



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. 6
Novembre/Dicembre 2016

Editoriale

3

**Riflessioni su terremoto,
individuo e società**

di Alberto Pellegrino

Vita della Facoltà

4

La facoltà partecipata

Pillole di sesso

Il tafferuglio

Cineforum

di Loreta Gambini

Biomedicina

8

**L'inflamm-aging
quale meccanismo
patogenetico comune
alle principali patologie
età-associate**

di Fabiola Olivieri

15

**Ruolo dei miRNA
nell'inflamm-aging**

di Maria Rita Rippo

Medicina clinica

21

**Alla ricerca del
bersaglio... in Oncologia!**

di Rossana Berardi

23

**La storia dell'Imaging
senologico**

**1-Introduzione e
Mammografia**

di Gian Marco Giuseppetti

27

**Principi e contenuti
del metodo clinico
nella relazione Medico-
Paziente**

**1-Scienze naturali e Scienze
sociali - il metodo del Medico**
di Giuseppe Realdi

Professioni sanitarie

34

**Un nuovo ruolo per le
Professioni sanitarie**

di Adoriano Santarelli

Scienze umane

36

**La "Saggia" follia di Don
Chisciotte della Mancia**

di Alberto Pellegrino

41

**Neonati e bambini nei
libri di medicina e nelle
stampe della Biblioteca
civica di Fermo**

di Stefania Fortuna

46

**Libri
Sottacqua**

Appunti sommersi
di Giovanni Danieli

HANNO COLLABORATO A QUESTO FASCICOLO



ROSSANA BERARDI



MAURO BARCHIESI



GIOVANNI DANIELI



STEFANIA FORTUNA



LORETA GAMBINI



GIAN MARCO GIUSEPPE



FABIOLA OLIVIERI



ALBERTO PELLEGRINO



GIUSEPPE REALDI



MARIA RITA RIPPO



ADORIANO SANTARELLI

Hanno inoltre collaborato: Mirco Gregorini, Camila Marenghini, Michele Luchetti.

REFLESSIONI SU TERREMOTO, INDIVIDUO E SOCIETÀ

Alberto Pellegrino

Sociologo

Il terremoto, che ha colpito un'area tra Amatrice, Norcia e la Marca centrale coinvolgendo circa 160 comuni, ha pochi precedenti nella storia del nostro Paese per la rilevanza dei danni materiali e il numero elevatissimo di esodati. Il terremoto è un evento che aggredisce alle spalle senza preavviso ed è in grado di cambiare di colpo la vita quotidiana delle persone o, nei casi più gravi, addirittura di sconvolgerla, distruggendo storie, ricordi ed emozioni personali. E' un dramma vissuto nella nostra terra con tante famiglie fuori dalle proprie abitazioni, con le fabbriche e le aziende artigianali costrette a sospendere e a riprendere la loro attività tra mille difficoltà, con le attività commerciali che hanno visto diminuire il loro volume di affari, con le aziende agricole e soprattutto zootecniche poste nella condizione di operare in una situazione di drammatica emergenza. In pericolo è anche il grande patrimonio artistico e culturale di questa Italia di mezzo con i santuari e le cattedrali, le chiese di campagna e i monasteri, i castelli e le città murate, le pinacoteche colme di grandi testimonianze artistiche, le biblioteche e gli straordinari teatri storici, le grandi leggende fiorite sugli Appennini come il mito della regina Sibilla, la maga e ispiratrice del Tannhauser di Wagner.

In condizioni drammatiche è subito apparso tutto il mondo della scuola, compresa l'Università di Camerino che ha visto lesionate molte delle sue strutture situate nel centro storico. Giustamente il rettore Corradini ha voluto lanciare un segnale di speranza, conferendo 30 lauree in informatica e predisponendo un piano di primo intervento per garantire la sopravvivenza di questo antico ateneo che rappresenta un fondamentale elemento di vita per l'intera comunità camerte.

Sotto il profilo sociologico, infine, il terremoto investe tutte le classi sociali, anche se permangono forti disuguaglianze fra le classi elevate proprietarie di più abitazioni, le classi medie che hanno spesso una sola casa e le classi più povere destinate a perdere le loro modeste abitazioni. In tutti i casi, quando si è costretti ad abbandonare la propria casa, vengono a mancare gli oggetti raccolti per una vita, gli strumenti di lavoro, i libri e i quadri, l'archivio e il proprio computer. Egualmente gravi sono le conseguenze sotto il profilo psicologico: molte persone sono state colpite da grave agitazione, stati d'ansia permanenti, crisi di panico, pressanti condizionamenti della paura, perché il terremoto è un'esperienza primordiale di tipo fisico che può

innescare malesseri esistenziali molto profondi, dato che la casa e quanto essa contiene fanno parte della nostra identità, attivando paure quasi incontrollabili basate su fatti concreti ed esterni alla propria persona.

Spesso ci dimentichiamo che la Natura, che ha volte appare come la Grande Madre e a volte sembra la leopardiana matrigna crudele, c'impone dei confini invalicabili ma spesso sottovalutati: abbiamo sfruttato le risorse naturali e ambientali e ci siamo lasciati alle spalle campi incolti o inquinati, spazi urbani cementificati preoccupati più del profitto che della sicurezza, senza apprendere la lezione che spesso ci ha impartito la storia, presi da un colpevole frenesia consumistica e da un delirio d'onnipotenza.

Ora è necessario trovare nuovi e antichi valori nei quali affondare le radici della nostra speranza, facendo nostra questa preghiera laica alla luna del grande poeta inglese Wystan Hugh Auden: "Fà questa notte grata, luna/E di lassù con occhio unico/Guardandoci benedici.../I nostri sonni siano innocenti,/Sorvegliati da grandi spazi immoti.../Usa a ognuno di noi indulgenza/Per incontrarci in sogno" nella speranza che nessuno nella notte debba destarsi di soprassalto preso dal terrore.



A MEDICINA, DI SERA

La "Facoltà partecipata"

Dopo il periodo estivo, la nostra Facoltà, nell'instancabile tentativo di divulgare il concetto che la conoscenza, la cultura e l'integrazione dei saperi sono risorse fondamentali per lo sviluppo della nostra società, ha nuovamente riaperto le sue porte agli studenti ed alla cittadinanza offrendo, in orario serale e fino alle 22,30, un programma di eventi ricco di spunti e dai connotati molto variegati. Nei prossimi giorni, infatti, avranno nuovamente inizio le attività culturali (Cineforum in campo Medico/Scientifico, momenti di ascolto musicale, incontri tematici con personalità di spicco nel mondo della cultura e dell'attualità, lezioni su

argomenti di interesse generale) che hanno caratterizzato il periodo di sperimentazione iniziato nello scorso mese di gennaio.

Proseguendo dunque la precedente esperienza che ha dato modo di stimolare l'integrazione delle diverse componenti dell'area didattico/sanitaria anche in ambiti diversi da quelli formativi, la Facoltà di Medicina e Chirurgia, in un'ottica di "Facoltà partecipata" fissa l'obiettivo di far crescere l'attenzione per la cultura in senso molto ampio.

Per raggiungere tale risultato, grazie anche al Magnifico Rettore Sauro Longhi ed al Preside Marcello M. D'Errico, oltre alle aule ed alle sale lettura ed al Bar della Facoltà, è stata autorizzata

l'apertura, in orario serale, della Biblioteca, struttura presso la quale vengono offerti servizi di consultazione e prestito di libri, periodici e altro materiale bibliografico.

L'iniziativa letta congiuntamente a tutte quelle l'Ateneo ha attivato nella nostra città, persegue la volontà di offrire sempre più servizi e spazi per studiare, arricchendo il contesto cittadino di luoghi di studio e incontro privilegiati dai più giovani.

Più numerosa sarà l'adesione al nostro invito, più grande sarà lo stimolo di progettare, insieme ai nostri utenti ed ospiti, iniziative tese a soddisfare comuni interessi.

Il tafferuglio

In data 19 gennaio 2017 si terrà una commedia dialettale in due atti di Giovanni Battista Tosoni dal titolo "Il tafferuglio" offerta dalla compagnia teatrale La Ciuma, La compagnia nasce nel 2000. I suoi componenti svolgono professioni sanitarie. Dopo una lunga esperienza con testi del teatro classico, affrontano con questo lavoro la commedia dialettale per donare immediatezza e sorrisi al loro pubblico. La trama parla di un disagio di una coppia di nobili nel ricevere i futuri suoceri contadini per trovare un accordo sul matrimonio riparatore dei loro figli.

Nascono situazioni comiche con tinte di giallo quando le due consuocere hanno un incontro per meditare sui colori dell'arcobaleno.

Pillole di Sesso

La nuova stagione sarà aperta con il primo dei quattro incontri che saranno tenuti dal Dott. Maurizio Diambrini – Urologo Andrologo Sessuologo clinico della UOC di Urologia dell'Ospedale Carlo Urbani di Jesi. L'iniziativa dal titolo "Pillole di Sesso" si terrà nell'Auditorium Montessori e tratterà i seguenti argomenti:

**giovedì 24 novembre 2016
ore 20.30**

"Falsi miti e nuove frontiere: come e con chi parlare di sesso"

giovedì 1 dicembre 2016 ore 19.30

"Farmaci : croce e delizia delle disfunzioni sessuali"

giovedì 16 gennaio 2017 ore 19.30

"Le disfunzioni sessuali: problema di genere o di sensazioni?"

resta ancora da definire la data dell'ultimo incontro intitolato:

"Comuni.....CARE : il sesso difficile con la malattia"

Cineforum

Seguirà, nell'ambito dell'attività di cineforum la proiezione del film "Smetto quando voglio", un lungometraggio notevole per divertimento, intelligenza e ritmo che tratta la storia di un gruppo di brillanti ricercatori universitari che tentano di uscire dall'impasse lavorativa ed esistenziale della precarietà cronica.

Il calendario degli eventi che stiamo programmando con i vari esperti saranno pubblicizzati sul nostro sito: <http://www.med.univpm.it/>

Loreta Gambini

VISITA ALLE STRUTTURE UNIVERSITARIE ED OSPEDALIERE DELLA BOEMIA CENTRALE

Il due ottobre si è conclusa la visita agli ospedali ed ai Corsi di Laurea in Infermieristica della Boemia Centrale, da parte degli studenti di Infermieristica di Fermo. I quindici studenti sono stati accompagnati dal Direttore ADP dr. Adoriano Santarelli, dal Dr. Mirco Gregorini e dal Dr. Michele Luchetti. La visita è stata possibile grazie all'invito che il Dr. Pavel Kubicek, medico ortopedico dell'ospedale Motol di Praga ha fatto ai nostri studenti di Fermo e al contributo che l'Università Politecnica delle Marche ha elargito per le spese di viaggio. I tre gruppi sono stati ospiti di altrettanti ospedali e sedi Corsi di Laurea in Infermieristica di tre città della Boemia Centrale: Píbram, Kolín e Kladno. L'organizzazione della visita è stata gestita dal dr. Mares Václav. I tre gruppi hanno potuto visitare lo stabilimento della LINET Group che costruisce letti ospedalieri di ultima generazione per tutto il mondo; dei veri dispositivi medici di qualità e design d'eccellenza che migliorano il comfort dei pazienti e facilitano il lavoro degli operatori. Interessante anche la visita ad una fabbrica di protesi ortopediche.



Figura 1. Ospedale di Motol-U.O. Pediatria. In piedi da Sinistra: Jana l'interprete, Mirco Gregorini, il Direttore Sanitario dell'ospedale Motol, Giulia Fabrizi, Camila Marenghini, Ludovica Romagnoli, Silvia Orsili, Federica Sagripanti, Dario Temperini, Daniele Del Bene, Claudia Girotti, Mira Debora, Gloria Diomedi, Dr. Pavel Kubicek, Lucia Antognini, Chiara Davidici, Alessandra Pazzi, Pasquale Prencipe, Dr. Michele Luchetti, Prof.ssa Mgr. Štátná e Prof. Mgr. Stanislav Pokorný (accompagnatori Cechi). Seduti da sinistra: Dr. Adoriano Santarelli, Coordinatrice Pediatria e Paolo Mengoni

Rilevante è stata la visita all'ospedale MOTOL di Praga che con i suoi 2200 posti letto (500 pediatrici, oltre 1000 per adulti acuti, 300 per post acuzie ed il resto per terapia intensiva) è punto di riferimento per tutta l'Europa Centrale. Sono stati visitati anche gli ospedali delle tre città che ospitavano i gruppi e in tutti i casi ciò che ha colpito molto è stata l'attenzione che viene data alla pediatria sia come numero di letti, ambienti e soprattutto colori che rendono accoglienti queste strutture assistenziali; il forte colore arancione protagonista di tutti gli ambienti dell'emergenza; le ampie

consolle "open space" presidiate da infermieri presenti in tutte le unità operative; la calma ed il silenzio che regna in queste unità operative. La carenza di infermieri ha inizialmente entusiasmato e reso interessante la notizia per gli studenti; entusiasmo subito rientrato appena appreso che lo stipendio di un infermiere è di 500 euro mensili. Visti gli ambienti, le professionalità di questi ospedali, di certo resta interessante frequentare come Erasmus o come tirocinio post laurea queste strutture. Altra bella sorpresa è stata la visita ai corsi di laurea in infermieristica delle città di Kolín, Píbram

e Kladno dove gli studenti hanno potuto assistere ad una lezione con i loro colleghi Cechi e dove si sono potuti confrontare nelle tecniche. Le evidenze scientifiche sono ormai universali; conoscenze e best practice sono alla portata di tutti e per questo le procedure sono diventate sovrapponibili in tutti gli ambienti assistenziali. Gli studenti hanno potuto anche conoscere Praga, la sua storia veramente difficile e le sue meraviglie architettoniche tra le quali il Castello, la Cattedrale di S.Vito, la piazza della Città Vecchia con il suo Municipio e la torre dell'orologio, il quartiere ebraico, il Ponte



Figura 2. Visita allo stabilimento della LINET Group

Carlo e la Città nuova. Visitata anche la città di Kutna-Hora con la sua meravigliosa cattedrale di S.Barbara e la “chiesa delle ossa” per l'Ossario di Sedlec (kustnice Sedlec) dove sono posizionati 40 mila scheletri in modo

da costituire un'unica composizione. Questa visita guidata alle strutture sanitarie e formative della Boemia Centrale ha permesso un arricchimento professionale e culturale che speriamo possano essere implementate anche nei prossimi anni; quindi un grande grazie al Magnifico Rettore Prof. Sauro Longhi, al Preside Prof. Marcello D'Errico, che hanno autorizzato e finanziato questo pro-

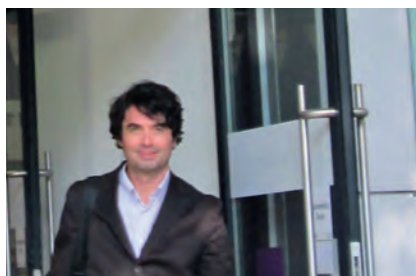
getto, al Presidente del nostro Corso di Laurea Prof. Giovanni Principato, e al Dr. Mares Václav e Pavel Kubicek che ci hanno contattato la prima volta tramite il Sindaco di Fermo Avv. Paolo Calcinaro.

