare.

matorio. Quando il dosaggio del rapporto fra IL-10 e IL-6 supera il valore 1, può essere fatta diagnosi di linfoma intraoculare con una sensibilità pari all'80% ed una specificità pari al 99%. Questo test risulta quindi di notevole aiuto nel confermare la diagnosi di PVRL in casi selezionati, sebbene la concordanza con le altre metodiche può essere necessaria per avere la certezza diagnostica nella totalità dei casi sospetti.

La terapia del PVRL si basa su chemioterapia intraoculare e/o sistemica, radioterapia locale o un'associazione di questi approcci. La scelta del tipo di terapia più adatta si basa su alcuni fattori: malattia localizzata a livello oculare o diffusa al SNC, comorbilità del paziente e risposta della neoplasia al trattamento. A causa della barriera emato-oculare che rende l'occhio un "santuario farmacologico", la chemioterapia sistemica per linfoma B cellulare basata sull'associazione di Metotrexate ad alte dosi e Rituximab non raggiunge le cellule neoplastiche intraoculari in concentrazione sufficiente ad essere efficace senza determinare tossicità sistemica inaccettabile. Questo ha favorito l'utilizzo di chemioterapie intravitreali a base di Metotrexate e Rituximab che, a fronte di una tossicità sistemica inesistente e di una tossicità corneale locale

solo temporanea, permettono di ottenere la remissione completa del PVRL localizzato. In alternativa alla terapia intravitreale è stata riportata l'efficacia della radioterapia a fasci esterni con dosi di 30-35 Gy. Se il PVRL è bilaterale, alla terapia locale (intravitreale o radioterapica) deve essere associata la chemioterapia sistemica. Per le forme con coinvolgimento del SNC, la terapia combinata chemioterapica e radioterapica encefalica può aumentare il tasso di remissioni rispetto alla sola chemioterapia ma la tossicità da radiazioni ne limita drasticamente l'utilizzo soprattutto nei pazienti anziani. Nella gestione del PVRL con estensione cerebrale recidivante o refrattaria attualmente non esiste una terapia comprovata che sia in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti. È tuttora in corso uno studio nel quale si compara la chemioterapia standard con l'approccio combinato chemioterapia più trapianto autologo di cellule staminali per casi di difficile gestione. La mediana di sopravvivenza dei pazienti con PVRL isolato è circa di 29 mesi e può salire fino a 60 mesi qualora la terapia venga iniziata prima che si sviluppi un coinvolgimento cerebrale evidente.

Appare chiaro quindi che, nonostante le metodiche atte a fornire una corretta diagno-

si siano in fase di evoluzione, sia obbligatorio approfondire le tecniche sia di diagnosi, sia di terapia che possano garantire un migliore outcome di una patologia che si cela dietro le fattezze di patologie infiammatorie che invece sottendono un'affezione di altissima severità.

Lettere consigliate

1. Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008.
2. Coupland, S. E., Heimann, H., & Bechrakis, N. E. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004.
3. Hong JT, Chae JB, Lee JY et al. Ocular involvement in patients with primary CNS lymphoma. *J Neurooncol*. 2011.
4. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology*. 2008.
5. Gill MK, Jampol LM. Variations in the presentation of primary intraocular lymphoma: case reports and a review. *Surv Ophthalmol*. 2001.
6. Sagoo SM, Mehta H, Swampillai A J, Cohen VML, Amin SZ, Plowman PN, Lightman S. Primary intraocular lymphoma. *Survey of Ophthalmology*. 2014.
7. Karma A, von WEO, Tommila PV, et al. Primary intraocular lymphoma: improving the diagnostic procedure. *Ophthalmology*. 2007.
8. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, Cassoux N, Touitou V, Smith JR, Batchelor TT, Pulido JS. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*. 2011.

RETI CLINICHE E PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI ASSISTENZIALI (PDTA)

Basi organizzative per appropriatezza, sicurezza ed efficacia

Adoriano Santarelli*

Andrea Vesprini*

Simona Tufoni*

Mirco Gregorini*

Luana Montanini*

Monica Iustini*

Silvano Troiani**

Stefano Marcelli**

Corso di Laurea in Infermieristica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

La L. n. 135/2012, conosciuta meglio come spending review, impone alle Regioni italiane la riduzione dello standard dei posti letto (ppl) dal 4 al 3,7 per mille abitanti; la Regione Marche lo fa con la DGRM 1696/2012 ed il numero dei ppl passa da 6.251 a 5.792.

Ciò avviene riducendo la frammentazione della rete ospedaliera costituita da ben 33 strutture pubbliche, con una dotazione media di ppl in numero di 166, a fronte di una media nazionale di 315, dati che pongono la Regione Marche, secondo i dati del Ministero, al penultimo posto in Italia. La DGRM 1696/2012 prevede la “riconversione di almeno una struttura per Area Vasta, ad esclusione della 5, in attività di supporto territoriale/residenziale extraospedaliero”. La proposta di riorganizzazione a network territoriale si ha con la DGRM 735/2013 che per la riduzione della frammentazione prevede che i ppl da ridurre sono attribuiti pro quota alle Aziende ed Enti del SSR sulla base del numero dei ppl di ognuna di esse; sei strutture non avranno più le funzioni ospedaliere. Il risultato è una disponibilità di ppl tra pubblico e privato convenzionato di 5.701, che corrisponde al 3,64 per mille abitanti. Riduzione

della frammentazione ha significato una riduzione di 790 posti di acuti, mentre la riconversione ha prodotto un aumento di 240 ppl di lungodegenza/riabilitazione. Prevede inoltre: Alta Specializzazione (centri trapianti ed alta specialità); network ospedaliero di integrazione clinica per le acuzie; network territoriale e socio sanitario per post acuzie e fragilità (cure intermedie e specialistica); Casa della salute (Ospedale di comunità).

Riduzione della frammentazione e riconversione devono avvenire in stretta sinergia con la riorganizzazione delle “reti cliniche” per garantire la continuità assistenziale nel percorso che prevede diversi livelli di intensità di cure mediante l’accesso alla rete integrata da ciascun nodo del territorio regionale (Spoke & hub). Così pure diventa fondamentale la riorganizzazione del sistema del soccorso territoriale e dei trasporti sanitari tra i nodi della rete, in una logica unitaria che garantisca uniformità di accesso e di servizio su tutto il territorio regionale. La riconversione dei piccoli ospedali è fondamentale per la realizzazione della Rete assistenziale per anziani, per soggetti fragili, quali disabili, minori e persone che necessitano di cure palliative. La costruzione in rete dei servizi ha l’obiettivo fondamentale di garantire al cittadino, con bisogni

sanitari complessi ed ai suoi familiari, la continuità delle cure grazie all’utilizzo appropriato delle strutture e degli interventi sanitari. L’efficacia di un modello costruito a rete non risiede solo nella validità degli elementi che lo compongono, in particolare nei nodi della rete, vale a dire i servizi e le strutture, ma anche nella capacità di attivare di volta in volta i percorsi più idonei da un servizio all’altro all’interno delle possibili alternative.

Ma il vero cambio di passo si ha con la DGRM 1345 del 2013 “Riordino delle reti cliniche nelle Marche” (Tabella 1). Individuate le strutture che dovranno erogare i servizi, si stabilisce che “non tutti possono fare tutto” e con il supporto di operatori dell’AGENAS (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, ente pubblico che svolge una funzione di supporto tecnico e operativo alle politiche di governo dei servizi sanitari di Stato e Regioni, attraverso attività di ricerca, monitoraggio, valutazione, formazione e innovazione), si individua quando un servizio può essere sicuro. Ciò viene fatto con una revisione di recenti pubblicazioni scientifiche che hanno messo in correlazione le attività clinico assistenziali con l’assetto organizzativo inteso come gestionale e professionale. Si è inoltre attento dal “Regolamento ospedaliero” per le condizio-

* Polo Didattico di Fermo

** Polo Didattico di Ascoli Piceno

ni necessarie a garantire i livelli essenziali di assistenza ospedaliera omogenei sia in termini di adeguatezza delle strutture sia in termini di risorse umane impiegate in rapporto al numero di pazienti serviti ed al livello di complessità della struttura. Inoltre tale documento indirizza la riorganizzazione della rete ospedaliera tenendo conto dei volumi di attività e delle associazioni tra questi ed i migliori esiti delle cure (mortalità a 30 giorni, complicanze od altri esiti). Ad esempio nella chirurgia del Ca del colon la mortalità a 30 giorni diminuisce con un range di 50-100 interventi anno e continua a diminuire leggermente per maggiore volumi di interventi (AGENAS 2013).

Si è evidenziato che, vista l'estrema frammentazione della rete ospedaliera marchigiana i volumi minimi non possono essere raggiunti nella gran parte dei casi. (Figura 1) Es. Volumi di interventi per Ca. della Mammella negli Ospedali delle Marche (2011 - Fonte AGENAS); solo quattro sono le strutture che permetterebbero interventi in sicurezza.

Nel processo di accorpamento di ospedali ed unità operative la letteratura scientifica fornisce prove consolidate circa la relazione tra numero degli interventi che vengono eseguiti in una struttura ed risultato ottenuto che cresce al crescere della numerosità degli interventi medesimi; si parla in tali situazioni di

Volumi minimi di attività. L'associazione tra Volumi minimi di attività e risultati è un forte strumento per ridurre gli sprechi e garantire l'efficienza dei servizi. Ciò ha permesso di identificare i livelli minimi di volumi al di sotto dei quali singole unità operative od interi ospedali non dovrebbero erogare prestazioni per il SSN. Per 26 area cliniche esistono prove del rapporto volumi minimi ed esiti; questi sono elementi determinanti da tenere presenti nella riconversione di strutture od ospedali.

Nelle reti cliniche si ha maggiore

- sicurezza che viene assicurata: dal Personale, la cui competenza è legata oltre che alla formazione, anche alla casistica trattata; alla Tecnologia pesante utilizzata che non può essere distribuita su tutte le strutture ospedaliere, ma centralizzate per esigenza di efficienza ed economicità; all'Organizzazione che permette la valutazione multidisciplinare della patologia;

- equità di accesso alle cure: i punti di erogazione delle cure sono legati al bacino di utenza ed alle caratteristiche orogeografiche; le specialistiche tengono conto delle caratteristiche epidemiologiche della popolazione; organizzazione dell'emergenza più efficace.

L'appropriatezza ed etica nell'uso delle risorse determina il mantenimento di solo quelle

Reti cliniche della DGR 1345/2015	
1. Rete dei trapianti	23. Rete urologica
2. Rete della neurochirurgia	24. Rete nefrologica
3. Rete della chirurgia vascolare	25. Rete dell'otorinolaringoiatria
4. Rete della cardiocirurgia	26. Rete della chirurgia maxillo facciale
5. Rete della chirurgia toracica	27. Rete dell'odontostomatologia
6. Rete dei punti nascita	28. Rete della medicina interna
7. Rete della neonatologia	29. Rete dell'oculistica
8. Rete della pediatria	30. Rete della geriatria
9. Rete della neuropsichiatria infantile	31. Rete della lungodegenza/postacuzie
10. Rete delle malattie rare	32. Rete dell'endocrinologia
11. Rete della fibrosi cistica	33. Rete diabetologica
12. Rete dell'ostetricia e ginecologia	34. Rete delle malattie infettive
13. Rete cardiologica	35. Rete della dietetica e nutrizione clinica
14. Rete neurologica	36. Rete della psichiatria
15. Rete dermatologica	37. Rete dell'anestesia e rianimazione
16. Rete della chirurgia plastica	38. Rete della riabilitazione
17. Rete della microchirurgia e chirurgia della mano	39. Rete dell'anatomia patologica
18. Rete gastroenterologica	40. Rete del laboratorio
19. Rete della pneumologia	41. Rete della radiologia
20. Rete della chirurgia generale	42. Rete del dolore
21. Rete ortopedica	43. Rete delle cure palliative
22. Rete oncologica ed ematologica	

Nadia Storti

Tabella 1. Reti cliniche della Regione Marche previste dalla DGR 1345/2015

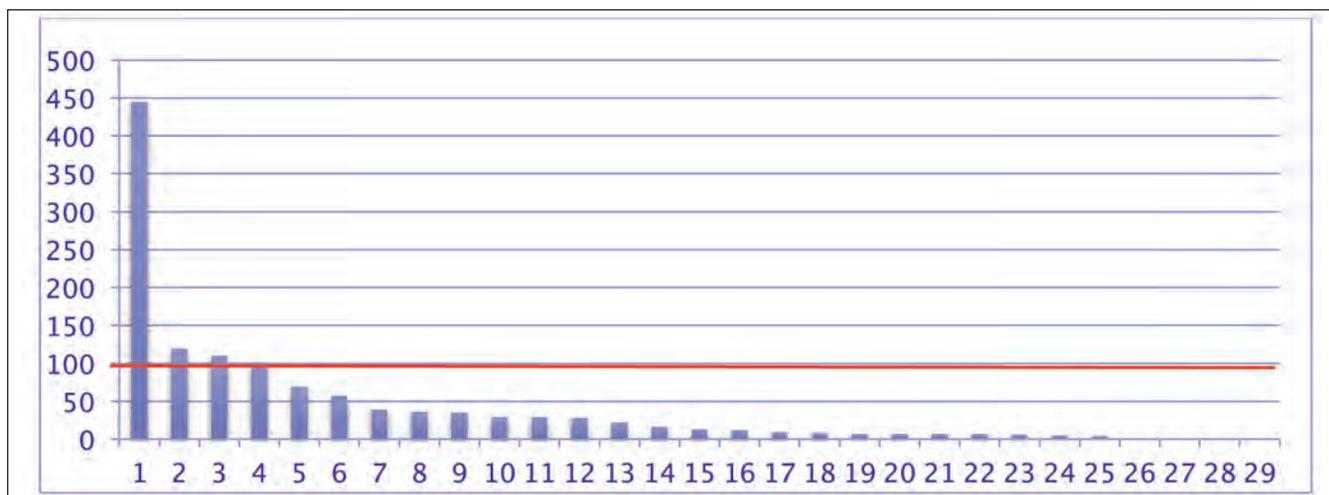


Figura 1. Volumi di interventi per Ca. della Mammella negli Ospedali delle Marche (2011 - Fonte AGENAS) Nelle ordinate il numero degli interventi; nelle ascisse gli ospedali delle Marche

strutture che servono ai cittadini (non pericolosi per numeri trattati e/o mancanza di expertise di professionisti), evitando duplicazioni o carenze.