Adoriano Santarelli,
Michele Luchetti,
Mirco Gregorini,
Camila Marenghini

Corso di Laurea in
Infermieristica
Università Politecnica
delle Marche
Polo didattico di Fermo

ADVANCED PRACTICE IN NURSING AT RSHMIU IN SOUTHAMPTON

The recent referendum marked the exit of the United Kingdom from the European Union nevertheless a group of ten student nurses from the Polytechnic University of the Marche Region was admitted, as the only world nursing delegation, to a training programme related to a kind of internship at the hospital “Royal South Hants Minor Injuries Unit”, a qualifying experience that began with the departure from Ancona airport to Southampton, England, on August 15, 2016 for the duration of six days. The project developed by Professor Mauro Barchiesi in collaboration with the British hospital was unique because for the first time student nurses in the final year from the



Colleges of Ancona, Pesaro and Fermo took part in the nursing round, during hospital activities, guided by British nurses whose type of work means that patients are treated for ailments, all those injuries and illnesses considered minor. The RSHMIU is a hospital that, starting from the admission of the patient through examination, diagnostic imaging (if necessary), diagnosis, prescription of therapy, up to discharge, is considered an excellence in that area. It is important to mention that similar training sessions were attended by different groups of student nurses in the third year in other British hospitals, again

under the Professor's responsibility and the Coordinators' contribution from the College of Ancona, as it has been every year since 2008, an activity carried out in hospitals and territorial health centres of England which has become a training model for our Italian students. The project was approved with the fundamental support of the Head of the Department Professor Giovanni Principato. In other Italian universities and Departments of Nursing, such fascinating placement still remains something almost impossible to achieve. The staff at RSHMIU were all very impressed by our students, who visited the premises, and also pleased that they were able to take back some useful information and development ideas for the future. Students who participated in the initiative are now ready to disseminate all the information and activities done, a way to compare within the profession two types of public health services the NHS and the SSN and stimulate “tomorrow's nurses”, future qualified professionals in our hospital wards.

Mauro Barchiesi



IN RICORDO DI RICCARDO CELLERINO E GRAZIANA SPADINI

RICORDO DI UN MAESTRO

“A mio padre devo la vita, al mio maestro una vita che valga la pena di essere vissuta”: queste sono le parole di Alessandro Magno cui ripenso dal 6 settembre, quando il Professor Riccardo Cellerino ci ha lasciati.

E' stato il mio Maestro, il Maestro di diverse generazioni di oncologi marchigiani. Ha creato una Scuola che gli ha sempre riconosciuto il suo merito più grande: quello di essere stato rigoroso, serio e di un'onestà intellettuale infinita. Era un professore vecchio stampo, tanto che spesso ci parlava in latino, ma aveva anche un occhio proteso verso il futuro. Credeva, infatti, nei giovani e ci ha spinto a fare esperienze all'estero, anche in tempi in cui non era così semplice muoversi, e a collaborare, anticipando l'importanza di far rete che è alla base del lavoro multidisciplinare in oncologia. Il Prof. Cellerino è stato anche fondatore del COMU, il Collegio degli Oncologi Medici Universitari italiano e del Centro di Riferimento Regionale di Genetica



Figura 1: il Prof. Cellerino con la Prof.ssa Berardi il giorno della sua laurea (24.07.1997)

Oncologica, due realtà fortemente volute per permettere da un lato agli oncologi universitari di rendere sempre più efficace ed omogenea la formazione dei giovani, dall'altro per implementare il settore dei tumori eredo-familiari, con una lungimiranza che oggi, a distanza di anni, è assolutamente evidente. E' stato per oltre vent'anni Direttore della Clinica Oncologica e Direttore della Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica dell'Università Politecnica delle Marche, istituzioni

che ora mi trovo proprio io a dirigere, con la consapevolezza che se riuscirò a fare anche solo una piccola parte di quello che ha fatto lui, potrò già ritenermi soddisfatta. Il 25 novembre noi allievi ci siamo ritrovati a ricordarlo in occasione di un importante convegno regionale, il Marcangolo, proprio nel quale quattro anni fa gli avevamo assegnato il premio alla carriera. Abbiamo ripensato, commossi, ai suoi insegnamenti, impartiti con rigore e grande determinazione, ma soprattutto con passione.

Rossana Berardi, sua allieva.



Figura 2: il Prof. Cellerino in una foto scattata nell'ultimo periodo della sua vita.

RICORDO DI GRAZIANA SPADINI

Il 4 settembre scorso è venuta a mancare una collega a noi cara, Graziana Spadini, una compagna di lavoro con cui abbiamo condiviso molti anni di vita lavorativa dalla Clinica di Neurologia al Dipartimento di Neuroscienze, infine a Scienze Biomediche e Sanità Pubblica.

Quando ci aveva salutato tre giorni prima, perché sopraggiunta la meritata pensione, sorridevamo insieme commentando che era quasi il tempo di un matrimonio, quello di una volta, in cui con il passare del tempo si accrescono legame e rispetto. Con difficoltà, quin-

di, avevamo accettato il fatto di dover proseguire la routine del lavoro senza il suo calmo e rassicurante contributo. Ora però, la sua tragica scomparsa, ci ha imposto un distacco definitivo, per alcuni davvero lacerante.

Perciò vogliamo ricordarla, ed anche ringraziarla, per il suo modo di porsi e di operare sereno e affidabile, per noi tutti un esempio di correttezza e dedizione al lavoro, tale che lo spirito di servizio e il senso di appartenenza l'avrebbero portata a collaborare con noi, ex-colleghi, anche quando non sarebbe più corso alcun obbligo.

Ci aveva promesso che sarebbe venuta il 5 settembre per lavorare insieme, ma non le

è stato possibile per un fatale incidente della strada. La sua scomparsa ci ha lasciati nello sconcerto e nella tristezza.

Ciao cara Graziana

I Colleghi



L'INFLAMM-AGING QUALE MECCANISMO PATOGENETICO COMUNE ALLE PRINCIPALI PATOLOGIE ETÀ-ASSOCIATE

Dalla modulazione genetica a quella epigenetica

Fabiola Olivieri

Laboratorio di Patologia Sperimentale, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche

“

I vecchi subiscono le ingiurie degli anni, non sanno distinguere il vero dai sogni, i vecchi non sanno, nel loro pensiero, distinguere nei sogni il falso dal vero

Francesco Guccini
Da: "Il vecchio e il bambino,"

”

Il termine inflamm-aging descrive, con la capacità di sintesi che è propria dei termini della lingua inglese, quel complesso processo che porta allo sviluppo di uno stato pro-infiammatorio durante l'invecchiamento. Questo neologismo venne coniato dal gruppo di ricerca diretto dal prof. Claudio Franceschi, immunologo presso l'Università di Bologna, di cui ebbi la fortuna di far parte per parecchi anni. Apparve per la prima volta in un lavoro scientifico pubblicato sulla rivista "Annals of the New York Academy of Sciences"¹. Da allora, il lavoro ha ottenuto oltre mille citazioni ed il neologismo ha raggiunto una diffusione talmente ampia da entrare a far parte dei dizionari scientifici.

Scendendo più nel dettaglio, il termine inflamm-aging indica un processo infiammatorio che si contraddistingue per alcune caratteristiche peculiari; è cronico, sistemico, di basso grado e subclinico². La risposta immunitaria innata, esemplificata dall'attivazione del macrofago, cellula deputata a riconoscere e rispondere ripetutamente nel tempo a stimoli di varia natura che possono essere definiti, in termini molto generici, stimoli "stressogeni", venne considerata determinante nel far insorgere, amplificare e perpetuare nel tempo l'inflamm-aging. Per descrivere il ruolo centrale giocato dal macrofago nell'inflamm-aging venne coniato il termine di "macroph-aging"²

(Figura 1). Oggi sappiamo che i macrofagi sono in grado di rispondere a profili molecolari sia esogeni (Pathogen-Associated Molecular Patterns -PAMPs) che endogeni (Damage -Associated Molecular Patterns -DAMPs) e sono cellule dotate di grande plasticità funzionale, come dimostrato dai numerosi fenotipi finora descritti (M1, varie sottoclassi di M2, M4, M17, ed altri ancora). Uno degli ulteriori elementi innovativi nella concettualizzazione dell'inflamm-aging derivò dall'osservazione che nonostante si trattasse di un fenomeno generalizzabile all'intera popolazione umana, tuttavia si presentava con una notevole variabilità interindividuale.

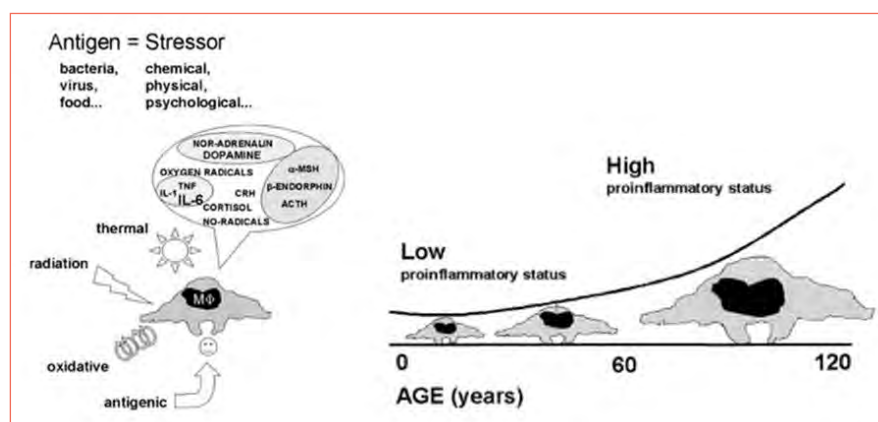


Figura 1. Inflamm-aging e macroph-aging.

Diversi tipi di agenti stressogeni possono indurre l'attivazione delle cellule dell'immunità innata, esemplificate dal macrofago. La stimolazione ripetuta nel tempo contribuisce a determinare uno stato pro-infiammatorio cronico definito inflamm-aging¹

INFLAMM-AGING: MODULAZIONE GENETICA

Si ipotizzò che l'inflamm-aging fosse geneticamente controllata, e che l'intensità del fenomeno dipendesse dal background genetico del singolo individuo, caratterizzato dalla combinazione del tutto specifica di varianti genetiche pro o anti infiammatorie. I dati a supporto di questa ipotesi derivarono principalmente dagli studi sulla modulazione della funzione immunitaria durante l'invecchiamento e dagli studi sulla frequenza di varianti genetiche polimorfiche (alleli) di geni codificanti per le principali citochine pro- ed anti-infiammatorie. L'attenzione si concentrò sull'interleuchina 6 (IL-6), che era stata definita "la citochina dei gerontologi"³ e sul TNF- α , quali molecole pro-infiammatorie^{4,5} e sull'IL-10 quale molecola anti-infiammatoria⁶.

Il modello sperimentale utilizzato per validare la teoria fu altrettanto innovativo: vennero analizzati campioni di soggetti sani di differente età, includendo campioni di centenari⁷. I centenari rappresentano il miglior esempio di invecchiamento di successo, determinato da un effetto sinergico fra capacità di adattamento all'ambiente (remodelling), fenomeni selettivi e ovviamente un'imprescindibile componente stocastica. Il campione dei centenari sani venne quindi proposto quale super-controllo in numerosi studi volti ad identificare fattori genetici o molecolari associati all'invecchiamento⁸.

Se quindi la persistenza di una molteplicità di stimoli stressogeni nel tempo rappresentava il principale stimolo per l'inflamm-aging, l'intensità della risposta infiammatoria, geneticamente determinata, costituiva a sua volta il principale fattore di rischio per lo sviluppo delle più comuni malattie associate all'età (age

related diseases-ARDs) quali il diabete di tipo 2 (T2DM), le malattie cardiovascolari (CVD), i tumori e le malattie neurodegenerative^{9,10,11}. Confrontando fenotipi estremi rappresentati da un lato dai centenari in buona salute e dall'altro da pazienti affetti dalle principali ARDs doveva essere possibile massimizzare le probabilità di individuare nuovi alleli di rischio di malattia¹².

In questo contesto l'inflamm-aging si è venuta a delineare come la base patogenetica comune a tutte le ARDs¹³. Questa assunzione ha permesso di riconciliare l'ipotesi della predisposizione genetica ad invecchiare in buona salute con l'evidenza che i fattori ambientali in senso lato sono in grado di influenzare il successo o meno del processo di invecchiamento. Se sono infatti i fattori stressogeni ad indurre e perpetuare nel tempo i processi infiammatori, questa condizione inciderà sullo sviluppo delle patologie quanto più il background genetico del singolo individuo sarà arricchito di varianti genetiche pro-infiammatorie particolarmente efficienti². In questa complessa concettualizzazione veniva però messo in luce un apparente paradosso: le varianti genetiche (IL-6, TNF α , IL-10) che predispongono all'inflamm-aging sono le stesse che nell'età infantile/giovanile rappresentano varianti protettive nei confronti dei processi infettivi. Tale paradosso venne riconciliato chiamando in causa la teoria della "pleiotropia antagonista", termine utilizzato per descrivere come uno specifico gene (o un gruppo di geni che modulano un fenomeno biologico) possa determinare effetti opposti in fenotipi differenti¹⁴. La presenza di un corredo genetico arricchito di varianti favorevoli la risposta immunitaria innata conferirà un vantaggio in termini di mantenimento di un buono stato di salute in gioventù, ma rappresenterà un prezzo

da pagare durante l'invecchiamento, quando il perpetuarsi delle risposte pro-infiammatorie indotte da una plethora di fattori stressogeni (PAMPs e DAMPs) aumenterà il rischio di sviluppare le ARDs. Questa ipotesi poteva essere interpretata anche su base evuzionistica, considerando che la selezione naturale, che dovrebbe eliminare o comunque ridurre la frequenza delle varianti genetiche di rischio per le malattie all'interno della popolazione, ha il massimo effetto sulla fitness riproduttiva nel periodo di vita fertile, ma perde potere nella fase post-riproduttiva¹⁵. Poiché le ARDs si sviluppano dopo il periodo fertile, i fattori genetici predisponenti non sono soggetti a forte selezione, e le varianti di rischio si sono potute mantenere con frequenze anche elevate nelle popolazioni¹⁶.

Un ulteriore elemento a supporto della teoria dell'inflamm-aging è stato fornito in epoca più recente dagli studi sulla senescenza cellulare, fenomeno per cui le cellule senescenti si caratterizzano per modificazioni morfologico/funzionali accompagnate dalla perdita irreversibile della loro capacità replicativa. Il fenomeno è stato particolarmente indagato in vitro dove è possibile indurre il fenotipo senescente in diverse tipologie cellulari e con diversi stimoli, quali una replicazione spinta (associata all'accorciamento dei telomeri), l'espressione di oncogeni, danni al DNA indotti da vari agenti (stress ossidativo, radiazioni ultraviolette, e altro ancora)¹⁷. La stretta relazione esistente fra senescenza cellulare e inflamm-aging è emersa dall'osservazione che le cellule senescenti acquisiscono un fenotipo secretorio di tipo pro-infiammatorio, definito fenotipo secretorio associato alla senescenza (senescence associated secretory phenotype-SASP). Uno degli aspetti più intriganti della SASP è che si tratta di un

fenotipo in grado di propagarsi, sia a livello paracrino che sistemico. La SASP e la sua propagazione sono state particolarmente indagate nel contesto della progressione tumorale¹⁸, ma in questi ultimi anni stanno assumendo sempre maggior rilievo nell'ambito dell'invecchiamento e dello sviluppo delle ARDs^{19,20,21}. L'accumulo di cellule senescenti osservato nei tessuti animali e umani durante l'invecchiamento²² potrebbe contribuire ad aumentare la suscettibilità a sviluppare le comuni ARDs proprio attraverso un aumentato rilascio di fattori solubili che modulano il processo infiammatorio²³. Il secreto associato alla senescenza è tuttora oggetto di indagine per identificarne i molteplici componenti; dati recenti suggeriscono che oltre alla molecole proteiche, quali citochine, chemochine, fattori di crescita, anche molecole di DNA ed RNA ne farebbero parte²⁴.

INFLAMM-AGING: MODULAZIONE EPIGENETICA

Una delle scoperte più rivoluzionarie in campo biologico del nostro tempo, riguarda il fatto che cellule eucariotiche di differente fenotipo possono scambiarsi informazioni in senso trasversale non solo attraverso molecole proteiche (ormoni, citochine, fattori di crescita) ma anche attraverso acidi nucleici (DNA ed RNA), e questo scambio di informazioni è fortemente condizionato dai fattori ambientali in senso lato²⁵. Le molecole di DNA ed RNA che le cellule eucariotiche sono in grado di scambiarsi non vanno a modificare la sequenza del DNA nucleare e/o mitocondriale ma vanno piuttosto a modulare l'espressione del DNA cellulare, entrando a far parte di quei meccanismi definiti "epigenetici"²⁶. Se è vero che oltre il 95% del DNA umano non codifica per le sequenze proteiche è altrettanto vero

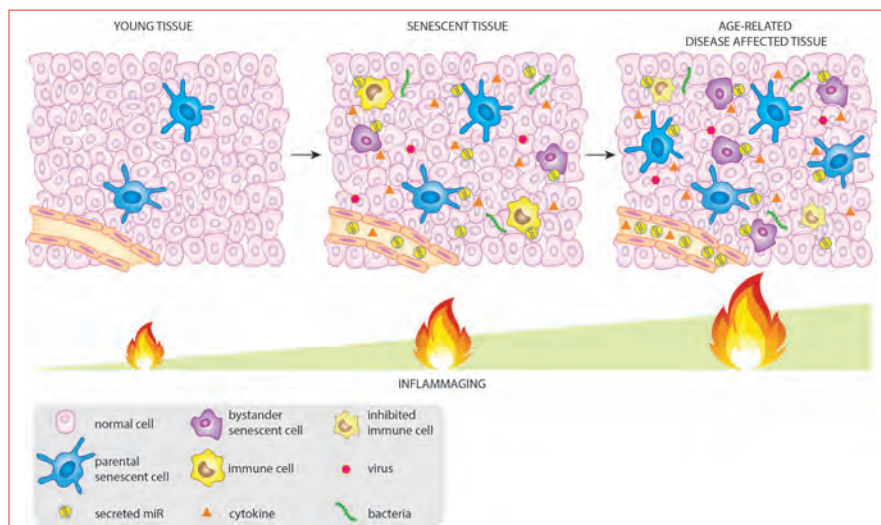


Figura 2. Accumulo di cellule senescenti nei tessuti durante l'invecchiamento e inflamm-aging

L'accumulo di cellule senescenti nei tessuti durante l'invecchiamento determina un aumentato rilascio di molecole infiammatorie (citochine, microRNA, frammenti di DNA/RNA virale e batterico), che potrebbero propagare la senescenza per via paracrino/sistemica alle altre cellule del tessuto, contribuendo a perpetuare ed amplificare il fenomeno dell'inflamm-aging. Le cellule senescenti sono rappresentate in blu poiché uno dei marcatori di senescenza cellulare più utilizzati è rappresentato dall'attività di un enzima lisosomiale, la beta-galattosidasi, che si evidenzia sperimentalmente con la comparsa di un metabolita di colore blu all'interno delle cellule³¹.

che un'elevata percentuale del DNA nucleare viene trascritto in RNA (RNA non codificante)²⁷. Le numerose classi di RNA non codificante sono coinvolte nella regolazione dell'espressione dei geni codificanti per le proteine e nella regolazione della trasposizione/inserzione di sequenze all'interno del genoma. I microRNA (miRNA) sono i più piccoli RNA non codificanti fino ad ora conosciuti²⁸, e hanno attratto l'attenzione dei ricercatori sia in qualità di molecole "funzionali" sia quali "marcatori diagnostici/prognostici" per le più comuni ARDs^{29,30} (per un approfondimento sui miRNA si rimanda al contributo a seguire in questo stesso numero). La scoperta che i miRNA possono essere attivamente rilasciati dalle cellule (associati a trasportatori sia proteici-lipoproteici che contenuti all'interno di vescicole) ha fornito un ulteriore stimolo alla ricerca del loro coinvolgimento nei meccanismi di comunicazione intercellulare a distanza, quali potenziali candidati nella propagazione della SASP e dell'in-

flamm-aging a livello sistemico (Figura 2).

Una delle osservazioni più interessanti che si inserisce in questo contesto, riguarda il fatto che alcuni miRNAs deregolati nell'ambito della senescenza cellulare sono coinvolti nei meccanismi di modulazione dell'infiammazione, e sono stati per questo definiti inflammamiRs³² (Figura 3).

Poiché i miRNA, inclusi gli inflammamiR, possono essere analizzati in quasi tutti i fluidi biologici dove si mantengono particolarmente stabili, probabilmente per la loro associazione con molecole carriers, sono stati oggetto di numerosissimi studi volti ad identificare nuovi marcatori circolanti delle più comuni ARDs (Figura 4). Alcuni inflammamiR sono stati rinvenuti all'interno di vescicole circolanti, esosomi e microvescicole, avvalorando l'ipotesi del loro coinvolgimento nel cross-talk a distanza fra tessuti ed organi³³.

Oltre agli studi su plasma/siero per individuare i miRNA associati all'invecchiamento

ed alle ARD abbiamo utilizzato anche modelli cellulari in vitro, quali le cellule endoteliali e le cellule angiogeniche circolanti (circulating angiogenic cells- CACs), tutte di derivazione umana. La scelta dei suddetti modelli è stata motivata dal fatto che, per il suo coinvolgimento nell'attivazione dei processi infiammatori, per la sua capillare diffusione nell'organismo e per la disfunzionalità endoteliale osservata in tutte le principali ARD, lo stato di senescenza dell'endotelio, in sinergia con quello del macrofago, potrebbe ricoprire un ruolo nei processi di invecchiamento, ed essere direttamente coinvolto insieme alle cellule dell'immunità innata (monociti circolanti/macrofagi) nella modulazione dell'inflamm-aging³². Cellule che derivano dalla vena ombelicale, o di derivazione aortico/coronarica, possono essere indotte alla senescenza replicativa in vitro costituendo così un valido modello per lo studio della regolazione epigenetica della senescenza cellulare³³. Le CACs, che sono cellule di origine monocitaria, possono essere purificate direttamente dal sangue periferico e costituiscono un valido modello per indagare la rilevanza in vivo della senescenza cellulare nelle ARDs³⁴.

Riguardo alle ARD, i nostri studi si sono concentrati prevalentemente sul diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e le malattie cardiovascolari (CVD) quali infarto acuto del miocardio (Acute myocardial infarction-AMI) e scompenso cardiaco (Heart failure-HF).

Molte delle osservazioni sulla modulazione dei miRNA associati alla senescenza endoteliale in vitro hanno trovato riscontro nella modulazione degli stessi miRNA circolanti ex vivo nei campioni di pazienti affetti da ARD, confermando la valenza dei modelli cellulari utilizzati e supportando l'ipotesi del coinvolgimento delle cellule endoteliali nell'inflammaging³².

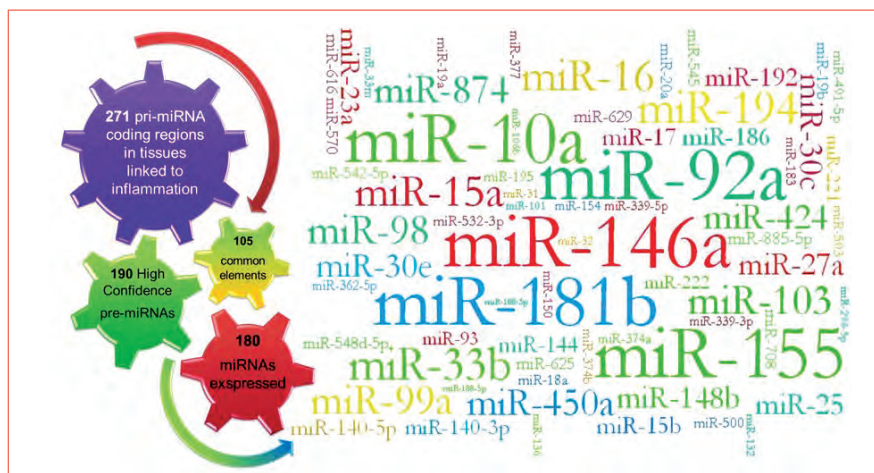


Figura 3. Principali miRNAs coinvolti nelle risposte infiammatorie

Nel "word cloud" sono riportati i nomi di 68 miRNA espressi nei tessuti (incluso il sangue) coinvolti nelle risposte infiammatorie (Micolucci L., 2016 manoscritto in preparazione)

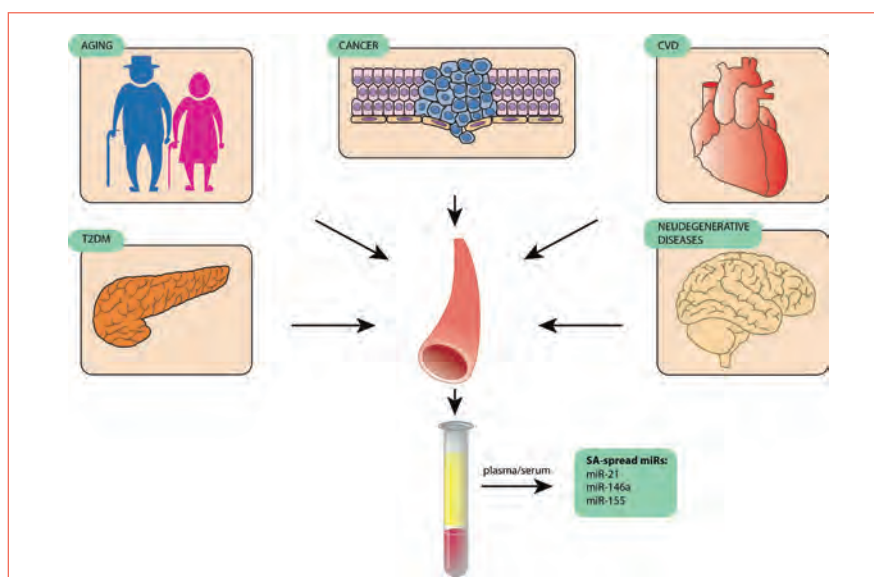


Figura 4. MiRNA circolanti quali biomarcatori di patologie età-correlate

I miRNA circolanti (dosabili nel plasma/siero) rappresentano ad oggi promettenti marcatori con valenza diagnostico/prognostica nelle principali patologie età-associate³¹.

Il confronto dei fenotipi estremi (centenari e supercentenari e loro figli verso pazienti affetti da ARDs) che avevamo già applicato con successo agli studi per individuare i determinanti genetici dell'invecchiamento in buona/cattiva salute, è stato riproposto per identificare i miRNA circolanti con valenza diagnostico/prognostica nelle ARD ed è stato ulteriormente sviluppato. Poiché l'età media dei pazienti affetti da ARDs si aggira sui 75 anni, il campione di soggetti sani di pari età risulterà inevitabilmente eterogeneo, perché la maggior parte dei sog-

getti sani al momento del reclutamento, ha buone probabilità di ammalarsi negli anni successivi. Se si utilizzano invece come campione di soggetti sani, quello composto da centenari o supercentenari sani o i loro figli, che condividono parte del background genetico dei genitori e hanno quindi un rischio ridotto di sviluppare ARD rispetto ai loro coetanei che non sono figli di centenari, allora si avrà a disposizione un campione molto selezionato e quindi più omogeneo da confrontare con i pazienti affetti da ARD (Figura 5).