Pertanto la riorganizzazione delle reti cliniche ha l'obiettivo di:

1. Garantire l'omogeneità delle cure
2. Migliorare la qualità delle cure
3. Migliorare l'efficienza del sistema.

Ciò va fatto partendo dalle eccellenze presenti e puntando sul loro sviluppo.

Nelle reti, i gruppi di professionisti appartenenti a diversi livelli di cura lavorano in modo coordinato superando i confini posti dalle attuali configurazioni istituzionali ed organizzative delle aziende a cui appartengono. Si stabilisce una forma di collaborazione stabile e formale tra professionisti ed istituzioni per lo stesso interesse con un coordinamento orizzontale (approcci professionali nel PDTA) e verticale (cure primarie, cure specialistiche, cure ospedaliere)

Le reti cliniche realizzano intese politico-istituzionali manageriali e professionali aziendali, interaziendali, regionali e risultano essere:

- strumento di programmazione di specifici settori
- strumento per la crescita delle logiche di governance
- razionalità professionale nella presa in carico di uno specifico bisogno di salute
- «staffetta» tra professionisti e collaborazione tra servizi nella continuità delle cure
- garanzia di sicurezza e qualità delle prestazioni
- a) specializzazione della équipe
- b) concentrazione della casistica
- centralizzazione delle alte specialità e mantenimento della bassa intensità di cura vicino al cittadino
- investimenti mirati all'interno della rete
- flessibilità organizzativa e produttiva.

Questa organizzazione di reti cliniche nelle Marche non

può che favorire la costruzione di PDTA. Questo termine è un acronimo per "Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali", cioè un piano interdisciplinare di prevenzione, cura e riabilitazione creato per rispondere a bisogni complessi di salute del cittadino, promuovendo la continuità assistenziale, favorendo l'integrazione fra gli operatori, riducendo la variabilità clinica, diffondendo la medicina basata sulle prove (EBM) e utilizzando in modo congruo le risorse.¹

Secondo la definizione della Società Italiana per la Qualità dell'Assistenza Sanitaria (SiQuas 2005) possiamo definire i PDTA come la "migliore sequenza temporale e spaziale possibile delle attività diagnostiche, terapeutiche ed assistenziali, da svolgere con un'efficienza ed efficacia ottimali".²

Il PDTA si propone come strumento operativo di management clinico di una patologia considerandone aspetti clinici, organizzativi e di costo. Il PDTA è formulato sulla base delle evidenze scientifiche più recenti, secondo standard raccomandati, nel rispetto del principio di appropriatezza, con l'obiettivo di assistere i clinici e i pazienti nel prendere decisioni, di migliorare la qualità delle cure sanitarie e di ridurre la variabilità nella pratica clinica e negli outcome. Attraverso gli indicatori di efficacia, il PDTA consente l'immediata valutazione del grado di appropriatezza delle prestazioni sanitarie erogate che, combinate tra loro, rendono ottimale il rapporto tra costi e raggiungimento degli obiettivi di salute.³

Il termine "percorso" ci dice infatti che si tratta di un iter che il paziente segue, dal primo contatto con il servizio sanitario fino alla diagnosi, alla terapia e alla riabilitazione, incontrando diverse figure professionali, strutture e servizi ospedalieri nonché territoriali in cui viene erogata l'assistenza. La Deliberazione della Giunta Regionale Marche n. 1286 del 17/11/2014, ha come

obiettivo il delineare un modello per una definizione condivisa ed operativa di Linee di indirizzo per la predisposizione dei PDTA allo scopo d'identificare i requisiti minimi che devono essere presenti nell'attuare il percorso di cura, favorire lo sviluppo di metodiche di revisione e valutazione della pratica clinica ed assistenziale, assicurazione la coerenza con i LEA.⁴

Il PDTA si propone come strumento ideale nell'integrazione delle diverse attività dei servizi non solo dal punto di vista organizzativo, ma anche di soddisfazione dell'utente che viene sempre più reso partecipe e al centro dell'intero percorso assistenziale.

Per la costruzione⁵ occorre utilizzare una metodica specifica e validata come è quella proposta dalla European Pathways Association⁶ (EPA) che tra l'altro prevede la costituzione di un gruppo di lavoro in cui debbono essere presenti:

1. L'area professionale: composta da medici (ospedale, territorio, urgenza, specialisti ecc.), infermieri, logopedisti, psicologi, assistenti sociali, fisioterapisti, dietisti ecc.

2. L'area organizzativa: composta da dirigenza medica, controllo qualità, controllo gestione, sistema informativo, responsabili della formazione e del servizio infermieristico e delle professioni sanitarie. La presenza di rappresentanti di questa area è fondamentale affinché il piano ideale delineato possa poi concretizzarsi nel territorio con le risorse e le caratteristiche che esso possiede.

3. L'area dei pazienti: composta da rappresentanti dei pazienti stessi e da tutte le associazioni che ruotano intorno alla patologia presa in considerazione.⁷

La presa in carico dell'intero processo assistenziale viene suddiviso in fasi temporali⁸:

1. l'ingresso nel processo o "presa in carico": valuta l'appropriatezza della presa in carico e da chi viene la richiesta di questo

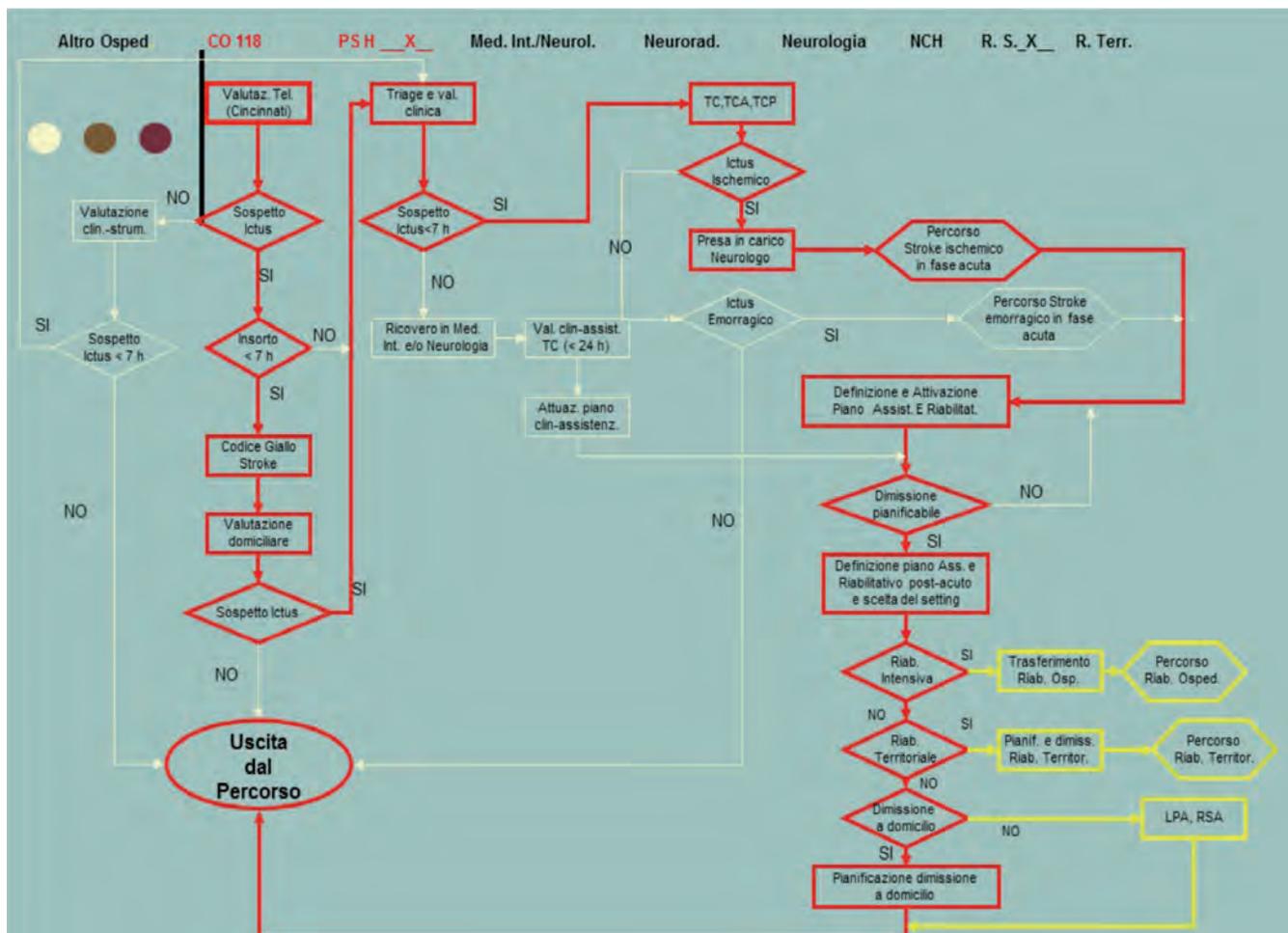


Figura 2. Flow-chart presentata dalla Dott.ssa Annamaria Ferraresi: I percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA): prospettive internazionali ed esperienze nel contesto italiano (Città S. Angelo 10 ottobre 2015)

“contatto”, se si tratta ad esempio di una decisione del paziente o dell’invio da parte di un medico di medicina generale, di uno specialista ambulatoriale esterno o di un medico del pronto soccorso;

2. la fase iniziale: nel caso di un percorso chirurgico è la fase preoperatoria;

3. la fase intermedia: nel caso di un percorso chirurgico è l’intervento;

4. la fase finale: nel caso di un percorso chirurgico è la fase postoperatoria;

5. l’eventuale trasferimento ad altra unità organizzativa o ad altra organizzazione;

6. la dimissione “dalla fase attiva”: ad esempio dall’ospedale;

7. il follow-up: parte integrante dell’intero processo; dovrebbe essere abbastanza lungo da accertare la stabilità degli esiti e da escludere complicanze tardive;

8. l’uscita dal percorso.

Così pure, ad esempio, un PDTA neurologico potrà permettere, già dalla chiamata al 118, di intraprendere un percorso virtuoso in caso di sospetto ictus < 7 ore, con un codice giallo stroke con visita domiciliare che, qualora confermi l’ictus, indirizzerà il paziente in una struttura che disponga di tecnologia che permetta una diagnosi certa (TC) e la presa in carico neurologica per stroke ischemico neurologico in fase acuta. Da qui l’attivazione di un piano assistenziale e riabilitativo. L’evolversi del caso permetterà la pianificazione della dimissione con un piano assistenziale e riabilitativo post-acute e la scelta del setting appropriato; ossia una riabilitazione intensiva con trasferimento in una struttura riabilitativa ospedaliera, oppure, qualora non necessaria l’intensità riabilitati-

va, in una struttura riabilitativa del territorio con pianificazione della stessa e percorso territoriale; in alternativa immissione in un percorso di residenzialità fino alla pianificazione della dimissione domiciliare e la fine del percorso e chiusura del PDTA.