Il confronto di fenotipi estre-

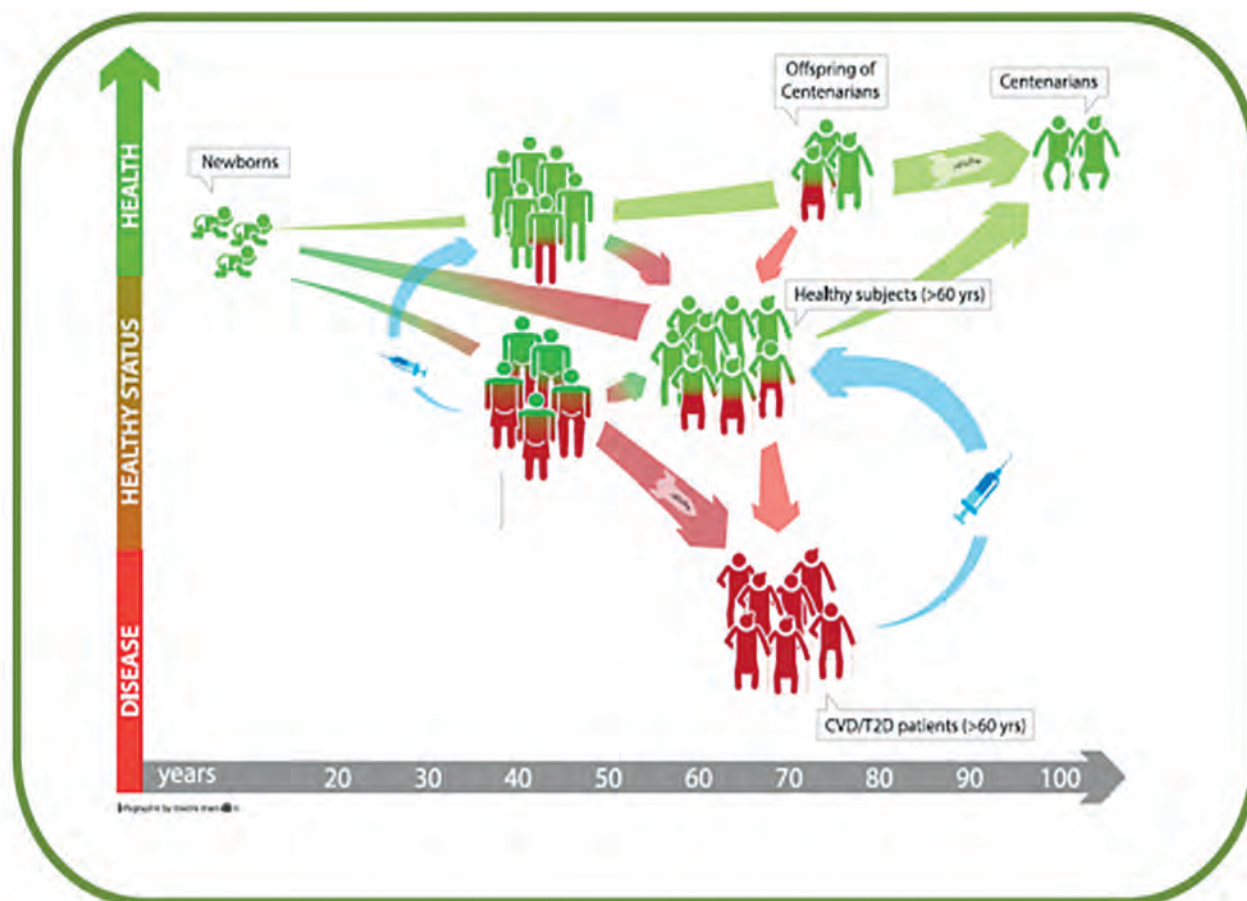


Figura 5. Schematica illustrazione delle traiettorie di invecchiamento in buona e cattiva salute, quale modello per identificare marcatori circolanti di malattia.

Il processo di invecchiamento, che ha inizio con il concepimento e termina con la morte, potrebbe essere ricostruito arruolando campioni di soggetti di differente età. L'andamento del processo di invecchiamento potrebbe così essere schematicamente suddiviso in due traiettorie principali: l'invecchiamento in buona salute (traiettoria in verde) che include neonati, giovani adulti, figli di centenari e centenari sani e l'invecchiamento in cattiva salute (traiettoria rossa) che include giovani-adulti con fattori di rischio per le principali ARD e pazienti affetti da ARD.

mi, quali centenari e loro figli da un lato e pazienti affetti da ARD dall'altro lato, consentirà di massimizzare le probabilità di individuare nuovi marcatori circolanti di malattia. Se tali marcatori fossero anche "funzionali", potrebbero divenire essi stessi target di interventi terapeutici volti ad impedire o comunque ritardare la deviazione dalla traiettoria verde verso la rossa (Prattichizzo et al., 2016 in press).

Grazie all'utilizzo di questo modello abbiamo potuto dimostrare come il livello di specifici inflamma-miRs circolanti, ad esempio il miR-21, il miR-126 ed il miR-146a, possa fornire informazioni sulla deviazione dalla traiettoria dell'invecchiamento

in buona salute verso la condizione di patologia^{32,33}.

Numerose problematiche restano ancora aperte riguardo all'utilizzo dei miRNA quali marcatori diagnostico/prognostici: la standardizzazione delle metodiche di analisi, la definizione di valori di cutt-off diagnostici per le varie patologie, l'identificazione delle variabili che possono influenzare i livelli di espressione di tali molecole (farmaci, nutrizione, attività fisica, etc).

CONCLUSIONI

Ad oltre 15 anni dalla prima concettualizzazione dell'inflamm-aging/macro-phaging, nuove tessere sono state aggiun-

te al puzzle, rivelando scenari più complessi di quelli inizialmente ipotizzati, ma confermando in pieno la valenza scientifica dell'intuizione iniziale. Studi molto recenti su modelli animali hanno infatti confermato la centralità del macrofago nei processi di invecchiamento e di sviluppo delle ARD^{36,37}. E' stato addirittura descritto un nuovo fenotipo macrofagico associato alla senescenza (senescence associated macrophages-SAMs), che attende di essere ulteriormente caratterizzato per le sue capacità fagocitiche e secretorie.

Al macrofago sono state affiancate le cellule endoteliali e pro-angiogeniche, al fenomeno della ripetuta stimolazione antigenica nel tempo è stato affian-

cato l'accumulo di cellule senescenti con fenotipo SASP durante l'invecchiamento, e all'aumentata produzione di citochine infiammatorie è stata affiancata la scoperta di un rilascio differenziale di RNA non codificanti, inclusi gli inflammamiRs. Si è passati quindi dall'interesse verso le varianti genetiche associate all'inflamm-aging a quello verso i meccanismi epigenetici in grado di modularla. Poiché i meccanismi epigenetici sono ereditabili ma al tempo stesso reversibili, a differenza delle alterazioni genetiche, stanno attirando l'attenzione dei ricercatori quali target terapeutici. La possibilità di utilizzare le cellule senescenti e la SASP quali target di interventi mirati a ritardare lo sviluppo delle ARD è già stata confermata nel modello murino, e si attende ora la validazione nell'uomo^{38,39}. Sebbene il concetto di infiammazione sia ben noto a tutti i patologi generali e clinici, nonché agli studenti di tutte le discipline biomediche, la comprensione dei meccanismi molecolari che regolano tale processo e che mediano l'influenza che i fattori ambientali in senso lato hanno su di esso ci stanno riservando e ci riserveranno negli anni a venire altre inaspettate sorprese.

Al loro esordio gli studi volti ad identificare la frequenza di varianti alleliche polimorfiche in soggetti sani e in pazienti affetti da ARD per individuare gli alleli di rischio delle comuni malattie età-associate venne-

ro accolti con molta diffidenza dalla comunità scientifica. Diversi anni fa l'ipotesi che cellule eucariotiche con differente fenotipo potessero scambiarsi messaggi portati da molecole di DNA/RNA sarebbe stata considerata, a dir poco, "visionaria", così come l'idea di ritardare i processi di invecchiamento e sviluppo delle ARD eliminando le cellule invecchiate.

Queste considerazioni ci dovrebbero spingere a seguire le nostre intuizioni, anche o forse, soprattutto, quando non sono ancora presenti tutti gli elementi di supporto.

Bibliografia

1. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad* 908:244-254.
2. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, Panourgia MP, Invidia L, Celani L, Scurti M, Cevenini E, Castellani GC, Salvioli S (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 128 (1):92-105.
3. Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists (1993) *J Am Geriatr Soc*. 41(2):176-181.
4. Bonafè M, Olivieri F, Cavallone L, Giovagnetti S, Mayegiani F, Cardelli M, Pieri C, Marra M, Antonicelli R, Lisa R, Rizzo MR, Paolisso G, Monti D, Franceschi C (2001). A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. *Eur J Immunol* 31(8):2357-61.
5. Olivieri F, Bonafè M, Cavallone L, Giovagnetti S, Marchegiani F, Cardelli M, Mugianesi E, Giampieri C, Moresi R, Stecconi R, Lisa R, Franceschi C (2002). The -174 C/G locus affects in vitro/in vivo IL-6 production during aging. *Exp Gerontol* 37(2-3):309-14.
6. Lio D, Scola L, Crivello A, Colonna-Romano G, Candore G, Bonafè M, Cavallone L, Marchegiani F, Olivieri F, Franceschi C, Caruso C (2003). Inflammation, genetics, and longevity: further studies on the protective effects in men of IL-10 -1082 promoter SNP and its interaction with TNF- α -308 promoter SNP. *J Med Genet* 40(4):296-299.
7. Franceschi C, Olivieri F, Marchegiani F, Cardelli M, Cavallone L, Capri M, Salvioli S, Valensin S, De Benedictis G, Di Iorio A, Caruso C, Paolisso G, Monti D (2005). Genes involved in immune response/inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the genetics of human longevity: the lesson of centenarians. *Mech Ageing Dev* 126(2):351-361.
8. Cellini E, Nacmias B, Olivieri F, Ortenzi L, Tedde A, Bagnoli S, Petrucci C, Franceschi C, Sorbi S. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) I405V polymorphism and longevity in Italian centenarians (2005). *Mech Ageing Dev* 126(6-7):826-828.
9. Belluco C, Olivieri F, Bonafè M, Giovagnetti S, Mammiano E, Scalera R, Ambrosi A, Franceschi C, Nitti D, Lise M (2003). -174 G/C polymorphism of interleukin 6 gene promoter affects interleukin 6 serum level in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 9(6):2173-2176.
10. Antonicelli R, Olivieri F, Bonafè M, Cavallone L, Spazzafumo L, Marchegiani F, Cardelli M, Recanatini A, Testarmata P, Boemi M, Parati G, Franceschi C (2005). The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with a higher risk of death after an acute coronary syndrome in male elderly patients. *Int J Cardiol*. 103(3):266-271.
11. Olivieri F, Antonicelli R, Cardelli M, Marchegiani F, Cavallone L, Mocchegiani E, Franceschi C (2006). Genetic polymorphisms of inflammatory cytokines and myocardial infarction in the elderly. *Mech Ageing Dev*. Jun 127(6):552-559.
12. Garagnani P, Giuliani C, Pirazzini C, Olivieri F, Bacalini MG, Ostan R, Mari D, Passarino G, Monti D, Bonfigli AR, Boemi M, Ceriello A, Genovese S, Sevini F, Luiselli D, Trieri P, Capri M, Salvioli S, Vijg J, Suh Y, Delle Donne M, Testa R, Franceschi C (2013). Centenarians as super-controls to assess the biological relevance of genetic risk factors for common age-related diseases: a proof of principle on type 2 diabetes. *Aging (Albany NY)*. 5(5):373-385.
13. Franceschi C, Campisi J (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Suppl 1:S4-9. doi: 10.1093/gerona/glu057.
14. Leroi AM, Bartke A, De Benedictis G, Franceschi C, Gartner A, Gonos ES, Fedei ME, Kivisild T, Lee S, Kartaf-Ozer N, Schumacher M, Sikora E, Slagboom E, Tatar M, Yashin AI, Vijg J, Zwaan B (2005). What evidence is there for the existence of individual genes with antagonistic pleiotropic effects? *Mech Ageing Dev* 126:421-429.
15. Rauser CL, Mueller LD, Rose MR (2006). The evolution of late life. *Ageing Res Rev* 5(1):14-32.
16. Capri M, Salvioli S, Monti D, Caruso C, Candore G, Vasto S, Olivieri F, Marchegiani F, Sansoni P, Baggio G, Mari D, Passarino G, De Benedictis G, Franceschi C (2008). Human longevity within an evolutionary perspective: the peculiar paradigm of a post-re-



Solo coloro che sono abbastanza folli da pensare di poter cambiare il mondo lo cambiano davvero

Albert Einstein



- productive genetics. *Exp Gerontol* 43:53–60.
17. Childs BG, Durik M, Baker DJ, van Deursen JM (2015). Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med* Dec 21:1424–35.
18. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J (2010). The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 5:99–118.
19. Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Mo-sieniak G (2014). Cellular senescence in ageing, age-related disease and longevity. *Curr Vasc Pharmacol* 12(5): 698–706.
20. Zhu Y, Armstrong JL, Tchkonja T, Kirkland JL (2014). Cellular senescence and the senescent secretory phenotype in age-related chronic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17(4):324–328. doi: 10.1097/MCO.0000000000000065
21. Prattichizzo F, De Nigris V, La Sala L, Procopio AD, Olivieri F, Ceriello A (2016). “Inflammaging” as a Drug-gable Target: A Senescence-Associated Secretory Phenotype-Centered View of Type 2 Diabetes. *Oxid Med Cell Longev* 1810327.
22. Waaijer ME, Parish WE, Strongitharm BH, van Heemst D, Slagboom PE, de Craen AJ, Sedivy JM, Westendorp RG, Gunn DA, Maier AB (2012). The number of p16INK4a positive cells in human skin reflects biological age. *Aging Cell* 11(4):722–5. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00837
23. Muñoz-Espín D, Serrano M (2014). Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15(7):482–96. doi: 10.1038/nrm3823.
24. Olivieri F, Spazzafumo L, Bonafè M, Recchioni R, Prattichizzo F, Marcheselli F, Micolucci L, Mensà E, Giuliani A, Santini G, Gobbi M, Lazzarini R, Boemi M, Testa R, Antonicelli R, Procopio AD, Bonfigli AR (2015). MiR-21-5p and miR-126a-3p levels in plasma and circulating angiogenic cells: relationship with type 2 diabetes complications. *Oncotarget* 6(34):35372–82.
25. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM (2012). Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res* 110(3):483–95.
26. Handy DE, Castro R, Loscalzo J (2011). Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*. 123(19):2145–2156.
27. Fritah S, Niclou SP, Azuaje F (2014). Databases for lncRNAs: a comparative evaluation of emerging tools. *RNA*. 20(11):1655–1665.
28. Akhtar MM, Micolucci L, Islam MS, Olivieri F, Procopio AD (2016). Bioinformatic tools for microRNA dissection. *Nucleic Acids Res* 44(1):24–44.
29. Olivieri F, Antonicelli R, Spazzafumo L, Santini G, Rippo MR, Galeazzi R, Giovagnetti S, D'Alessandra Y, Marcheselli F, Capogrossi MC, Procopio AD (2014). Admission levels of circulating miR-499-5p and risk of death in elderly patients after acute non-ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 172(2):e276–8.
30. Olivieri F, Procopio AD, Montgomery RR (2014). Effect of aging on microRNAs and regulation of pathogen recognition receptors. *Curr Opin Immunol*. 29:29–37
31. Olivieri F, Albertini MC, Orciani M, Ceka A, Cricca M, Procopio AD, Bonafè M (2015). DNA damage response (DDR) and senescence: shuttled inflamma-miRNAs on the stage of inflamm-aging. *Oncotarget* 6(34):35509–21.
32. Olivieri F, Rippo MR, Procopio AD, Fazioli F (2013). Circulating inflamma-miRs in aging and age-related diseases. *Front Genet*. 26;4:121.
33. Prattichizzo F, Micolucci L, Cricca M, De Carolis S, Mensà E, Ceriello A, Procopio AD, Bonafè M and Olivieri F (2106). Exosome-based immunomodulation during aging: a nano-perspective on inflamm-aging. *MAD* in press
34. Prattichizzo F, Bonafè M, Ceka A, Giuliani A, Rippo MR, Re M, Antonicelli R, Procopio AD, Olivieri F (2016). Endothelial Cell Senescence and Inflammaging: MicroRNAs as Biomarkers and Innovative Therapeutic Tools. *Curr Drug Targets* 17(4):388–97.
35. Prattichizzo F, Giuliani A, Recchioni R, Bonafè M, Marcheselli F, De Carolis S, Campanati A, Giuliodori K, Rippo MR, Brugè F, Tiano L, Micucci C, Ceriello A, Offidani A, Procopio AD, Olivieri F (2016). Anti-TNF- treatment modulates SASP and SASP-related microRNAs in endothelial cells and in circulating angiogenic cells. *Oncotarget* 7(11):11945–11958.
36. Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, Conover CA, Campisi J, van Deursen JM (2016). Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science*. 354(6311):472–477.
37. Hall BM, Balan V, Gleiberman AS, Strom E, Krasnov P, Virtuoso LP, Rydkina E, Vujcic S, Balan K, Gitlin I, Leonova K, Polinsky A, Chernova OB, Gudkov AV (2016). Aging of mice is associated with p16(Ink4a)- and -galactosidase-positive macrophage accumulation that can be induced in young mice by senescent cells. *Aging (Albany NY)*. 8(7):1294–315.
38. Baker DJ, Childs BG, Durik M, Wijers ME, Sieben CJ, Zhong J, Saltness RA, Jeganathan KB, Verzosa GC, Pezeshki A, Khazaie K, Miller JD, van Deursen JM (2016). Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 530(7589):184–9.
39. Palmer AK, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Chini EN, Xu M, Kirkland JL (2015). Cellular Senescence in Type 2 Diabetes: A Therapeutic Opportunity. *Diabetes* 64(7):2289–98. doi: 10.2337/db14-1820.

RUOLO DEI miRNA NELL'INFLAMM-AGING

Inflamma-mir, SA-miR e mitomiR

Maria Rita Rippo

Laboratorio di Patologia Sperimentale, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche

“

*Cominciate col fare ciò che è
necessario,
poi ciò che è possibile.
E all'improvviso vi sorprenderete
a fare l'impossibile.*

Francesco d'Assisi

”

La disfunzione mitocondriale è strettamente associata al processo di invecchiamento cellulare e alla patogenesi di una serie di disordini come la sindrome metabolica, le malattie cardiovascolari e quelle neurodegenerative^{1,2,3}.

Nella cellula giovane e in condizioni normali i mitocondri vanno incontro a processi di fissione e fusione; quelli danneggiati e malfunzionanti, o frammenti di essi derivanti dalla fissione, vengono rimossi mediante il processo dell'autofagia che, nel caso specifico, viene definito “mitofagia” e sostituiti grazie alla fusione di elementi “sani” del network mitocondriale stesso. Poiché con l'invecchiamento cellulare si riduce

la funzionalità degli organelli, l'autofagia dovrebbe promuovere il loro turnover garantendo l'invecchiamento in salute della cellula. Tuttavia col progredire del tempo anche l'efficienza del processo autofagico si riduce ed il processo della fissione mitocondriale predomina su quello della fusione; ne deriva un accumulo di mitocondri con alterata funzionalità^{4, 5}. Dal punto di vista biochimico la disfunzione più nota è la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che creano ulteriore danno ai mitocondri secondo un meccanismo a “feedback” positivo; tuttavia c'è un'altra disfunzione meno conosciuta che è il rilascio di sostanze dette DAMPS (damage-associated molecular patterns), tra cui il DNA mitocondriale (mt-DNA), inducenti l'attivazione “sterile” dell'inflammasoma^{6, 7, 8} ovvero di quel complesso proteico che è fondamentale nell'attivazione dell'enzima caspasi-1 e nella produzione delle citochine pro-infiammatorie, tra cui l'IL-1 (interleuchina 1). Queste ultime, a loro volta, insieme ai ROS, conferiscono alla cellula senescente quel fenotipo pro-infiammatorio che ha un ruolo importante nell'invecchiamento dell'intero organismo (inflamm-aging). Non è quindi sorprendente osservare che la deregolazione

dell'autofagia con conseguente accumulo di mitocondri danneggiati sia implicata nell'insorgenza e nella progressione di alcune patologie associate all'età come il Parkinson o l'Alzheimer⁵ e che la sua efficienza abbia effetti benefici sulla longevità, come dimostrato chiaramente in diversi modelli sperimentali, quali il lievito, gli insetti ed i vermi, sebbene un'evidenza chiara ancora non sia stata fornita in modelli più complessi come i mammiferi⁴.

Dunque la disfunzione mitocondriale non è solo una caratteristica che accomuna le cellule senescenti ma è un fenomeno promuovente e propagante il processo di invecchiamento. E' importante quindi studiare il ruolo dei fattori coinvolti. Come descritto nel contributo precedente di questo stesso numero di Lettere dalla Facoltà, tra le molecole emergenti nel processo di invecchiamento ci sono i microRNA (miRNA), una classe di RNA non codificanti, a singolo filamento definiti “micro” per le loro ridotte dimensioni (20-25 nucleotidi in media), trascritti a partire dal DNA nucleare e processati prima nel nucleo e poi nel citoplasma cellulare, dove assumono la conformazione matura funzionale (Figura 1).

Il primo miRNA fu scoperto nel 1993: da allora più di 2000

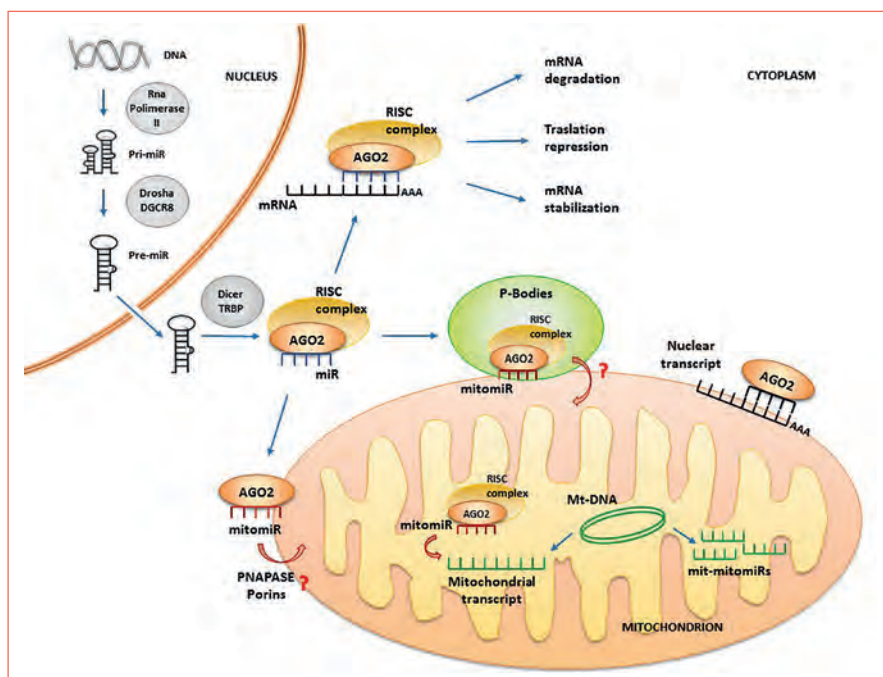


Figura 1. maturazione dei miRNA e trasporto ai mitocondri. I miRNA codificati dal nucleo che traslocano nei mitocondri vengono chiamati mito-miR mentre quelli codificati dal DNA mitocondriale mit-miomiR. Immagine originale creata dalla dottoranda Angelica Giuliani per il capitolo "mitomiRs in inflamm-aging", Handbook of Immunosenescence, Springer. Sottomesso per la pubblicazione)

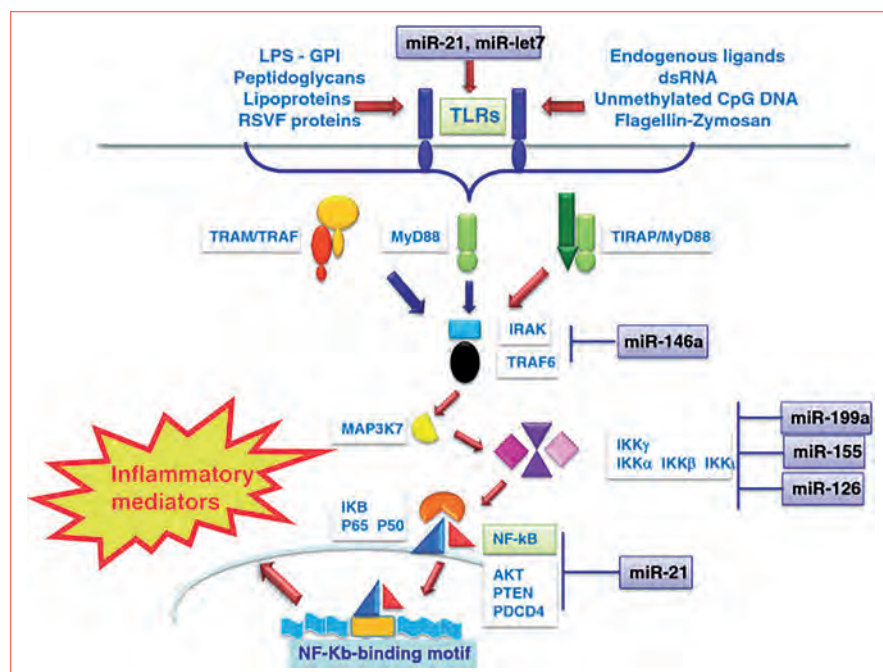


Figura 2. ruolo dei miRNA nella modulazione dell'infiammazione⁽¹⁰⁾

miRNA differenti (consultabili al sito: www.mirbase.org) sono stati osservati nelle cellule umane grazie alle tecniche di Next Generation Sequencing (NGS).

L'azione dei miRNA consiste nella modulazione della trascrizione e della traduzione dei geni codificanti per le proteine. Ciascun miRNA ha molteplici

RNA messaggeri target, e ciascun RNA messaggero target può essere modulato da numerosi miRNA. Si tratta quindi di molecole che agiscono in team, per controllare intere vie di signalling cellulare.

La funzione dei miRNA si colloca quindi, più in generale, nell'ambito di quei meccanismi

definiti epigenetici, in quanto implicati non tanto nella codifica delle informazioni genetiche quanto nella loro decodificazione. Gli inflamma-miR, si caratterizzano quale sottogruppo di miRNA coinvolti nella modulazione del signalling di attivazione di NF-κB, un fattore di trascrizione nucleare che promuove la trascrizione di geni coinvolti nell'insorgenza e nella propagazione dei processi infiammatori (come citochine, fattori di crescita).

Alcuni di questi miRNA, come il miR-146a, agiscono con un meccanismo a feedback negativo: il loro aumentato livello di espressione tende a ridurre i messaggeri coinvolti nella via di attivazione della loro stessa trascrizione, in modo da modulare l'intensità del fenomeno infiammatorio (Figura 2)⁹.

Diversi studi, tra cui i nostri, mostrano che alcuni inflamma-miRs sono deregolati durante la senescenza cellulare e possono quindi essere definiti SA-miRs (Senescence-Associated miRs). Uno dei ruoli ipotizzati è quello di modulare la SASP, ovvero il fenotipo secretorio di molecole pro-infiammatorie da parte delle cellule senescenti e ed è per questo che per loro è stato coniato il termine di SA-inflamma-miRs.

Inoltre, in questi ultimi anni è stato dimostrato che i microRNA possono controllare la funzione mitocondriale^{11; 12; 13; 14; 15; 16} e uno dei dati più intriganti che emerso è la loro presenza nei mitocondri^{17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24}. La maggior parte dei miRNA associati ai mitocondri (mito-miRs), viene codificata dal DNA nucleare, segue gli stessi processi di maturazione dei miRNA e poi, in forma matura, trasloca nei mitocondri mediante meccanismi non ancora ben definiti, che prevedono l'intervento della proteina Ago-2 appartenente al complesso di maturazione dei miRNA (RISC), i P-bodies e le Porine, mentre altri miRNA

associati ai mitocondri vengono trascritti dal DNA mitocondriale (mit-mitomiRs)^{25; 26} (Figura 1).