Nella flow-chart (Fig. 2) sono ben individuate le strutture sanitarie (Ospedali, UU.OO., servizi e Territorio) ai quali poter ricorrere in base alle problematiche del paziente. Ciò rende appropriate le risorse ma soprattutto non fa perdere tempo assistenziale al paziente.

Tenere in considerazione tutte le varie fasi permette di avere una visione sempre più completa del paziente, dei suoi bisogni e delle possibili modalità di intervento; permette inoltre un’efficace integrazione tra territorio e ospedale assicurando così la continuità assistenziale.

Nella stesura del percorso, nato dal confronto tra la pratica corrente e le evidenze, il gruppo di lavoro definisce per ciascuna fase del processo gli obiettivi da perseguire e le attività, in accordo con la miglior pratica assistenziale in modo che siano appropriati, efficienti, efficaci e attuabili nel proprio contesto sanitario. Andranno quindi potenziate le attività che risultano più carenti ed eliminate quelle che sono superflue e ridondanti.

Per ciascuna fase va chiarito e specificato chi fa cosa e i tempi previsti per ciascuna attività. È importante inoltre che ogni attività inserita sia accompagnata da un protocollo o una procedura a cui fare riferimento nell'applicazione pratica.

I PDTA servono non solo a migliorare l'efficienza e la continuità delle cure e a ridurre la variabilità, ma anche a favorire l'applicazione delle conoscenze scientifiche sull'efficacia degli interventi garantendo, come abbiamo visto, l'appropriatezza. I PDTA garantiscono chiarezza delle informazioni all'utente e chiarezza dei compiti agli

operatori, migliorano la qualità, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate; aiutano a prevedere e quindi a ridurre rischi e complicanze e facilitano la flessibilità e gli adattamenti ai cambiamenti. Determinano una riduzione delle variazioni dell'assistenza e danno un risposta alla preoccupazione diffusa di dover diminuire i costi di assistenza sanitaria senza però ridurre la qualità di cura del paziente.

Le reti cliniche hanno individuato le strutture sanitarie "sicure" con le loro rispettive aree di competenza professionale, organizzativa ed assistenziale. Queste attraverso la determinazione dei volumi minimi di attività, della tecnologia pesante disponibile, delle professionalità necessarie, dei servizi territoriali in grado di gestire il post ricovero con le degenze post acuzie, le Cure Intermedie, gli Ospedali di comunità, le RSA e le RSR, l'assistenza specialistica e domiciliare, etc., propongono ed "impongono" la costruzione di PDTA a grande impatto epidemiologico che diano risposte alla popolazione.

Bibliografia

1. Coordinamento nazionale delle associazioni dei malati cronici - Cittadinanzattiva. Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) nelle malattie reumatiche infiammatorie e autoimmuni (2014)
2. Position Paper SiQuas (2005)
3. Azienda ospedaliera universitaria Federico II Napoli, allegato alle deliberazioni n.388 del 2013: PDTA del paziente con epatite cronica/cirrosi da HBV: modello organizzativo ed assistenziale (18 settembre 2013)
4. Regione Marche, deliberazione della giunta regionale n. 1286 del 17/11/2014 che ha come oggetto linee di indirizzo per la predisposizione dei PDTA e PIC della regione Marche
5. Panella M, Marchisio S, Kozel D, Ongari M, Bazzoni C, Fasolini G, Sguazzini C, Minola M, Gardini A, Di Stanislao F. La costruzione, la sperimentazione e l'implementazione dei profili di assistenza: istruzioni per l'uso. QA volume 11, n° 4. Dicembre 2000 (251-262).
6. Panella M, Marchisio S, Di Stanislao F. Reducing clinical variations with clinical pathways: do pathways work? Int J Qual Health Care 2003; 15(6):509-521.
7. Alberto Deales (2014). Logiche e metodologie della costruzione dei percorsi assistenziali e strumenti per l'analisi e la reingegnerizzazione dei percorsi. Ferrara 8 Ottobre 2014.
8. Casati Giorgio, Panella Massimiliano, Di Stanislao Francesco, Vichi Maria Cristina, Morosini Pierluigi a cura di (marzo 2005) Gestione per processi professionali e percorsi assistenziali; Terza edizione, Roma-Ancona.

A CAREER AS A NURSE IN THE UK

In a globalised world it is not surprising that workers and employees are going to be on the move all next years and for a graduate in Nursing, from one of our five Colleges of the Università Politecnica delle Marche - UNIVPM (Polytechnic University of the Marche Region), who is thinking of working as a nurse in the UK firstly, it is important to point out that the various different hospitals have their own selection procedures for EU nurses so, to apply for a nursing post in one of the British hospitals, an Italian nurse would need to get this information directly from the Human Resources departments of the hospitals or NHS Foundation Trusts where you, as a nurse, wish to work. There is no real need for nurses to be members of the RCN, as this is only a professional society, but they would need to be registered with the NMC (Nursing and Midwifery council), which is the governing and statutory professional body. The link below will take you to the NMC page which gives all the information needed for EU nurses, as well as the application form, <http://www.nmc.org.uk/registration/joining-the-register/trained-in-the-eu-or-eea/> and this one, as follows, is the really helpful booklet which explains the whole process the EU nurses need to go through to register to practise in the UK, <http://www.nmc.org.uk/globalassets/sitedocuments/registration/registering-as-a-nurse-or-midwife-in-the-uk-eu-january-2011.pdf>



Language knowledge is one of the prerequisites for getting a job as a nurse, i.e. some hospitals or NHS Foundation Trusts want EU nurses to know English, and Medical Clinical English as well, at a pretty high level (Cambridge-FCE or IELTS-6.5), some others expect even more from health professionals, especially for those who want to work as doctors (Cambridge-CAE or IELTS-7.5). Language requirements change from January the 19th this year (2016) but as a general rule what is needed is qualification which still develops through an up-to-date process of education (tertiary education) whose aim is to improve professional skills and English.

Mauro Barchiesi

CONCEPT ANALYSIS

Una nuova metodologia analitica per Infermieristica

Giordano Cotichelli¹, Sandro Ortolani¹, Francesca Gallone²

Corso di Laurea in Infermieristica
Università Politecnica delle Marche, Ancona

L'infermieristica, nella sua definizione degli ambiti di intervento, nello sviluppo di teorie, metodologie e di prospettive di ricerca, si viene a trovare a contatto con molte altre discipline, come è logico, in un quadro generale di definizione dinamica degli elementi che fanno riferimento al metaparadigma stesso dell'assistenza (Fawcett, 1984). Abbracciare la dimensione olistica della cura significa, secondo l'interpretazione di Byron Good (1999), decodificare significati e significanti del binomio salute/malattia, intesi come disease (il piano fisico), illness (la percezione della malattia) e sickness (la legittimazione). Questo comporta dispiegare, lungo due differenti polarità, il processo di nursing, prendendo in considerazione gli elementi oggettivi e quelli soggettivi, i segni e i sintomi intesi però come estremi entro cui riuscire a leggere il bisogno della persona. La dimensione oggettiva, quella dei segni, è sostanzialmente riferita alla clinica, ad uno spazio interpretativo abbastanza codificato. Sull'altro versante si ritrovano i dati soggettivi, la sintomatologia, a volte di facile interpretazione, in altri casi più complessa, che può abbracciare allo stesso tempo sia la dimensione oggettiva che quella soggettiva.

Il dolore è un esempio emblematico: segno preciso della presenza di un danno d'organo, sintomo percepito su base individuale ed esperienziale. Fra le due polarità però si trova tutta un'area grigia che va interpretata, letta, ri-conosciuta, e il più possibile codificata.

Un'area in cui molto spesso le espressioni del linguaggio comune, scontate quasi, non sempre si presentano in maniera uniforme, condivisa, accessibile e soprattutto valutabile. Un esempio su tutti è dato da uno dei termini maggiormente usati in ambito medico: l'umanità. Si parla di umanizzazione delle cure, di salute umana, di un approccio umano alla relazione, di servizi ed interventi a misura d'uomo e di sofferenza disumana, e così via. Cosa significhi tutto ciò, volta per volta, rischia di essere mutevole e aperto a facili e differenti congetture, all'interno di una sua logica, in quanto permette una dimensione altra della cura che si appropria all'essere umano quale prodotto biologico complesso, caricato e connotato del suo bagaglio culturale, che lo definisce e lo stigmatizza. Ma cosa significhi "umano" resta un riferimento abbastanza idealistico che la disciplina stessa fatica a imbrigliare in prospettive assiomatiche funzionali all'assistenza.

Non è l'obiettivo di questo lavoro addentrarsi in disquisizioni



Figura 1. La concept analysis come ciclo continuo dell'astrazione del pensiero che riconduce alla realtà (Rose Sélavy, Bicycle Wheel, serie "I ready-made di Marcel Duchamp", 1913, Israel Museum, 1,3 m x 64 cm x 42 cm)



Figura 2. L'interpretazione che oscilla fra una struttura spaziale di sostegno letta ora come risorsa, ora come minaccia (Rose Sélavy, Bottle Rack, "I ready-made di Marcel Duchamp", 1914, Replica 1961, Paris, Collection Alexina Duchamp, 50 cm x 33 cm)

¹ Polo Didattico di Ancona
² Polo Didattico di Fermo

varie sulle accezioni condivise o condivisibili per il vocabolo umanità, quanto quello di mettere in risalto una dimensione della scienza che implichi un'attenzione particolare e che richiami all'uso di strumenti di ricerca validi, e che possano essere di aiuto nella quotidiana soddisfazione della conoscenza, ma soprattutto, utili a un arricchimento dottrinario attorno ai bisogni della persona. In questo si sarebbero potuti introdurre altri termini, come consapevolezza, conoscenza, dignità o competenza culturale. Proprio in quest'ultimo caso la letteratura mostra la pluralità di significanti che possono essere considerati (Betancourt, 2003), portando alla definizione di un quadro interpretativo di fondo grazie alla metodologia della concept analysis; la quale parte da un'analisi vera e propria del termine in oggetto, posto al centro dell'impianto di ricerca e letto a partire proprio dal suo postulato primario, a sua volta proiettato nelle sue diverse applicazioni semantiche. Lungo questa prospettiva la metodologia della concept analysis induce l'interpretazione e facilita la chiarificazione di una singola voce o di un gruppo di parole (Walker and Avant, 2011), presentando uno sviluppo in campo applicativo particolarmente accentuato negli ultimi anni (Hupcey, Penrod, 2005), il quale si carica di un portato ontologico agli occhi del ricercatore, lungo un processo dinamico in cui diventa l'etichetta che racchiude in sé la sintesi del pensiero (Baldwin, 2003). Nell'elaborazione successiva fatta da Brunelli (2005), la concept analysis assume il significato strumentale che consente di operare una distinzione fra le idee e le tecniche analitiche maggiormente usate, in cui risalta la prospettiva evolutiva stessa proposta da Rodgers (1989), dove si prende in considerazione lo sviluppo concettuale come un ciclo continuo legato ad un particolare contesto. Tre gli aspetti di rilievo: il

significato espresso (in senso culturale), l'uso previsto (in relazione a specifiche situazioni) e l'applicazione (l'associata ad uno scopo specifico).

In relazione proprio all'infermieristica, Risjord (2009) sottolinea l'importanza della metodologia analitica per la costruzione e lo sviluppo di teorie di valida applicazione e valutazione, anche se l'autore stesso, assieme ad altri, mette in risalto il rischio di un suo uso acritico (Beckwith, Dickinson, e Kendall, 2008; Risjord, 2009). Altri sollevano ulteriori perplessità sul metodo, considerandolo non in grado di costruire una base teorica funzionale di riferimento (Morse, 1995), in alcuni casi quasi paragonabile ad un mero esercizio arbitrario (Paley, 1996). Gli elementi di criticità in sostanza pongono all'attenzione l'incongruenza dell'accostamento di uno strumento che rischia di intrappolare valutazioni, metodologie, standard di riferimento legate a quella che può apparire un'analisi semantica avanzata di significati che devono trasformarsi in teorie e pratiche scientifiche.