I mitomiRs possono regolare l'espressione di proteine codificate sia da geni nucleari che mitocondriali; in quest'ultimo caso i miRNA devono entrare nel mitocondrio e legare i trascritti mitocondriali (Figura 1), ipotesi assolutamente innovativa postulata e dimostrata recentemente per il miR-1 nel differenziamento muscolare¹⁷.

Dato il ruolo che i miRNA rivestono nell'invecchiamento e nell'inflamm-aging, non ci è apparsa azzardata l'ipotesi che alcuni di questi potessero in qualche modo indurre quelle alterazioni mitocondriali che caratterizzano una cellula invecchiata e che determinano l'attivazione ed il perpetuarsi di un'inflammation sterile.

Individuare all'interno dei due gruppi di miRNA rappresentati dagli SA-miRs e dagli inflamma-miR i candidati migliori per testare questa ipotesi non è stata un'impresa difficile: è bastato individuare quegli SA-miRs ed inflamma-miR che appartenessero anche al gruppo dei mitomiR. Il diagramma di Venn in figura 3 mostra i mitomiR coinvolti nella senescenza (SA-mitomiRs), nell'infiammazione (inflamma-mitomiRs) ed il sottogruppo comune ad entrambi i processi (SA-inflamma-mitomiRs).

Non si può nascondere la soddisfazione che abbiamo provato nel prendere atto che proprio quegli inflamma-miR che avevamo osservato essere significativamente modulati nelle cellule in senescenza replicativa, ed in particolar modo il miR-146a²⁷, e che quindi appartenevano anche al gruppo degli SA-inflamma-miR erano anche stati associati al mitocondrio.

Dunque come avanzare nella ricerca? Come possono questi miRNA alterare la funzione dei mitocondri? Quali proteine importanti per la funzione mitocondriale possono regolare?

La ricerca bibliografica, ma soprattutto l'analisi in silico dei potenziali geni target, effettuata su molteplici "web-based tools" (miRBase www.mirbase.org; mirSVR e miRanda www.microrna.org; TargetScan www.targetscan.org; miRDB www.mirdb.org; Ingenuity pathway

network di proteine e vie biochimiche che indirettamente o direttamente conducono a Bcl-2 e ai mitocondri ma che sono comuni a diverse condizioni patologiche associate all'età come quelle metaboliche, cardiovascolari, muscoloscheletriche, infiammatorie e neurologiche^{28, 29}

Non è sorprendente che al-

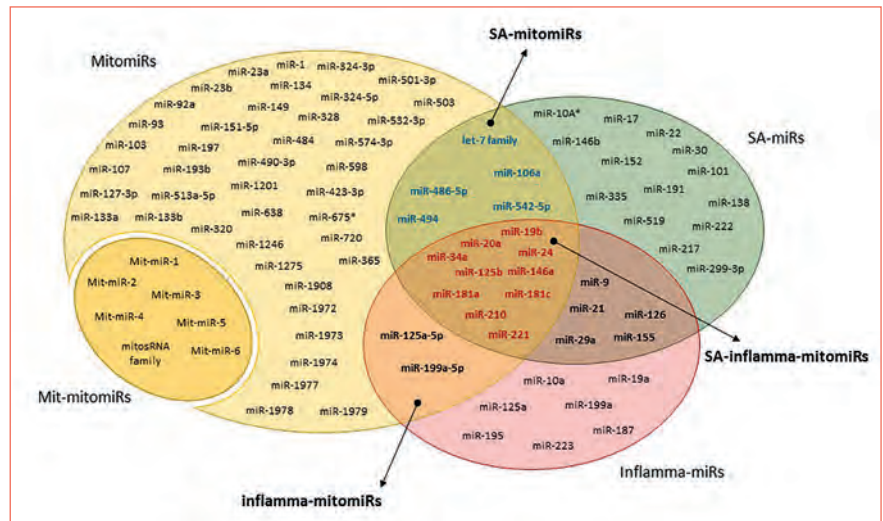


Figura 3. diagramma di Venn indicante il sottogruppo di mitomiR comuni ai processi di invecchiamento e infiammazione (SA-inflamma-mitomiRs). Immagine creata dalla dottoranda Luigina Micolucci per il capitolo “mitomiRs in inflamm-aging,” Handbook of Immunosenescence, Springer. Sottomesso per la pubblicazione).

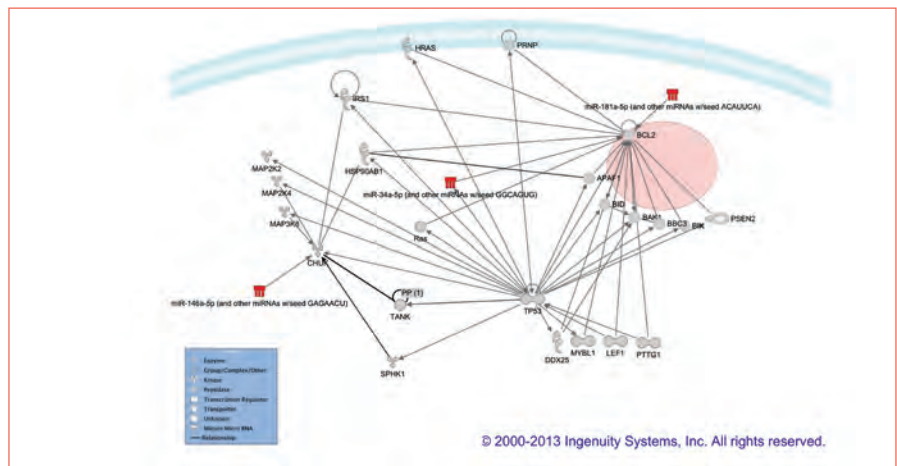


Figura 4. analisi IPA dei geni bersaglio dei miR-146a, -181a e 34a e delle vie biochimiche comuni implicate nella funzionalità mitocondriale²⁸.

analysis, IPA), ha condotto alla scoperta che i miRNA in questione hanno un'elevata probabilità di legarsi agli RNA messaggeri delle proteine appartenenti i) alla famiglia di Bcl-2 e ii) a quelle dei complessi della catena respiratoria; che tre di essi, scelti tra quelli maggiormente iperespressi nelle cellule senescenti, non solo appartengono ad un

cuni dei membri della famiglia di Bcl-2 possano avere un ruolo così importante nella disfunzione mitocondriale e nell'inflamm-aging poiché, oltre alla ben documentata e conosciuta funzione nell'apoptosi, il capostipite Bcl-2 agisce come anti-ossidante consentendo la localizzazione del glutathione a livello mitocondriale^{30; 31}, regola

l'autofagia interagendo con la proteina Beclin-18, promuove la fusione mitocondriale nelle cellule non apoptotiche³² e infine inibisce NLRP1, un componente chiave degli inflammasomi³³.

La figura 5 mostra tutti gli inflamma-mito-miRs con i rispettivi target appartenenti alla famiglia di Bcl-2 ed il modello

che abbiamo creato secondo il quale la modulazione di espressione di questi miR nella cellula senescente agirebbe sull'espressione delle proteine target alterando la funzione del mitocondrio e propagando lo stimolo pro-infiammatorio.

La validazione in vitro di

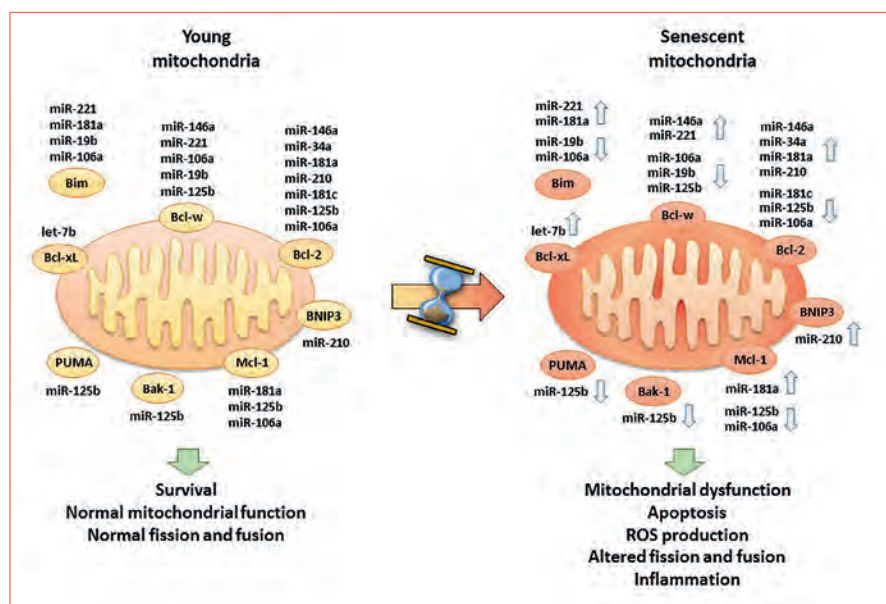


Figura 5. mitomiR che hanno come bersagli validati e/o putativi geni della famiglia di Bcl-2. Per ogni proteina sono elencati i miR che presentano una sequenza di appaiamento (seed sequence) sul relativo RNA messaggero. Indagine in silico svolta dalla dottoranda Luigina Micolucci e immagine creata dalla dottoranda Angelica Giuliani.

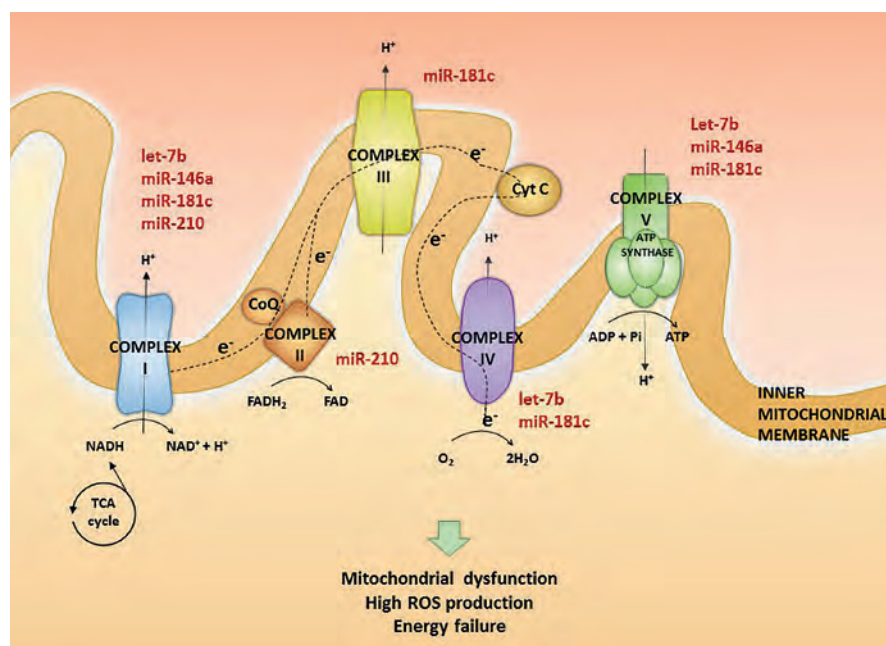


Figura 6: SA-inflamma-mitomiR che hanno come bersagli validati e/o putativi geni mitocondriali e nucleari e che codificano per proteine appartenenti ai complessi OxPhos. Per ogni complesso sono elencati i miR che presentano una sequenza di appaiamento (seed sequence) sul RNA messaggeri di diverse componenti. Indagine in silico svolta dalla dottoranda Luigina Micocelli e immagine creata dalla dottoranda Angelica Giuliani.

questo modello si è basata sull'analisi di espressione dei miR-146a, -34a e -181a che hanno come bersaglio comune Bcl-2 e di Bcl-2 stessa nelle cellule in senescenza replicativa, e sull'espressione forzata (trasfezione) degli stessi miR nelle cellule giovani nelle quali essi sono espressi a livelli molto più bassi rispetto alle senescenti. I risultati ottenuti anche grazie alla preziosa collaborazione del collega Luca Tiano, esperto di funzionalità mitocondriale e sistemi anti-ossidanti, sono molto promettenti.

Analogamente alle proteine della famiglia di Bcl-2 anche quelle presenti nei complessi della fosforilazione ossidativa (OxPhos) e codificate dal DNA mitocondriale potrebbero essere modulate dai mitomiR. L'espressione di queste proteine nell'invecchiamento si riduce drasticamente; ad esempio nella corteccia cerebrale di ratti vecchi il complesso I, che è associato insieme agli altri in supercomplessi, è ridotto del 40%³⁴ e ciò determina una riduzione complessiva dell'energia prodotta e un aumento dei ROS. La letteratura già suggerisce il ruolo dei miR-146a, -181c, -210 (inflamma-miR) e del let-7b (SA-mitomiR) nella modulazione di proteine appartenenti ai complessi OxPhos in diversi modelli di invecchiamento cellulare e la localizzazione di due di essi all'interno dei mitocondri (miR-146a and miR-181c) dove potrebbero silenziare l'espressione di proteine codificate da questi stessi organelli (18). Ovviamente si è ben lontani dalla dimostrazione definitiva che gli SA-inflamma-mitomiRs agendo sulla fosforilazione ossidativa possano essere una delle cause del fenotipo pro-infiammatorio ma, come diceva Goethe, "solo se si è pronti a considerare possibile l'impossibile si è in grado di scoprire qualcosa di nuovo"... noi ci crediamo! La figura 6 illustra i miR validati sperimentalmente in vitro ed in silico che

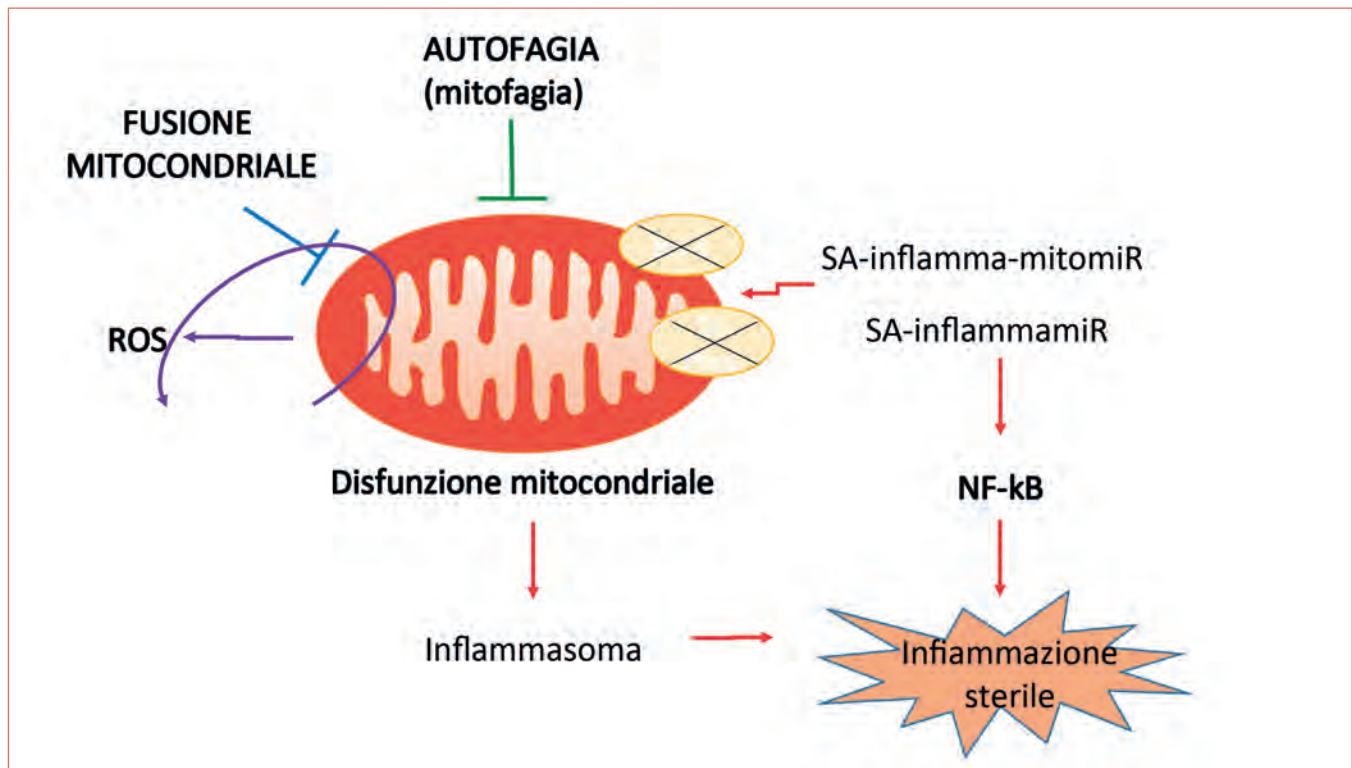


Figura 7: modello generale sull'ipotesi del ruolo dei miRNA nell'inflamm-aging.

hanno come bersagli molecolari proteine di tutti i complessi della catena fosforilativa.

Per concludere, riportiamo uno schema (figura 7) che illustra la nostra teoria sul ruolo dei miRNA nell'inflamm-aging in un modello che integra sia i risultati validati sperimentalmente che le ipotesi innovative tuttora in corso di validazione.

Bibliografia

1. Coskun P, Wyrembak J, Schriener S, Chen H, Marciniack C, Laferla F, Wallace D. A mitochondrial etiology of Alzheimer and Parkinson disease (2012). *Biochim. Biophys Acta* 1820:553–64.
2. Ren J, Pulakat L, Whaley-Connell A, Sowers J. Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease (2010). *J Mol Med* 88:993–1001.
3. Cardoso S, Carvalho C, Correia SC, Seica RM, Moreira PL. Alzheimer's disease: From mitochondrial perturbations to mitochondrial medicine (2016). *Brain Pathol.* Jun 21. doi: 10.1111/bpa.12402. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27327899.
4. Gelino S, Hansen M. Autophagy— an emerging anti-aging mechanism (2012). *J Clin Exp Pathol* 12 (pii: 006).
5. Palikaras K, Tavernarakis N. Mitophagy in neurodegeneration and aging (2012). *Front Genet* 3:297.
6. Escames G, López L, García J, García-Corzo L, Ortiz F, Acuña-Castroviejo D. Mitochondrial DNA and inflammatory diseases (2012). *Hum. Genet* 131:161–73.
7. Krysko D, Agostinis P, Krysko O, Garg A, Bachert C, Lambrecht B, Vandenabeele P. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation (2011). *Trends Immunol* 32:157–64.
8. Salminen A, Ojala J, Kaarniranta K, Kauppinen A. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress activate inflammasomes: impact on the aging process and age related diseases (2012). *Cell Mol Life Sci* 69:2999–3013.
9. Olivieri F, Rippo MR, Procopio AD, Fazioli F (2013). Circulating inflammation-miRs in aging and age-related diseases. *Front Genet.* 26;4:121.
10. Olivieri F, Rippo MR, Prattichizzo F, Babini L, Graciotti L, Recchioni R, Procopio AD. Toll like receptor signaling in "inflammaging": microRNA as new players (2013). *Immun Ageing Mar* 19;10(1):11. doi: 10.1186/1742-4933-10-11.
11. Baseler W, Thapa D, Jagannathan R, Dabkowski E, Croston T, Hollander J. miR-141 as a regulator of the mitochondrial phosphate carrier (Slc25a3) in the type 1 diabetic heart (2012). *Am J Physiol Cell Physiol* 303:C1244–51.
12. Carrer M, Liu N, Grueter C, Williams A, Frisard M, Hulver M, Bassel-Duby R, Olson E. Control of mitochondrial metabolism and systemic energy homeostasis by microRNAs 378 and 378* (2012). *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(38):15330–5.
13. Li N, Bates D, An J, Terry D, Wang E. Up-regulation of key microRNAs, and inverse down-regulation of their predicted oxidative phosphorylation target genes, during aging in mouse brain (2011). *Neurobiol Aging* 32:944–55.
14. Tomasetti M, Neuzil J, Dong L. MicroRNAs as regulators of mitochondrial function: role in cancer suppression (2013). *Biochim Biophys Acta* 1840(4):1441–53.
15. Lang A, Grether-Beck S, Singh M, Kuck F, Jakob S, Kefalas A, Altinluk-Hambüchen S, Graffmann N, Schneider M, Lindecke A, Brenden H, Felsner I, Ezzahoni H, Marini A, Weinhold S, Vierkötter A, Tigges J, Schmidt S, Stühler K, Köhrer K, Uhrberg M, Haendeler J, Krutmann J, Piekorz RP. MicroRNA-15b regulates mitochondrial ROS production and the senescence-associated secretory phenotype through sirtuin 4/SIRT4 (2016). *Aging (Albany NY)* 8(3):484–509.
16. Tak H, Kim J, Jayabalan AK, Lee H, Kang H, Cho DH, Ohn T, Nam SW, Kim W, Lee EK. miR-27 regulates mitochondrial networks by directly targeting the mitochondrial fission

- factor (2014). *Exp Mol Med* 46:e123.
17. Zhang X, Zuo X, Yang B, Li Z, Xue Y, Zhou Y, Huang J, Zhao X, Zhou J, Yan Y, Zhang H, Guo P, Sun H, Guo L, Zhang Y, Fu XD. MicroRNA directly enhances mitochondrial translation during muscle differentiation (2014). *Cell* 158(3):607–19.
18. Dasgupta N, Peng Y, Tan Z, Ciraolo G, Wang D and Li R. miRNAs in mtDNA-less cell mitochondria (2015). *Cell Death Discovery* 1:15004
19. Bandiera S., Matégot R., Girard M, Demongeot J, Henrion-Cau de A. MitomiRs delineating the intracellular localization of microRNAs at mitochondria (2013). *Free Radic Biol Med* 64:12–19.
20. Bandiera S, Rüberg S, Girard M, Cagnard N, Hanein S, Chrétien D, Munnich A, Lyonnet S, Henrion-Cau de A. Nuclear outsourcing of RNA interference components to human mitochondria (2011). *PLoS One* 6:e20746
21. Barrey E, Saint-Auret G, Bonnamy B, Damas D, Boyer O, Gidrol X. Pre-microRNA and mature microRNA in human mitochondria (2011). *PLoS One* 6:e20220.
22. Bian, Z, Li LM, Tang R, Hou D, Chen X, Zhang C, Zen K. Identification of mouse liver mitochondria-associated miRNAs and their potential biological functions. *Cell Res* 20:1076–8.
23. Mercer T, Neph S, Dinger M, Crawford J, Smith M, Shearwood A, Haugen E, Bracken C, Rackham O, Stamatoyannopoulos J, Filipovska A, Mattick J. The human mitochondrial transcriptome (2011). *Cell* 146:645–58.
24. Sripada L, Tomar D, Singh R. Mitochondria: one of the destinations of miRNAs (2012). *Mitochondrion* 12:593–9.
25. Sripada L, Tomar D, Prajapati P, Singh R, Singh A, Singh R. Systematic analysis of small RNAs associated with human mitochondria by deep sequencing: detailed analysis of mitochondrial associated miRNA (2012). *PLoS One* 7:e44873.
26. Shinde S, Bhadra U. A complex genome-microRNA interplay in human mitochondria (2015). *Biomed Res Int* 2015:206382.
27. Olivieri F, Lazzarini R, Recchioni R, Marcheselli F, Rippo MR, Di Nuzzo S, Albertini MC, Graciotti L, Babini L, Mariotti S, Spada G, Abbatecola AM, Antonicelli R, Franceschi C, Procopio AD. MiR-146a as marker of senescence-associated pro-inflammatory status in cells involved in vascular remodeling (2013). *Age (Dordr Aug)*35(4):1157–72
28. Rippo MR, Olivieri F, Monsurrò V, Prattichizzo F, Albertini MC, Procopio AD. MitomiRs in human inflamm-aging: a hypothesis involving miR-181a, miR-34a and miR-146a (2013). *Exp Gerontol*. Aug;56:154–63
29. Giuliani A, Micolucci L, Olivieri F, Procopio AD and Rippo MR. MitomiRs in human inflamm-aging. Invited chapter in handbook of immunosenescence, Springer. In revisione.
30. Uraoka M, Ikeda K, Kurimoto-Nakano R, Nakagawa Y, Koide M, Akakabe Y, Kitamura Y, Ueyama T, Matoba S, Yamada H, Okigaki M, Matsubara H. Loss of bcl-2 during the senescence exacerbates the impaired angiogenic functions in endothelial cells by deteriorating the mitochondrial redox state (2011). *Hypertension* 58:254–63.
31. Zimmermann A, Loucks F, Schroeder E, Bouchard R, Tyler K, Linseman D. Glutathione binding to the Bcl-2 homology-3 domain groove: a molecular basis for BCL-2 antioxidant function at mitochondria (2007). *J Biol Chem* 282:29296–304.
32. Rolland, S., Conradt, B., New role of the BCL2 family of proteins in the regulation of mitochondrial dynamics (2010). *Curr Opin Cell Biol* 22:852–8.
33. Faustin B, Chen Y, Zhai D, Negrate G, Lartigue L, Satterthwait A, Reed J. Mechanism of Bcl-2 and Bcl-X(L) inhibition of NLRP1 inflammasome: loop domain dependent suppression of ATP binding and oligomerization (2009). *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:3935–40.
34. Frenzel M, Rommelspacher H, Sugawara MD, Dencher NA. Ageing alters the supramolecular architecture of OxPhos (oxidative phosphorylation) complexes in rat brain cortex (2010). *Exp Gerontol* 45(7–8):563–72.



ALLA RICERCA DEL BERSAGLIO... IN ONCOLOGIA!

Rossana Berardi

Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche

Quando studiavo Medicina (erano i fantastici anni '90...), il mio Maestro Prof. Cellerino si raccomandava con noi studenti, con il rigore metodologico che lo contraddistingueva, che i pazienti con lo stesso tumore a parità di stadio di malattia, ricevessero un identico trattamento. Non potevamo prevedere che di lì a poco lo scenario sarebbe completamente cambiato!

Negli ultimi anni, infatti, la ricerca sui nuovi farmaci antineoplastici ha suscitato grandi speranze ed aspettative per terapie più specifiche e meno tossiche in ambito oncologico. (Figura 1)

In particolare i recenti avanzamenti nella biologia molecolare hanno consentito e tuttora stanno consentendo di studiare la differente espressione dei geni coinvolti nelle neoplasie (genomica) e delle proteine da essi prodotte (proteomica) al fine di determinare un dettagliato profilo molecolare delle neoplasie. La conseguente applicazione clinico-terapeutica di questi studi ha permesso di personalizzare le terapie in base alla caratterizzazione biomolecolare del tumore, utilizzando farmaci selettivi che agiscono sui differenti bersagli

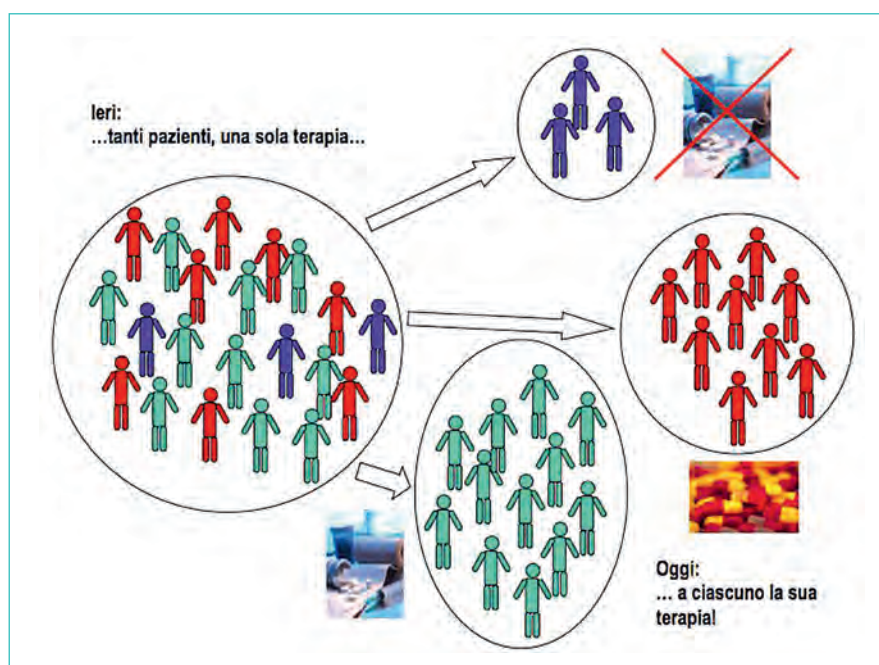


Figura 1. Evoluzione delle terapie antitumorali

espressi dallo stesso, colpendo, cioè le singole molecole alterate (fattori di crescita, recettori, enzimi...) responsabili della crescita e della diffusione incontrollata delle cellule tumorali, della loro resistenza alle terapie tradizionali e della produzione di nuovi vasi sanguigni. Questi nuovi farmaci, spesso detti “a bersaglio (target)” o “biologici” o ancora “intelligenti”, da soli o in combinazione con le terapie tradizionali (chemio-, radio-, ormonoterapia), permettono pertanto di combattere direttamente il tumore, risparmiando

le cellule normali dell'organismo, con conseguente minore o diversa tossicità.