In realtà la concept analysis prende in esame un termine in funzione di parola chiave del pensiero astratto di riferimento, al pari di qualsiasi altra variabile all'interno di una cornice di elaborazione ipotetica, rispondendo ad una serie di domande finalizzate a determinare cambiamenti in associazione all'adozione di una pratica, all'assunzione di un atteggiamento, alla proposizione e alla formulazione di un obiettivo. Sul piano pratico si possono eseguire alcuni passaggi specifici: 1) trovare tutte le parole che possono essere abbinate all'enunciato in oggetto; 2) registrare i significati dati e il grado di condivisione da parte dei colleghi infermieri (ma non solo); 3) ricercare il significato lessicale delle parole e le relative variazioni; 4) ricercare nelle pubblicazioni scientifiche i vari usi e credenze in abbi-

namento; 5) specificare il peso che tale concetto assume, o può assumere, per l'infermieristica; 6) sviluppare una definizione la più ampia possibile che includa però la possibilità di una valutazione secondo un elenco di criteri e caratteristiche misurabili; 7) attivare una chiave di lettura che parta da una prospettiva esperienziale clinica e da conoscenze scientifiche proprie del professionista; 8) porre su un piano pratico la sintesi raggiunta elaborando un modello situazionale atto a valutare l'analisi elaborata, e chiudere con un resoconto finale quanto elaborato.

Diverse le considerazioni che si possono trarre. In primo luogo le criticità segnalate da diversi autori sottolineano la dimensione interpretativa della metodologia, che però ha il merito di cercare di ricomporre un quadro generale di riferimento per l'idea presa in esame e ricondurla all'attenzione del professionista, alle sue conoscenze e al piano pratico attuativo. Non è un caso che la concept analysis sia stata usata per definire e prendere in considerazione elaborazioni teoriche abbastanza complesse ed ampie quali la resilienza, o la competenza culturale in relazione ai problemi di salute e alla costruzione dell'assistenza. Di certo è una prima risposta che pone l'infermieristica sul piano del confronto con quei dati difficilmente quantificabili, molto spesso con coloriture soggettive cangianti che però conducono verso la costruzione di un approccio olistico e individualizzato del bisogno. La concept analysis non può essere l'unico strumento su cui poggiare la costruzione di riferimenti disciplinari ed elaborare teorie, ma è sicuramente il punto di partenza per fare del lavoro di codificazione della percezione della salute una risorsa relazionale e pratica utile al professionista dell'aiuto.

PREMIO GIOVANNA BOLLINI A CLAUDIA BALLARINI PER LA SUA TESI DI LAUREA

L'Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda di Milano nel 2015 ha indetto un bando di concorso per il conferimento del "Premio in memoria di Giovanna Bollini" per ricordare ed onorare Giovanna Bollini, primo Direttore della Direzione Infermieristica Tecnica Riabilitativa Aziendale, scomparsa il 24 Settembre 2014, che, come infermiera prima e direttore infermieristico poi, si è sempre impegnata nel miglioramento della qualità dell'assistenza e nell'attività di docenza. I criteri di valutazione dei lavori e la composizione della graduatoria erano: metodologia, originalità, correttezza e completezza. Il premio, che consiste in una targa ricordo la cui consegna si è tenuta presso l'aula magna dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano il 22 dicembre 2015 in occasione dei saluti e degli auguri per le feste natalizie da parte del Direttore Generale Marco Trivelli, è stato assegnato da una commissione

costituita da esperti nella disciplina infermieristica alla tesi che sarebbe stata ritenuta di maggior interesse, originalità e merito. In occasione di questa prima edizione, una studentessa del Corso di Laurea in Infermieristica – Polo Didattico di Ancona, Claudia Ballarini, ha partecipato al concorso, vivamente consigliata dalla Dottoressa Donatella Marinelli, relatrice della sua tesi di Laurea, e lo ha vinto.

La tesi con cui è stato vinto il primo premio ad ex quo del "Premio in memoria di Giovanna Bollini" era già stata pubblicata sulla rivista "Psicogeriatrics" di Aprile 2015. Lo scopo principale della tesi intitolata "Dalle parole alla relazione, frammenti di conversazione con pazienti affetti da demenza in vari setting assistenziali" era quello di dimostrare come l'approccio terapeutico del "conversazionalismo" di Giampaolo Lai, che consiste nell'utilizzare frasi dichiarative senza fare domande e nel



Figura 1. La vincitrice del Premio Bollini, Claudia Ballarini, tra il Relatore della Tesi Prof. Donatella Marinelli e i Direttori ADP del Corso di Laurea in Infermieristica, sede di Ancona, Maurizio Mercuri e Sandro Ortolani

restituire al paziente il tema narrativo delle sue parole, sia capace di mantenere il più a lungo possibile le abilità linguistiche del paziente affetto da demenza. Tale tecnica si basa sull'utilizzo di specifiche strategie che valorizzano il linguaggio verbale e non verbale del paziente e sull'attenzione alle sue parole e a quelle dell'interlocutore. Sono state studiate 10 persone con malattia di Alzheimer di grado lieve/moderato suddivise in due gruppi di 5 persone ciascuno: il primo gruppo costituito da pazienti

ricoverati nella Unità Operativa di Neurologia dell' I.N.R.C.A., il secondo gruppo composto da persone che frequentano abitualmente il Centro Diurno Alzheimer. Dopo specifico training formativo ad opera di una psicologa esperta nella tecnica, la studentessa ha tenuto, con ogni paziente, una conversazione in cui si è messo in pratica l'algoritmo conversazionale (regole utili a realizzare una comunicazione soddisfacente). I dialoghi sono stati registrati, previo consenso, trascritti e analizzati. Basandosi

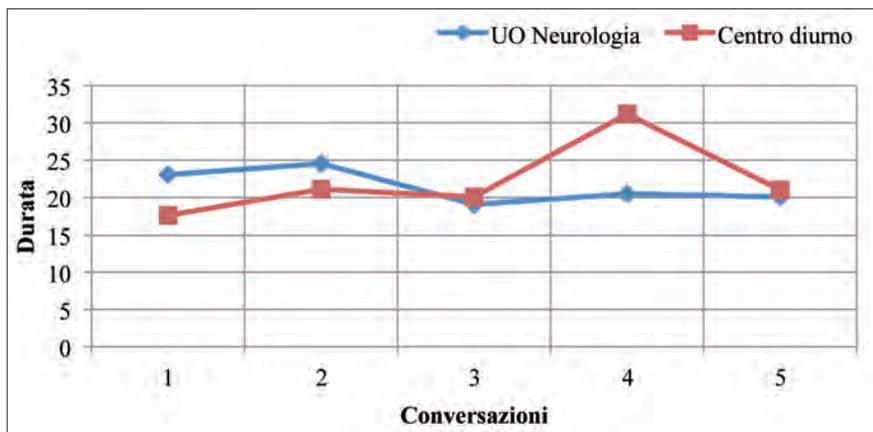


Figura 1. Durata conversazioni

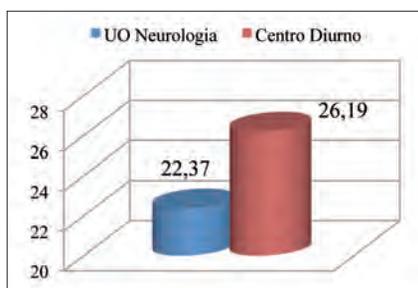


Figura 2. Valore medio parole pr turno verbale

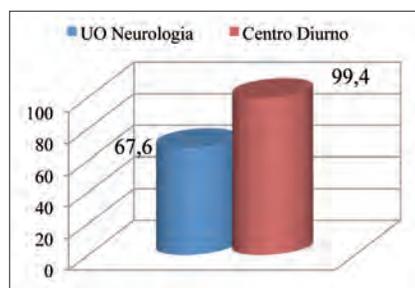


Figura 3. Numero medio di turni verbali

sul testo registrato di ciascuna conversazione si è proceduto in un secondo momento ad alcuni conteggi: durata delle conversazioni, N° turni verbali e N° di parole dell'operatore e del paziente.

L'analisi delle conversazioni registrate non ha mostrato differenze evidenti tra i due grup-

pi di pazienti nei diversi contesti (vedi Figura 1). Il confronto della produzione lessicale tra i due gruppi è stato inoltre effettuato analizzando anche i singoli turni verbali che sono risultati superiori nei pazienti del Centro Diurno Alzheimer rispetto ai pazienti ricoverati in ospedale. Tale diversità po-

trebbe essere riconducibile alla continua stimolazione delle capacità linguistiche ad opera dagli educatori del centro e all'abitudine a rispettare l'alternanza dei turni verbali (vedi Figure 2 e 3). Tale lavoro ha dimostrato, seppur con i limiti numerici del campione che il "Conversazionalismo" risulta un dispositivo teorico e pratico utilizzabile in vari contesti e da operatori con diverse professionalità. Si è osservato inoltre che tale tecnica, creando un contesto facilitante, può tenere vivo un certo grado di competenza linguistica anche in pazienti ricoverati, sottoposti ad un ambiente caratterizzato da maggiori fattori disturbanti e con pochi stimoli, rispetto ad un Centro specializzato per la cura della malattia di Alzheimer.

Bibliografia essenziale

1. P. Vigorelli, *La conversazione possibile con il malato Alzheimer*. Franco Angeli, Milano 2013.
2. C. Morelli, *La comunicazione possibile col malato alzheimer. Il conversazionalismo*. In www.alzheimeravarese.org/.../La%20comunicazione%20possibile.pdf. Ultimo accesso 1.1.2016.
3. G. Lai, *Conversazionalismo*. Bollati-Boringhieri, Torino 1993.
4. AA.VV. *Dizionario delle tecniche conversazionali*. Tecniche conversazionali. 21; Guerini Scientifica, Milano 1999.

Continua da pagina 32

**Giordano Cotichelli, Sandro Ortolani, Francesca Gallone
Concept analysis, una nuova metodologia analitica per Infermieristica**

Bibliografia

1. Baldwin, M A Patient advocacy: a concept analysis. *Nursing standard*, 2003; 17(21): 33-39.
2. Beckwith, S., Dickinson, A., & Kendall, S The "con" of concept analysis: A discussion paper which explores and critiques the ontological focus, reliability and antecedents of concept analysis frameworks. *International Journal of Nursing Studies*, 2008; 45(12): 1831-1841.
3. Betancourt JR, Green AR, Carrillo JE, and Ananeh- Firempog O Defining cultural competence: a practical framework for addressing racial/ethnic disparities in health and health care, *Public Health Reports*, vol. 118, 2003; 4: 293-302
4. Brunelli, T A concept analysis: the grieving process for nurses. *Nursing forum*, 2005; 40(4): 125-128.
5. Fawcett, J The metaparadigm of nursing: Present status and future refinements. *Image: the journal of nursing scholarship*, 1984; 16(3): 84-87.
6. Good BJ *Narrare la malattia. Lo sguardo antropologico sul rapporto medico-paziente*. Ed. di Comunità, 1999.
7. Hupcey J E, Penrod J *Concept analysis: examining the state of the science*. *Research and theory for nursing practice*, 2005; 19(2): 197-208;
8. Morse J M. *Exploring the theoretical basis of nursing knowledge using advanced techniques of concept analysis*. *Advances in Nursing Science*, 1995; 17: 31;
9. Paley J *How not to clarify concepts in nursing*. *Journal of Advanced Nursing*, 1996; 24: 572;
10. Papadopoulos, I., & Lees, S. *Developing culturally competent researchers*. *Journal of Advanced Nursing*, 2001; 37(3): 258-264.
11. Risjord M *Rethinking concept analysis*. *Journal of Advanced Nursing* 2009; 65(3): 684-691.
12. Rodgers B L (1989). *Concepts analysis and the development of nursing knowledge: the evolutionary cycle*. *Journal of Advanced Nursing* 1989; 14: 330.

LA RELAZIONE MEDICO-PAZIENTE TRA ARTE E STORIA

Renato Malta

Università di Palermo

Possiamo ammirare la Nike di Samotracia del museo del Louvre guardandola alle spalle: allora vedremo le ali protese; di fianco: il vento che scuote le vesti; di fronte: il movimento del corpo armonioso all'incedere del passo; così ogni altra cosa, compresa la storia della medicina. A seconda della prospettiva, la riflessione attinge e sviluppa contenuti diversi. Possiamo rivisitare la nostra storia della medicina dal punto di vista delle innovazioni tecniche e scientifiche: racconteremo chi ha scoperto o inventato qualcosa; dei grandi flagelli dell'umanità: allora indugeremo sul numero di morti in rapporto al lasso di tempo in cui il male è imperversato, sulle cause del morbo, su come è cessato quel devastante delirio mortifero; ma anche dei risultati nella prevenzione, nella diagnostica, nelle terapie, in chirurgia: allora saremo presi dalla soddisfazione dell'allungamento della vita media e dal successo per avere debellato molti mali; ma anche dell'evoluzione delle norme a tutela della salute; dell'architettura dei luoghi di cura; e di altre prospettive ancora.

Condividendo il pensiero di Henry E. Sigerist, sembra intrigante studiare la nostra storia dal lato della « persona ammalata », cioè dalla parte del

protagonista che giustifica le ragioni del nostro servizio, degli sforzi professionali, della ricerca e sviluppi della conoscenza. Oggi, quasi sempre, l'attore principale è il medico con la sua *tèchne* o lo scienziato che scopre qualcosa di importante e che ottiene premi e onori. Tuttavia, il malato viene a noi propriamente nel bisogno. La sua presenza ci interpella con la richiesta di aiuto ed è il banco di prova della modalità con cui reagiamo, insomma evidenzia la qualità della relazione etica e la moralità personale di ciascuno. La nostra professione si svolge in continua relazione con i pazienti, i colleghi, la struttura sanitaria, la società. Esiste in etica – detto sinteticamente – una terna di possibili modi di relazionarsi tra le persone: utilizzare l'altro per i nostri scopi, e quindi trattarlo come un oggetto, un mezzo come se fosse a nostra disposizione; ignorarlo perché disturba i nostri piani, non creare relazione e fare finta che non esiste; accoglierlo perché è uno come noi, e nel riconoscerlo con i nostri stessi diritti si realizzano la reciprocità e solidarietà umana. Quale delle tre relazioni liberamente e responsabilmente scegliamo e stabiliamo con l'altro definisce la qualità della persona morale che siamo. Nei campi di concentrazione l'altro sot-

toposto a sperimentazione era appena un oggetto; quando solo compriamo un panino a chi ha fame, l'altro è uno come noi, con le nostre stesse istanze.

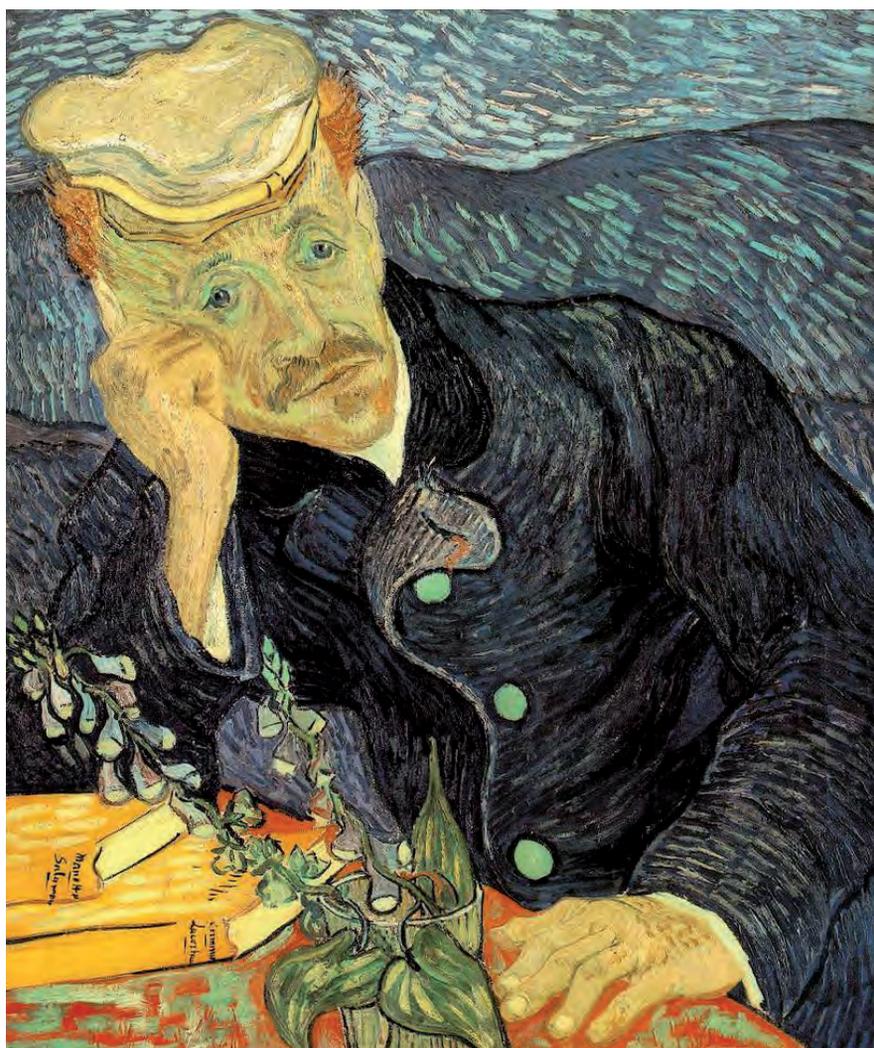
Ecco la modalità di raccontare la storia della medicina: quella della relazione tra il medico, il paziente e la struttura sanitaria. Anche quest'ultima è importante, perché protagonista e non sottoposta, in quanto, grazie ad essa, può avvenire l'incontro del paziente con il medico. Diventano peculiari, quindi, non tanto gli aspetti tecnici dell'arte medica – su cui oggi tanto si spazia nel processo clinico-diagnostico per una medicina sempre più legata alle macchine e alle tecnologie – ma soprattutto quelle caratteristiche che di volta in volta segnano la qualità della relazione umana tra i soggetti nei rispettivi ruoli. Più macchine può significare maggiore distanza fisica e, spesso, anche morale tra il paziente e il medico, con aggravio del senso di solitudine per la percezione di un rapporto impersonale, a volte asfittico. La sfida sta nell'essere medici al passo con le innovazioni tecnologiche, pur rimanendo ancorati alla tradizione del « prendersi cura », in una società che modifica i propri comportamenti in relazione ad inedite opportunità promosse dagli sviluppi scientifici.

La storia, coltivando e rielaborando il passato, prepara il futuro. La medicina non è solo un'arte (arte lunga è definita all'inizio del I libro degli Aforismi di Ippocrate), ma è anche una scienza che costruisce il suo statuto specifico attingendo ad altre discipline. Il termine *ars* condivide la radice con articolazione, nel senso di mettere insieme e porre in relazione pezzi e contenuti disciplinari diversi. Infatti, attraverso un complesso sistema di acquisizione, trasferimento di informazioni e conciliazione dei contenuti, la medicina assume conoscenze dagli ambiti della fisica, chimica, biologia, genetica, informatica, ingegneria sanitaria, statistica, filosofia, scienze umane, bioetica, adattandoli allo sviluppo di mezzi propri per la cura dei pazienti, mentre la natura e la qualità del suo sistema di relazioni sono frutto di una mediazione tra il sentire individuale e quello della società, della politica e dell'economia, sicché il progresso medico si traduce concretamente nella realtà e può aprire scenari etici anche molto problematici.

Ci sono questioni fondanti che non provocano in maniera del tutto nuova la società, ma che hanno messo alla prova medici e pazienti fin dalle origini della nostra storia, come il valore-disvalore della malattia, che non è solo da curare ma da prevenire; della salute, che è da tutelare e difendere; della vita, che non solo è da vivere ma da trascorrere con « qualità »; delle disposizioni del nostro corpo, che possono comportare la rinuncia di una gravidanza o la donazione di un organo o il rifiuto di una terapia; della morte, che non è solo da attendere passivamente, ma da decidere quando deve accadere, come qualcuno chiede. Queste drammatiche questioni già affliggevano al tempo di Ippocrate e hanno avuto un'interpretazione umana e laica nella versione originaria del Giuramento: « Difenderò il paziente



Anonimo, Trionfo della morte (~1450), Palermo, Galleria Regionale Palazzo Abatellis



Vincent Van Gogh, Il dottor Paul Fernand Gachet (1890)



Luke Fildes, *The doctor* (1891), Londra, Tate Britain.



Giuseppe Anea, *Edward Jenner e la vaccinazione* (1905), Palermo, Accademia delle Scienze Mediche

da ogni cosa dannosa e ingiusta »; « Neanche mosso da premurose insistenze somministrerò farmaci letali, né suggerirò farmaci a scopo abortivo »; « Darò a ciascuno la dieta appropriata ». Sono solo alcuni passaggi di scontata attualità. Infatti il no all'odierna medicina « difensivistica » – nuovo stile relazionale nel processo di cura – è legato ai dis-valori etici che questa comporta, in quanto non appropriata alle esigenze cliniche del paziente, onerosa economicamente per la società, inefficace per il paziente perché lo sottopone ad esami non necessari, quindi dannosa e ingiusta, come diceva il Maestro. Invece, è solo la medicina « difensiva », come la chiama Ippocrate, quella che tutela medici e pazienti: preso a cuore il problema del paziente, « lo difenderò », e agendo con appropriatezza, inevitabilmente anche il medico sarà tutelato.

Per scandagliare il campo dell'evoluzione della relazione tra il paziente e il medico siamo andati alla ricerca di documenti non prodotti dai medici. Abbiamo trovato testimoni un po' particolari, perché hanno descritto le loro esperienze non con la penna, ma con pennelli e scalpelli, consentendo sia di rivelare una storia della medicina che conosce se stessa attraverso le arti figurative, sia di raccogliere la percezione che si è impressa nell'autore in quel determinato contatto con il medico o con il mondo della sanità in senso lato. La narrazione delle immagini è ricca del valore di sintesi e il sentire emotivo e razionale che vi trapela suggella la realtà sociale e offre l'accesso a una valutazione simile a quella delle indagini di customer satisfaction 'ante litteram', dove si danno per scontate la genuinità dei sentimenti di gratitudine per essere stati accolti e trattati adeguatamente oppure di sconforto e critica per essere stati ignorati e negletti.

I dipinti equivalgono a una certificazione storiografica,

analoga a quella che si trova negli archivi di documenti grafici, e andrebbero raccolti in una sezione particolare dei musei dedicata alla percezione che la medicina ha avuto nella società. Le rappresentazioni della morte, le immagini – anche fotografiche – dei grandi drammi personali e collettivi, con il coinvolgimento della società e del suo sentire, altro non fanno che cogliere e accompagnare l'evolversi della medicina alle prese con le straordinarie e sconvolgenti innovazioni tecniche e con le sfide etiche. I contenuti dei quadri, voce della gente comune, facilitano la conoscenza di quei fermenti e cambiamenti nella società, che chiedono di volta in volta di essere guidati verso soluzioni autenticamente umane.

La storia del nostro passato che scopriamo nelle arti figurative svela in maniera immediata e profonda i valori e i dis-valori etici dominanti in un certo momento storico, sicché, quanto raffigurato, con pregevole sintesi, dichiara il peculiare contesto sociale e politico, pronto a riaffermare l'indissolubile unità del trionfo individuo, medicina, società. I dipinti dell'Ottocento lo dichiarano: Il dottor Gachet di Vincent Van Gogh, The doctor di Luke Fildes, e Edward Jenner e la vaccinazione esprimono concretamente lo stupore dell'individuo e della società rispetto alla malattia, alla morte, alla scienza.

Parlano non solo le immagini, ma anche i colori, simbolo convenzionale degli stati d'animo, del grado di salute del corpo, dei valori riconosciuti. Infatti, i primi tentativi di classificazione della fisiopatologia del corpo umano hanno utilizzato i colori: il giallo o il nero della bile, il sangue, il flegma con la sua gradazione di grigio al tempo non conosciuta. Colori e umori, coniugati con i temperamenti, sono all'inizio della nostra storia medica e continuano ancora a segnalarla: nella diagnostica

strumentale il colore ha arricchito il doppler, le nuove mappe funzionali del cervello, la tac con la ricostruzione tridimensionale, etc. Il colore è entrato anche nel bianco ospedale: le sale delle unità pediatriche sono animate da gioiosi colorati personaggi del mondo delle favole. Il colore è comparso anche nella morgue dell'Hôpital Raymond Poincaré di Garches in Francia, dove Ettore Spalletti ha re-interpretato i luoghi del dolore con l'azzurro del cielo e il verde del prato, per trasmettere serenità e quiete. Ha qui sostituito il nero, il colore assoluto del rigore, austerità, distacco, pianto, preoccupazione (le toghe del magistrato, la veste del prete, il camice del medico medievale e rinascimentale, la divisa del boia) con i colori positivi della natura che quasi esorcizzano la morte e la trattano come se non ci fosse. È sotto gli occhi di tutti che la nostra epoca moderna tiene lontana la morte adeguando i linguaggi verbali e i comportamenti non verbali, e facendone una sorta di tabù.

L'arte negli ospedali è comparsa tanti secoli addietro: gli Affreschi del Pellegrinaio del XV secolo dell'Ospedale Santa Maria della Scala a Siena, oggi museo, assolvevano il compito di porre alla visione dei pazienti la necessità di pensare alla morte e di dover fare i conti con Messer Domineddio. Lo stesso significato ancor più accentuato ha il celeberrimo affresco il Trionfo della Morte dell'Ospedale Grande di Palermo, godibile oggi nella sede museale di Palazzo Abatellis. L'opera, anonima e risalente alla metà del XV secolo, attribuita ad Antonello da Messina, "il pittore" per eccellenza della Sicilia spagnola, racconta una morte collettiva che falcia senza pietà, come accadeva nelle frequenti pestilenze che erano sentite come punizioni divine: un monito per tutti, soprattutto per gli spensierati gaudenti dediti ai vizi della corte, anche questa una patologia.

Nell'Ottocento, il secolo del

Verismo, sono di scena le vicende umane e le fatiche. Si moriva spesso per sepsi da parto, come denuncia Lazzaro Pasini nel quadro In soffitta (1884), o per cause legate al lavoro, come Teofilo Patini scuote lo spettatore con L'eredità (1880): ritardavano ad arrivare rispettivamente la lezione di Ignaz Semmelweis, l'illustre magiaro, e di Bernardino Ramazzini. Nel 1888 è approvata la prima legge di sanità pubblica in Italia e nella stessa epoca un gruppo di norme a tutela del lavoratore.

La pittura parla, è una poesia muta. Questa sintetica presentazione guarda a uno dei lati della nostra storia, alla percezione che gli altri hanno di noi medici e dei nostri comportamenti, e all'idea che di noi abbiamo saputo offrire. Vale soprattutto per conoscerci meglio, per migliorarci a partire dalle critiche e dalle emozioni che abbiamo suscitato, e per cercare oggi di comprendere come siamo e come possiamo innovare coerentemente i modi di essere e di fare. Il medico meglio di tutti è capace di scavare nelle immagini alla scoperta delle emozioni ivi racchiuse, confidando sulla proprietà investigatrice del suo occhio clinico, particolarmente allenato a scorgere anche minimi segni legati alle modificazioni delle forme e dei colori che investono l'apparire dei pazienti, siano essi radicati negli aspetti biologici, ma soprattutto nel mondo emozionale di chi è provato dalla malattia. Osservare come gli altri ci vedono è un modo nuovo per situarci nell'evolversi della storia e riverificare la qualità etica del nostro sistema di relazioni.

Renato Malta, Internista, Dirigente presso la Direzione Sanitaria del Policlinico, è dal 2006 Professore di Storia della Medicina nell'Università di Palermo.

IL TEATRO DI SHAKESPEARE/1

Amleto un eroe moderno

Alberto Pellegrino

Sociologo

Shakespeare è il più grande genio teatrale di tutti i tempi, perché, come scrive il drammaturgo August Strindberg, egli “descrive gli uomini in tutti i loro aspetti, incongrui, contraddittori, lacerati, fragili, divisi, incomprensibili proprio come sono gli esseri viventi”. Tra le sue opere la tragedia di Amleto è la più affascinante e misteriosa, complessa e problematica, perché essa appare assolutamente moderna per la vitalità e la polivalenza del protagonista, un intellettuale tormentato dal dubbio che è solito rifugiarsi nello studio e nella riflessione per fuggire da una realtà che lo disgusta.

Oggetto di migliaia di analisi e interpretazioni, Amleto è uno dei grandi miti moderni per aver segnato il passaggio dell'Inghilterra dal medioevo all'età rinascimentale, per avere un protagonista che rappresenta il nuovo intellettuale borghese, l'uomo di Copernico e della Riforma, l'uomo con i caratteri tratteggiati da Machiavelli, Montagne e Cartesio, l'intellettuale che ha conosciuto l'*Orlando furioso* di Ariosto, il *Don Chisciotte della Mancia* di Cervantes ma soprattutto l'*Elogio della follia* di Erasmo da Rotterdam. In quest'ultima opera si parla di una “razionale” for-

ma di pazzia che serve ad affrontare i ciarlatani, i parassiti, i mestatori, la stessa gente che affolla la reggia di Danimarca, la stessa follia che suggerisce al principe Amleto di assumere la maschera del pazzo, di recitare la parte del *fool*, una mitica figura del folklore popolare che è un buffone stravagante e un manipolatore di parole abili nel saper mescolare furbizia e follia. La figura di Amleto è ancora affascinante, perché riflette l'ambiguità, l'introspezione, lo smarrimento dell'uomo contemporaneo impegnato a cercare l'essenza della vita, ma sempre più solo di fronte alla propria coscienza e alla propria ragione.

Nella grande stagione del teatro elisabettiano gode di grande popolarità la *tragedia di vendetta*, fondata su alcuni elementi ricorrenti: l'apparizione di un fantasma che chiede di essere vendicato, il giuramento di chi ha questo compito, l'uso della pazzia come maschera per difendersi, l'occasione per vendicarsi offerta dallo stesso nemico, la corruzione del protagonista che, nel portare avanti il suo piano, scende allo stesso livello morale del nemico. La tragedia scespiriana, nonostante presenti delle analogie, si allontana da quel genere

teatrale, perché contiene una visione innovativa della vendetta, non privilegiando l'azione ma il percorso interiore che conduce all'attuazione della vendetta stessa. Dalle società primitive fino alla società rinascimentale il principio “occhio per occhio, dente pe dente” era un dovere che spettava ai parenti prossimi dell'ucciso e in particolare al figlio maggiore ma quest'obbligo morale risulta estraneo ad Amleto che è tormentato dal dubbio, dal bisogno di arrivare alla conoscenza della verità, dal peso di problematiche morali che provocano un rapporto conflittuale con la sua coscienza.

La Danimarca è uno Stato nato dalla forza militare della nobiltà e fondato sulla violenza, governato da un re che è un guerriero sanguinario, anche se valoroso, il quale incarna la politica di conquista e di potere di una società dove vige la legge della vendetta e della ritorsione sanguinaria. Amleto esalta la figura del padre paragonandolo a un dio, nonostante stia scontando in Purgatorio i crimini politici e gli altri peccati che ha commesso.

In questo mondo vecchio e corrotto Amleto porta una ventata di novità, perché è un uomo di spada ma anche un

intellettuale che ha studiato nell'Università di Wittenberg, centro della riforma, del razionalismo, del progresso moderno, dell'erudizione umanistica. Dotato di una grande sensibilità morale e di alti valori spirituali, egli rimane gravemente colpito e disgustato dall'assassinio del padre, dall'usurpazione del trono, dalla scoperta della condotta immorale della madre, tanto da avvertire una nausea che lo spinge fino alle soglie del suicidio rifiutato solo per la paura verso il mistero dell'aldilà ("Così questa troppo

Il nuovo re, che nutre dei sospetti verso Amleto, guida tutti gli intrighi di corte; condanna il principe all'esilio in Inghilterra e ordina di ucciderlo appena giunto a terra; ordisce il complotto finale, coinvolgendo un Laerte assetato di vendetta per la morte del padre e della sorella Ofelia. Al fianco del re opera il primo ministro Polonio che incarna una politica fondata sulla macchinazione, la manipolazione, lo spionaggio: è lui a proporre di sorvegliare Amleto, perché la follia dei grandi non può rimane-

le certezze religiose e politiche del medioevo, egli avverte l'obbligo di sperimentare, sondare e capire le motivazioni del suo agire.

Nonostante le sue incertezze, egli trova il coraggio di avventurarsi in un mondo ingannevole di cui non conosce i confini, di accettare una sfida che lo carica di nuove responsabilità, di rinunciare al suo mondo giovanile, agli studi, agli amici, all'amore, al trono. I suoi dubbi lo spingono ad avere dei comportamenti contraddittori: a volte è un sognatore



Figura 1. Amleto, regia di Lawrence Oliver (GB, 1948). Amleto (Lawrence Oliver) vede il fantasma del padre



Figura 2. Amleto, regia di Lawrence Oliver (GB, 1948). Amleto (Lawrence Oliver) vede e il suo monologo

solida carne potesse fondersi e disciogliersi in rugiada: o che l'Eterno non avesse stabilito la sua legge contro l'uccisione di sé!...Come sono tediosi, vietati, insipidi e non profittevoli sembrano a me tutti gli usi di questo mondo! Come l'ho a schifo!").

Amleto condanna il comportamento della madre che ha scambiato un essere perfetto con un uomo ignobile, vile, ipocrita e fratricida come Claudio, il quale governa uno Stato in preda alla corruzione, all'ipocrisia, alla repressione.

re senza controllo; a usare la figlia per circuire Amleto e strappargli la verità; a spiare l'incontro-scontro tra madre e figlio, stando nascosto dietro una tenda e pagando con la vita questa sua predisposizione all'intrigo.

Amleto, con la sua anima ferita e tormentata, s'interroga sul comportamento più giusto da seguire per assolvere il dovere della vendetta, sul confine tra il bene e il male, sulle ragioni per vivere il presente e per comprendere il destino ultimo dell'uomo. Senza più

erudito e indolente, incapace di portare a termine un atto di vendetta; a volte è un assassino impulsivo e brutale; in alcune occasioni è tenero, amorevole, sensibile, raffinato, in altre è spietato, beffardo e perfino volgare.

Erving Goffman, nella sua opera *La vita come rappresentazione*, ci aiuta a capire questi modi di operare, quando dice che ogni individuo agisce trasmettendo il proprio io particolare per mezzo di comportamenti esteriori e di parole come fa un attore chiamato

sulla scena a interpretare un ruolo. *Noi siamo quello che recitiamo*, perché comunichiamo attraverso la rappresentazione e l'interpretazione di una vasta gamma di ruoli che cambiano a seconda dell'uditorio e che richiedono delle capacità drammatiche per entrare pienamente nella parte che s'interpreta. Amleto, che è un profondo conoscitore dell'arte drammatica, si trova al centro di uno spettacolo che riflette la concezione scespiriana del teatro, che deve essere considerato lo specchio della natura, lo

alla ricerca della verità.

In questo percorso verso la catarsi finale, troviamo al fianco di Amleto due donne che interpretano un ruolo importante: Gertrude e Ofelia. La regina Gertrude è la madre alla quale il figlio non perdona di essere passata con troppa rapidità da un letto all'altro, spinta dalla lussuria e vittima di una libidine che "si abbuffa vorace di sudiciume". Amleto, rivolgendosi alla donna con il furore di un amante geloso e di un figlio tradito, le ordina di praticare l'astinenza sessuale,

entra nella sua stanza indossando la maschera del folle, la giovane sente vacillare il suo amore, respinge le sue lettere e le sue profferte amorose, corre dal padre per dirgli che Amleto è vittima di una follia che Polonio scambia per la pazzia propria di un innamorato respinto. A sua volta Polonio, dopo avergli ordinato di non cedere alle lusinghe del principe che, per gli obblighi del suo rango, non potrà mai essere il suo sposo, la manipola e la strumentalizza, inviandola a sondare lo stato mentale del principe. Amleto, pur amandola, vede in Ofelia una femmina soggetta a peccare e a generare altri peccatori, per cui sfoga su di lei la propria misoginia in una scena di brutale violenza: "Dio vi ha dato una faccia e voi vene fate un'altra. Ancheggiate, ondeggiate, bisbigliate. date nomignoli alle creature di Dio e spacciate la vostra impudenza per candore. Via non ne voglio più sapere. Mi ha reso pazzo. Dico che i matrimoni non s'hanno più da fare. Quelli che si sono sposati – tranne uno – vivranno. Gli altri resteranno come sono. Va, chiuditi in convento".

Ofelia, sconvolta per la morte del padre e per l'abbandono dell'uomo che ama, si trova avvolta da una tragica solitudine che finisce per farla impazzire e farla morire affogata in un fiume, vittima innocente e sacrificale di una società violenta e crudele, specchio di un mondo marcio dove nessuno prega, nessuno si pente, nessuno perdona, dove a pagare sono gli esseri più deboli e indifesi, dove l'amore è una variabile che il teatro della vita non prevede e non comprende. Questa tragedia finisce praticamente di fronte alla tomba di Ofelia, quando Amleto confessa pubblicamente il suo amore e afferma il primato del suo dolore rispetto al fratello che lo accusa di aver fatto impazzire e spinto al suicidio la giovane.



Figura 3. Amleto, regia di Lawrence Oliver (GB, 1948). L'incontro tra Amleto (Lawrence Oliver) e Ofelia (Jean Simmons)

specchio della società, lo specchio del tempo con lo scopo di conferire un volto alle virtù e ai vizi dell'umanità. Con i materiali drammatici che ha a disposizione, egli riesce a trovare una *parte da interpretare* ogni volta che sale sul palcoscenico della vita, passando attraverso una successione di ruoli che gli consentono di apparire agli altri recitanti come un *diverso*, un *estraneo*, un *pazzo*, anche se, dietro i suoi vaneggiamenti, s'intravede un disegno razionale regolato da un preciso schema mentale finalizzato

perché il suo non può essere un nobile sentimento amoroso; la prega di non rivelare a nessuno la sua finta follia e di riferire al re che suo figlio è veramente impazzito. La regina crede in questa finzione o in una reale follia? Difende e protegge suo figlio? In ogni caso asseconda i suoi piani e si riscatta salvandogli la vita, quando nel duello finale impedisce ad Amleto di bere il vino avvelenato che lei ha già bevuto.

Ofelia è una fanciulla innocente e sinceramente innamorata del principe e, quando lui

LA FOLLIA DI AMLETO REALTÀ O FINZIONE?

“Il tema della follia occupa in Shakespeare una posizione estrema nel senso che essa è senza rimedio. Niente la riporta mai alla verità e alla ragione: la follia, nei suoi vani ragionamenti, non è vanità; il vuoto che la riempie è un male molto al di là della mia scienza, come dice il medico a proposito di Lady Macbeth; è già la pienezza della morte: una follia che non ha bisogno di medico” (Michel Foucault).

La pazzia di Amleto è vera o falsa? Amleto è folle o si finge folle? In ogni caso il principe, per mezzo della follia, si ritaglia uno spazio di libertà per arrivare attraverso la menzogna a scoprire la verità. La sua è una follia ambigua, simulata per trarne un vantaggio quando è solo o con gli amici è lucido e consapevole, è capace di profonde riflessioni; quando finge di essere folle assume il ruolo del vendicatore. In questo vortice di ragione e pazzia, Amleto è costretto a distinguere che cosa è reale e che cosa è apparenza, anche se le sue barriere psicologiche cominciano a vacillare, tanto da apparire gioioso e triste, comico e violento, un uomo dagli alti ideali che ama e odia la vita, una persona sensibile ma con una debole volontà. Dotato di una coscienza iperattiva, egli cade facilmente nella recriminazione e nell'autoflagellazione, soppesa e valuta ogni suo pensiero, non giustifica nessuna azione, per cui il suo percorso verso la verità arriverà a trovare una soluzione solo alla fine della storia. Sulla base di questi elementi si può avanzare l'ipotesi che Amleto soffre di una *voluptas dolendi* non patologica, ma derivante dalla sua condizione di figlio chiamato ad assolvere un compito che non sente come un dovere, di persona costretta a esplorare

le radici più profonde della fragilità umana, a saldare il conto con il proprio destino.

Il tema della follia ha fatto nascere diverse teorie psicoanalitiche che possono sembrare persino eccessive, tenuto

esistenziali del drammaturgo. Del resto è incontestabile che la tragedia, alla quale Shakespeare ha lavorato dal 1589 al 1601, rappresenti una svolta fondamentale nella sua vita e nella sua opera, perché appare com-



Figura 4. Amleto, regia di Lawrence Olivier (GB, 1948). Lo scontro tra Amleto (Lawrence Olivier) e la Regina (Eileen Herlie)

conto che siamo di fronte a un personaggio nato dalla fantasia di un autore. Tuttavia, dopo la scoperta fatta nel 1896 dallo storico inglese Brandes, per il quale questa tragedia sarebbe stata scritta da Shakespeare agli inizi del Seicento, poco dopo la morte del padre, molti autori, compreso Freud, ritengono che dietro il personaggio di Amleto si celi la persona del suo creatore e che l'opera rappresenti una catarsi psicologica destinata a risolvere i problemi

pletamente diversa dai precedenti drammi storici inglesi e ha pochi punti di contatto con i sedici grandi drammi scritti successivamente.

Lo psicanalista André Green sostiene che in Amleto sono presenti tre livelli di follia: il primo livello è al servizio dell'astuzia e si basa sulla *dis-simulazione*, che il principe usa per realizzare il suo progetto di vendetta con un gioco destinato a inquietare i suoi nemici che non sanno più chi egli sia;

il secondo livello è la passione malinconica che nasce dal lutto per la ferita inferta ai suoi sentimenti filiali, per il crollo dell'immagine idealizzata della madre degradata dal ruolo di madre a quello di prostituta; l'ultimo livello è la *follia amorosa* che porta Amleto a scaricare la sua misoginia e il suo odio su Ofelia e sulla madre. Amleto ha scoperto che il candore materno nasconde la sfrenatezza del peccato; ha intuito che Ofelia, immagine della purezza e della sincerità, è stata usata come esca per tendergli una trappola e la colpisce verbalmente con estrema violenza, gettando le premesse perché la fanciulla cada vittima di una vera follia.

Nell'analizzare il personag-

leto di Shakespeare nasce sul medesimo terreno del complesso incestuoso, questa volta meglio mascherato... Nell'*Edipo* l'infantile fantasia di desiderio, su cui l'opera si concentra, viene evidenziata e portata a compimento come nel sogno; nell'*Amleto* resta rimossa e la sua presenza c'è rivelata unicamente, come avviene in una nevrosi, dagli effetti inibitori che ne sono la conseguenza. L'effetto prodotto nell'*Amleto* non esclude il fatto che si possa ignorare del tutto la personalità dell'eroe del dramma, che è costruito sulla sua riluttanza a compiere il gesto di vendetta assegnatogli; l'opera non ci dice il motivo di questa esitazione, né i più disparati tenta-

reiezione dell'istinto di generare figli, e infine il suo transfert dell'azione da suo padre a Ofelia? E forse che alla fine non riesce, esattamente allo stesso singolare modo con cui lo fanno i miei isterici, ad attirare su di sé la punizione e a subire lo stesso destino del padre, quello di essere avvelenato dallo stesso rivale?" (Lettera a Wilhelm Fliess del 15 ottobre 1897).

Jung sposta l'attenzione dalla pulsione sessuale di Amleto verso la madre alla figura del Padre, sostenendo che l'emersione simbolica della figura paterna nei sogni diventa il veicolo di una normativa sociale ("Nei sogni, è da una figura di padre che provengono decisive persuasioni, proibizioni, consigli"). Jung ritiene che il nostro inconscio si serva di immagini (gli archetipi) che illustrano tutta una serie di tematiche psicologicamente connesse tra di loro. Nel caso di Amleto l'apparizione del fantasma paterno diviene un'apparizione dell'archetipo, una proiezione psichica che attraverso le immagini trova la sua voce, per cui questa irruzione del sovrannaturale nel mondo reale nasce dalle profondità inconsce dell'individuo.

CONSIDERAZIONI FINALI SU AMLETO

Aldilà di tante analisi e valutazioni, possiamo affermare che nessun'altra opera teatrale contiene una così vasta gamma di sentimenti e di azioni, nessuna offre un'immagine così ricca e complessa dell'operare umano, nessuna sa meglio analizzare gli aspetti più segreti dell'anima, perché in questa tragedia sono rappresentate le vicende individuali e dello Stato, le amicizie e gli affetti, gli odi e le uccisioni, i tradimenti e le congiure, le pene d'amore e le perversioni sessuali, la razionalità e la follia dell'uomo. Incapace di dare delle risposte e delle certezze, Amleto rimane



Figura 5. *Amleto*, regia di Lawrence Oliver (GB, 1948). Il duello finale tra Amleto (Lawrence Oliver) e Laerte (Terence Morgan)

gio di Amleto, Freud ritiene che il suo inconscio desiderio di uccidere il padre e di giacere con la madre sia stato rimosso, facendo così rallentare la sua azione e facendo risvegliare in lui quelle pulsioni e quei desideri sopiti nel confronto con la realtà. "Il mito di re Edipo che uccide il padre e prende in moglie la madre, rivela il desiderio infantile, contro cui interviene più tardi la ripulsa della barriera conto l'incesto. La creazione poetica dell'Am-

tivi di interpretazione hanno potuto indicarlo" (Sigmund Freud, *L'interpretazione dei sogni*).

Secondo Freud, Amleto è un malato d'isteria e questo spiega sia la sua esitazione a uccidere lo zio per vendicare il padre, sia l'indifferenza con cui manda a morire due cortigiani e uccide Laerte: "La sua coscienza è il suo inconscio sentimento di colpa. E non sono forse isterici la sua freddezza sessuale quando parla con Ofelia, la sua

solo sul palcoscenico e affida a Orazio il compito di raccontare la sua vera storia, perché tutto “il resto è silenzio”. *Perdonare Amleto è come perdonare noi stessi* consapevoli che egli ha saputo colmare l’abisso tra il recitare di essere qualcuno e l’essere qualcuno.

Shakespeare ha teatralizzato i valori della libertà e della responsabilità, ha introdotto l’idea che la volontà umana può essere libera senza essere inquinata dal peccato, perché l’individuo possiede il libero arbitrio senza il quale nessun uomo avrebbe la possibilità di scegliere il proprio destino. Amleto, a differenza di Edipo e di Oreste, non agisce sotto l’imposizione del Fato, ma è il principale artefice di se stesso, non si lascia imprigionare dalle circostanze nemmeno quando le scelte gli vengono imposte dall’alto. La sua è la storia di un giovane che prende coscienza di una malattia spirituale ancora presente in qual-

siasi società, perché il “marcio” di Elsinore colpisce non solo la sensibilità del protagonista, ma la nostra attuale sensibilità. In questa sua tragedia Shakespeare ci mostra un eroe che il mondo crocifigge alla croce del tempo, condannandolo a vivere in una società dove *essere*, rispetto al *non essere*, richiede uno sforzo tremendo.

Nello stesso tempo l’autore propone una nuova ricchezza di pensieri e di emozioni, un nuovo modo di rappresentare il dolore, chiamando Amleto a decidere tra stoicismo e attivismo, tra la scelta di morire e l’impegno di vivere, tra l’attrazione per l’ignoto e il pensiero che la morte non costituisce la fine di un’esistenza travagliata, ma l’inizio di un nuovo tormento. Nel suo celebre monologo è assente ogni segno di follia, perché esso contiene una profonda saggezza rappresentata da parole che sono la discesa nel più profondo mistero

dell’umanità, la più drammatica riflessione sulla vita.

Riferimenti

Per leggere la tragedia

William Shakespeare, *Amleto*, traduzione di Eugenio Montale, Vallecchi, Firenze, 1949, Mondadori, 1977

William Shakespeare, *Amleto*, traduzione di Cesare Garboli, Einaudi, 2009

Opere essenziali

Giorgio Melchiori, Shakespeare, Laterza, 1994

Harold Bloom, Shakespeare. L’invenzione dell’uomo, RCS Libri, 2001

Aldo Carotenuto, L’ombra del dubbio. Amleto nostro contemporaneo, Bompiani, 2005

Ekkehart Krippendorff, Shakespeare politico. Drammi storici, drammi romani, tragedie, Fazi Editore, 2005

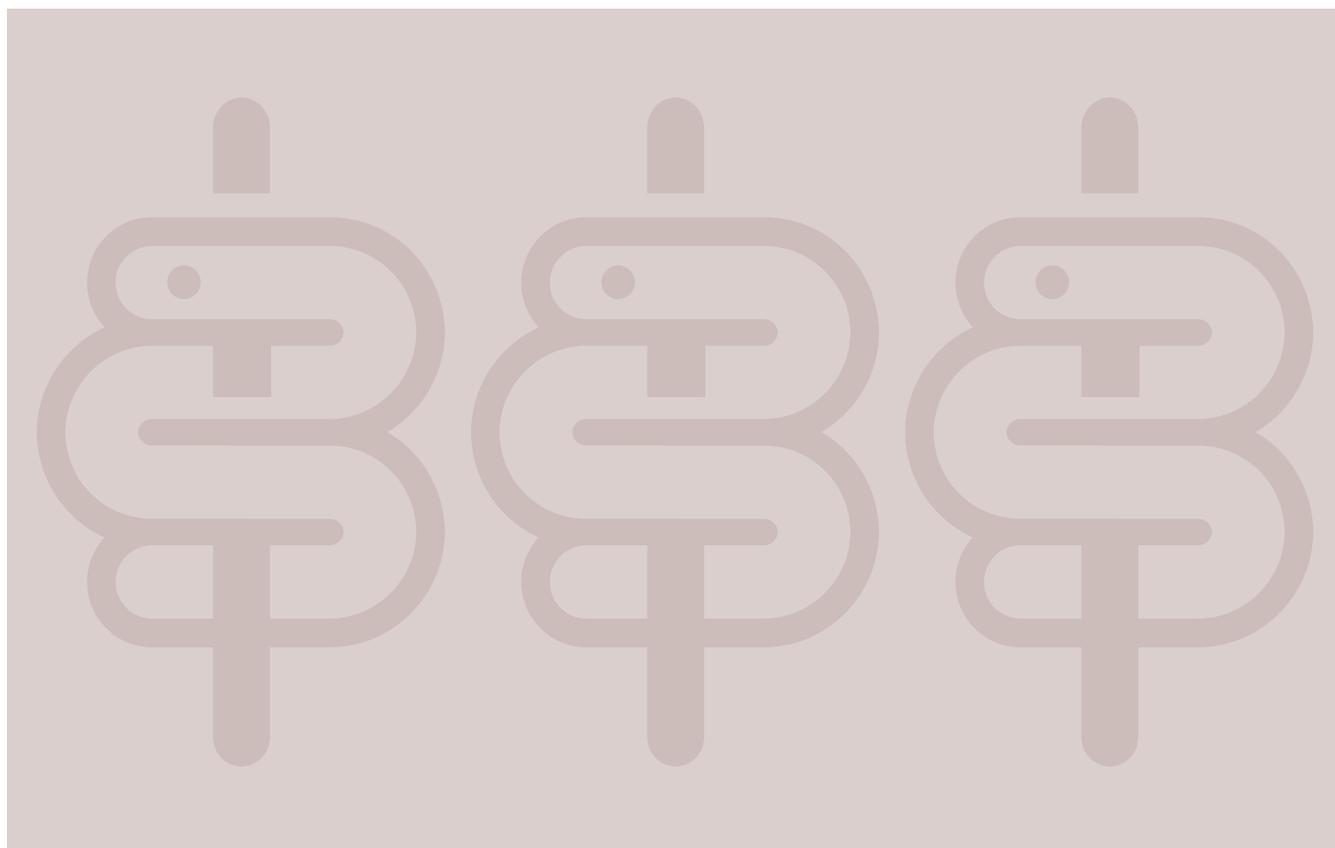
Nadia Fusini, Di vita si muore. Lo spettacolo delle passioni nel teatro di Shakespeare, Mondadori, 2010

Film consigliati

Amleto, regia e interpretazione di Laurence Olivier, GB, 1948

Amleto, regia e interpretazione di Carmelo Bene, Italia, 1973

Hamlet, regia e interpretazione di Kenneth Branagh, GB-USA, 1996



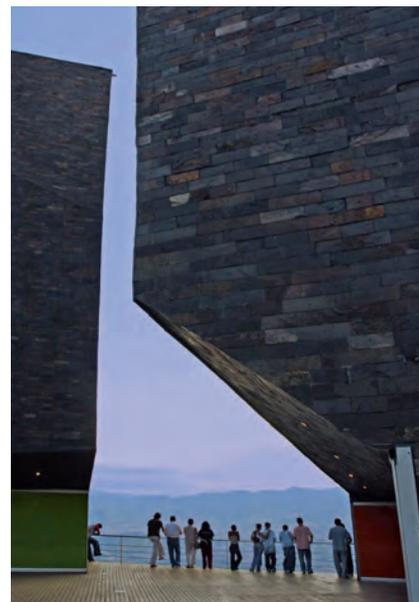
LA BIBLIOTECA ESPAÑA A MEDELLIN, COLOMBIA

Una biblioteca speciale

Giovanna Rossolini

Biblioteca

Università Politecnica delle Marche, Ancona



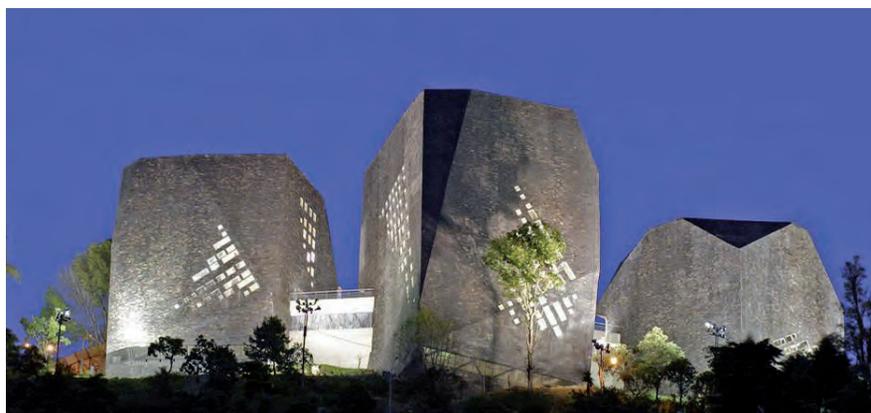
Tra le tantissime biblioteche che esistono al mondo suscita particolare interesse la Biblioteca España; è un parco biblioteca situato nel quartiere Santo Domingo Savio, a Medellin in Colombia. Il progetto di questa Biblioteca è stato finanziato dal governo spagnolo per la cooperazione internazionale allo sviluppo.

L'architetto che l'ha progettata è Giancarlo Mazzanti di origine italiana, nato a Barranquilla in Colombia nel 1963. Ha elaborato il disegno, oltre che dell'España anche della Biblioteca Leon de Greiff, sempre a Medellin quartiere La Ladera, e vinto il premio Architettura Sostenibile presso l'Istituto Francese di Architettura.

L'area dell'edificio della Biblioteca España è di 5500 mq e il costo di questa costruzione è stato di circa \$ 4 milioni.

Nel 2008 il parco biblioteca ha vinto un premio per la migliore architettura dell'anno in Architettura Ibero-americana e Urban Design Biennial (IAUB) di Lisbona.

Il parco Biblioteca è diventato meta di turisti e icona della cittadina di Medellin; l'accesso ad essa può essere raggiunto prendendo un mezzo, altro punto di attrazione del posto, che è il metrocable.



La Biblioteca España

Il metrocable è una cabina che collega il sistema ferroviario della città a zone suburbane, è complementare alla metropolitana, ed è generalmente considerato il primo sistema di cablaggio CPT urbano completamente integrato nel mondo.

La Biblioteca si compone

di tre edifici collegati da una piattaforma e decorati all'esterno con lastre di pietra scura. Le finestre sono di piccola dimensione in modo che i visitatori possano isolarsi dalla realtà circostante e gli utenti concentrarsi nelle varie attività che si svolgono all'interno delle strutture.

Il contrasto di un design ultramoderno cubista e l'area circostante è vistoso e stare in Biblioteca per la comunità è agire in un contesto completamente diverso da quello fino ad allora vissuto.

La sua localizzazione all'interno delle favelas più povere della città ha portato una rinascita culturale e sociale di Medellin; per questo motivo la costruzione è denominata da molti "rocce della speranza".

L'edificio icona ha un'atmosfera calda e con luce naturale mentre l'esterno di pietre nere si illumina di notte.

L'iniziativa del progetto è stata ideata per migliorare lo sviluppo dell'istruzione e della formazione delle popolazioni più povere nel Nord Ovest; nella biblioteca oltre ai libri ci sono videogiochi, radio, mappe sonore, auditorium e laboratori, molte persone hanno collaborato per una esperienza quotidiana di conoscenza e per la sperimentazione di nuove tecnologie.

Altri cinque parchi biblioteche sono stati progettati dal 2009 al 2011; tra questi, il Leon de Greiff sempre a Medellin.

La Biblioteca España è stata inaugurata il 24 Marzo del 2007 con la visita del Re Juan Carlos I e della Regina Sofia.



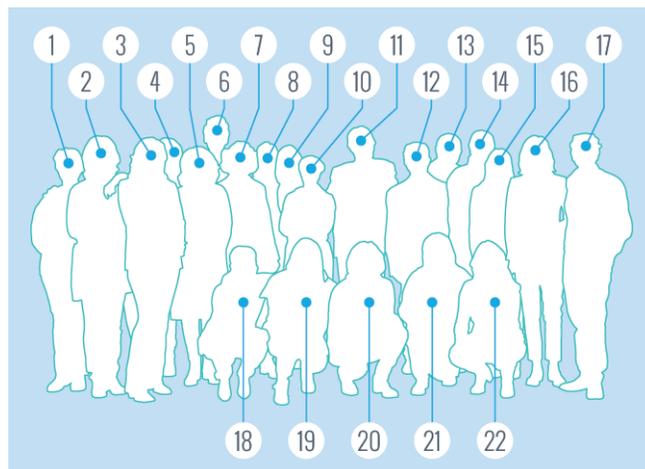
Nelle due ultime immagini la Biblioteca Leon de Greiff, altra opera dell'Architetto Giancarlo Mazzanti nel quartiere La Ladera di Medellin

IL COMITATO EDITORIALE E LA REDAZIONE



1. **MARIA LAURA FIORINI**
Segreteria di Presidenza
Facoltà di Medicina e
Chirurgia
Università Politecnica
delle Marche
2. **MARIANNA CAPECCI**
Medicina Fisica e Riabilitativa
Dipartimento di Medicina
Sperimentale e Clinica
Università Politecnica
delle Marche
3. **MARIA CECILIA TONNINI**
Scienze tecniche di medicina e
di laboratorio
Dipartimento di Scienze
Cliniche e Molecolari
Università Politecnica
delle Marche
4. **ALESSANDRA GIULIANI**
Fisica applicata (a beni
culturali, ambientali, biologia e
medicina)
Dipartimento di Scienze
Cliniche Specialistiche e
Odontostomatologiche
Università Politecnica
delle Marche
5. **GIOVANNA ROSSOLINI**
C.A.D. - Biblioteca Tecnico-
Scientifica-Biomedica
Università Politecnica
delle Marche
6. **DANIELE SCONOCCHINI**
Segreteria di Presidenza Facoltà
di Medicina e Chirurgia
Università Politecnica
delle Marche
7. **STEFANIA FORTUNA**
Storia della Medicina
Dipartimento di Scienze
Cliniche e Molecolari
Università Politecnica
delle Marche

8. **BARBARA LUCESOLI**
Segreteria di Presidenza
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Politecnica
delle Marche
9. **MOIRA MONTANARI**
Segreteria di Presidenza
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Politecnica
delle Marche
10. **LORETA GAMBINI**
Responsabile Segreteria
di Presidenza
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Politecnica
delle Marche
11. **MARCELLO D'ERRICO**
Igiene Generale ed Applicata
Preside Facoltà di Medicina
e Chirurgia
Università Politecnica
delle Marche
Direttore Editoriale
"Lettere dalla Facoltà"
12. **GIOVANNI DANIELI**
Medicina Interna
Direttore Responsabile
"Lettere dalla Facoltà"
13. **GIOVANNI BATTISTA
PRINCIPATO**
Biologia Applicata
Dipartimento di Scienze
Cliniche Specialistiche ed
Odontostomatologiche
Università Politecnica
delle Marche
14. **CONTI FIORENZO**
Fisiologia
Dipartimento di Medicina
Sperimentale e Clinica
Università Politecnica
delle Marche



15. **MARIA RITA RIPPO**
Patologia Generale
Dipartimento di Scienze
Cliniche e Molecolari
Università Politecnica
delle Marche
16. **FRANCESCA CAMPOLUCCI**
Responsabile Ripartizione
Corsi di Studio
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Politecnica
delle Marche
17. **MAURIZIO MERCURI**
Scienze infermieristiche
generali cliniche e pediatriche
Università Politecnica
delle Marche
18. **ANNA CAMPANATI**
Malattie cutanee e veneree
Dipartimento di Scienze
Cliniche e Molecolari
Università Politecnica
delle Marche
19. **FRANCESCA GAVETTI**
Segreteria di Presidenza
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Politecnica
delle Marche
20. **LORI LATINI**
Segreteria di Presidenza
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Politecnica
delle Marche
21. **ANTONELLA CIARMATORI**
Segreteria di Presidenza
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Politecnica
delle Marche
22. **FEDERICA GIUNTOLI**
Ripartizione Corsi di Studio
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Politecnica
delle Marche



LETTERE dalla FACOLTÀ

Bollettino della Facoltà
di Medicina e Chirurgia
dell'Università Politecnica
delle Marche
Anno XIX / n. 2
Marzo/Aprile 2016

Registrazione del Tribunale
di Ancona n. 17/1998
Poste Italiane SpA -
Spedizione in Abbonamento
Postale 70% DCB Ancona

Progetto grafico Lirici Greci
Stampa Errebi Grafiche Ripesi

Direttore Editoriale
Marcello M. D'Errico

Direttore Responsabile
Giovanni Danieli

Comitato editoriale
Anna Campanati, Francesca Campolucci,
Marianna Capecci, Fiorenzo Conti,
Stefania Fortuna, Loreta Gambini,
Giorgio Gelo, Alessandra Giuliani,
Maurizio Mercuri, Alberto Pellegrino,
Giovanni Principato, Maria Rita Rippo,
Giovanna Rossolini, Andrea Santarelli,
Maria Cecilia Tonnini

Segreteria di Redazione
Antonella Ciarmatori,
Maria Laura Fiorini,
Francesca Gavetti,
Federica Giuntoli,
Lori Latini,
Barbara Lucesoli,
Maira Montanari,
Daniele Sconocchini
presimed@univpm.it

*Questo numero
di Lettere dalla Facoltà
viene pubblicato grazie ad un
illuminato e generoso contributo
di Angelini Acraf Spa*