Caratteristiche peculiari e vantaggiose di questi nuovi farmaci sono rappresentate, pertanto, da:

- 1) azione selettiva su particolari substrati delle cellule tumorali,
- 2) modesta insorgenza di effetti indesiderati anche nel caso di impiego prolungato nel tempo,
- 3) possibilità di essere somministrati, in alcuni casi, per via orale mantenendo il paziente in ambito ambulatoriale
- 4) possibilità di utilizzo in asso-



Figura 2. Discorso del Presidente USA Barack Obama, San Diego, 2015

ciazione con terapie tradizionali.

Le terapie mirate rappresentano uno dei più importanti strumenti della medicina personalizzata e della più recente medicina di precisione sulla quale ogni Nazione, a partire dagli Stati Uniti, sta investendo, come sottolineato anche dal Presidente degli USA Barack Obama nel noto discorso a San Diego nel 2015. (Figura 2)

La cura, quindi, non è più scelta solo in base alla sede di sviluppo del tumore, ma anche in relazione alle sue caratteristiche molecolari, che possono essere diverse da paziente a paziente. Questi nuovi farmaci a bersaglio presentano, infatti, importanti restrizioni al loro impiego determinate dal loro spettro d'azione che è ovviamente limitato a quei sottogruppi di tumori che presentano specifiche alterazioni molecolari.

Questo è il motivo per cui NON esistono due tumori uguali tra loro e neoplasie apparentemente simili possono in realtà essere trattate in maniera differente e/o rispondere alle terapie in maniera completamente differente. E questo è anche il motivo per cui dobbiamo raccomandare ai nostri pazienti di NON fare paragoni tra loro!!

L'utilizzo nella pratica clinica di questi agenti biologici è, inoltre, sottoposto a un severo monitoraggio, anche alla luce del rapporto tra i costi molto elevati e i benefici attesi.

Ancora di più recente introduzione, sono le terapie immuno-oncologiche.

Sfuggendo al controllo del sistema immunitario, infatti, le cellule tumorali sono in grado di crescere, moltiplicarsi e diffondersi in tutto l'organismo e le terapie immuno-oncologiche agiscono su meccanismi differenti della risposta immunitaria per ripristinare la capacità del sistema immunitario ad attaccare ed eliminare le cellule tumorali. Per farlo utilizzano diverse strategie: stimolano il sistema immunitario ad eliminare le cellule tumorali, inibiscono la capacità delle cellule tumorali di sfuggire al controllo del sistema immunitario rimuovendo dei freni che esse usano per rallentare l'azione delle cellule del sistema immunitario.

Rispetto alle altre terapie antitumorali (es. chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare, ecc.), le terapie immuno-oncologiche hanno come obiettivo proprio il sistema immunitario, non le cellule tumorali in sé. Agendo in tal modo, lo rendono in gra-

do di riconoscere e attaccare in modo selettivo le cellule tumorali. Inoltre, stimolano il sistema immunitario a 'ricordare' le cellule tumorali, permettendogli di adattarsi continuamente al tumore nel tempo e garantendo in tal modo una risposta immunitaria costante e a lungo termine (memoria immunologica). In realtà, le terapie immuno-oncologiche sono esse stesse spesso specifiche per alcuni antigeni propri della cellula tumorale (immune checkpoints).

La sfida per il futuro è quella di riuscire ad integrare le diverse opzioni disponibili, identificando la migliore strategia terapeutica per i pazienti. Questo anche a costo di abbandonare il concetto di "anatomia d'organo" e di iniziare a ragionare in termini di "anatomia molecolare", in cui il profilo biomolecolare della malattia prevale, ai fini terapeutici, rispetto alla sede di insorgenza. Ciò al fine di ottenere la massima selettività nel curare i tumori, potendo disporre di farmaci intelligenti per un numero sempre più elevato di pazienti.

E per questo il mio Maestro, iniziò a citare i versi di una strofa di "Centocinquanta stelle" di De Gregori del 1982: l'anno di Sindona, dei Mondiali di calcio in Spagna e del Generale Dalla Chiesa. Erano anni in cui nelle cronache, morti, violenze e bombe, erano di casa.

"E tirano certe bombe che nessuno se le aspettava

... ..

e tirano certe bombe che sembrano dei giocattoli che ammazzano le persone e risparmiano gli scoiattoli"

De Gregori immagina che, finalmente, le guerre vengano fatte con delle bombe intelligenti che non fanno male a chi, con la guerra, proprio non c'entra in alcun modo: gli scoiattoli!

LA STORIA DELL'IMAGING SENOLOGICO

1 - Introduzione e Mammografia

Gian Marco Giuseppetti

Dipartimento di Scienze Cliniche e Odontostomatologiche
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche

INTRODUZIONE

Notoriamente la senologia è sempre stata un modello oncologico per ricerca, sperimentazione ed assistenza di fondamentale importanza. Anche l'imaging in tale ambito è stato caratterizzato da continue sperimentazioni, aggiornamenti ed innovazioni fino a trascinare la disciplina al traguardo della diagnosi precoce o per lo meno utile, ed indispensabile, premessa alla guarigione. Dagli arbori dell'inizio dello scorso secolo con le prime indefinite immagini radiologiche della mammella alle attuali scansioni TC-simili della tomosintesi, dalle prime grossolane ecografie degli anni 50, clandestinamente eseguite in basi militari con mezzi di fortuna, alle attuali analisi Doppler del microcircolo neoplastico o del suo coefficiente di elasticità, dalle iniziali ed indefinite immagini RM degli anni 80, ed Ancona fu tra i primissimi centri a mostrarle al mondo sotto l'impulso di Francesco Amici, alle attuali che tentano di rapportate imaging ad istotipo ed immunofenotipo, la diagnosi radiologica ha percorso un cammino entusiasmante e tumultuoso. Lo si vuol descrivere con inevitabili dimenticanze o imprecisioni.

MAMMOGRAFIA

Le prime immagini radiografiche della mammella furono riprese nel 1913 dal chirurgo tedesco Salomon su campioni di tessuto mammario dopo mastectomia, per valutare la diffusione del carcinoma. Negli anni 30, Warren e Gershon-Coehn, negli Stati Uniti, eseguivano mammografie con apparecchiatura radiografica modificata allo scopo; la tecnica non permetteva la visualizzazione del parenchima mammario e comprendeva una larga porzione della parete toracica (fig.1). La mammografia non destò alcun interesse applicativo fino al 1949, anno in cui Leborgne, variando la tecnica di ripresa, mise in evidenza le differenze radiografiche tra calcificazioni benigne e maligne. Leborgne migliorò la definizione dell'immagine, adeguando l'energia del fascio alle densità mammarie con tensioni da 20 a 30 kVp, diminuendo lo spessore della ghiandola mediante una debole compressione, utilizzando solo il film. Venivano eseguite due proiezioni: cranio-caudale in cui la paziente si trovava in piedi, con la mammella posta sul piano radiografico e compressa dal cono limitatore in maniera simile a quella attuale; medio-laterale,

in cui la paziente veniva stesa sul lettino radiologico, girata sul fianco omolaterale alla mammella da esaminare, posta a diretto contatto della pellicola. Fu comunque Egan che, agli inizi degli anni 60, codificò la metodologia proiettiva dell'esame mammografico standard rimasta, dopo mezzo secolo, pressoché invariata. Sebbene fosse ormai evidente che la composizione della mammella imponeva di adeguare la tecnologia per disporre di fasci a basse energie ed esaltare il contrasto, fino alla metà degli anni 60 si continuarono ad utilizzare apparecchi convenzionali con scarsi risultati. Risale a quegli anni il prototipo dedicato alla mammografia, realizzato da Gros (fig.2); l'apparecchio commerciale, Senographe CGR, fu presentato al congresso della Società Radiologica del Nord America (RSNA) nel 1967. L'impianto era costituito da un tubo a raggi x, anodo di molibdeno, fuoco da 0.7 mm, finestra in berillio, montato su braccio ruotante a $\pm 180^\circ$, collegato direttamente all'apparecchio, in modo da eseguire proiezioni con differenti angolazioni, senza variare la posizione della paziente. Il generatore permetteva di variare la tensione fino a 40 kVp con 40 mA e tempo di esposizione massimo di 10". L'appar-

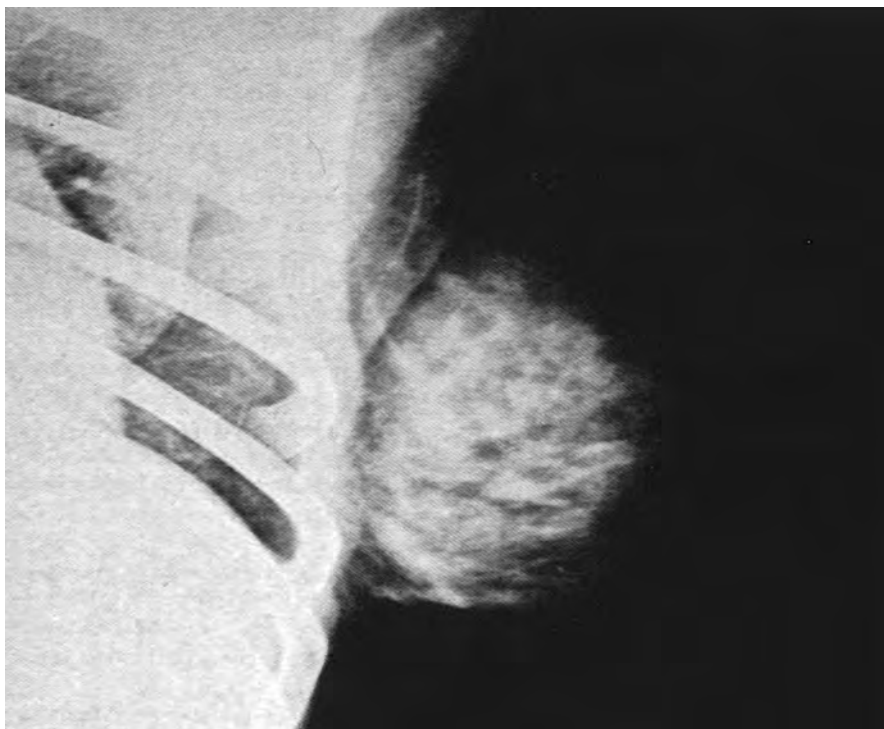


Figura 1. Mammografia del 1939 ben evidente la parete toracica e le coste
(Da: Warren S, Basset LW, Gold RH)

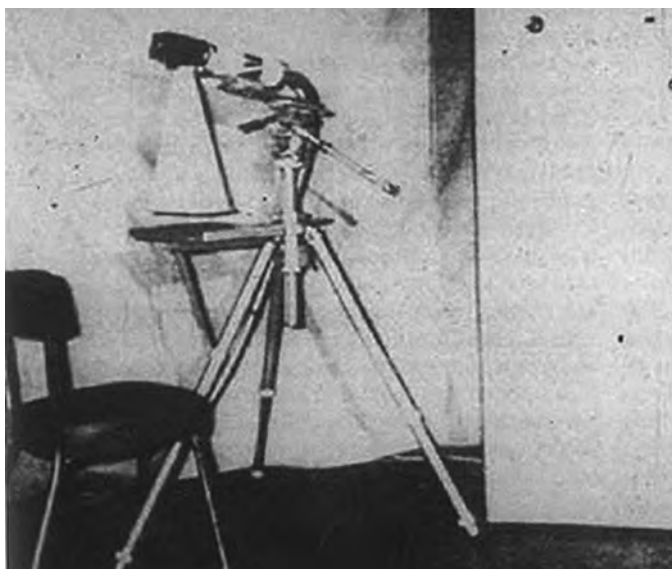


Figura 2. Prototipo del mammografo di Gros

recchio era dotato di coni limitatori, di diametro variabile e di differente altezza; la base piatta degli stessi fungeva da piatto di compressione; la distanza fuoco-film variava in rapporto al cono utilizzato. Si ottenne un sostanziale miglioramento della qualità del mammogramma a discapito della dose molto elevata a causa dell'impiego della sola pellicola industriale.

incremento di dose; in seguito, le griglie fisse furono sostituite da quelle mobili. Dagli anni 80 fino a oggi, gli impianti sono andati progressivamente migliorando, soprattutto grazie alla realizzazione di tubi ad anodo rotante, con ridotte dimensioni delle macchie focali (0,3 X 0,3 mm), dotati di microfuoco (0,1 mm), differenti inclinazioni anodiche, per una

migliore geometria d'irradiazione grazie all'utilizzo di forme d'onda continua, prodotte da generatori trifase con rad-drizzamento esafase o dodecafase e, attualmente, da quelli ad alta frequenza. Negli anni 90 sono stati introdotti nuovi apparecchi con tubi radiogeni "a doppia traccia", dotati di due differenti tipi di anodo: molibdeno/rodio o molibdeno/tungsteno combinati con diverse filtrazioni, per ottimizzare l'immagine in funzione dello spessore e della densità della mammella. Le apparecchiature più recenti, inoltre, permettono la selezione automatica di tensione, tipo di anodo e filtrazione, in funzione dell'assorbimento. L'innovazione tecnologica più incisiva è rappresentata dal mammografo digitale, sia alla fine dello scorso secolo, che ha permesso l'acquisizione digitale diretta dell'immagine. Esso conserva tutte le caratteristiche tecniche costruttive delle apparecchiature di ultima generazione, ma impiega, per la registrazione dell'immagine, un detettore digitale. I detettori digitali presenti sul mercato sono di 4 tipologie: flat panel a conversione indiretta; flat panel a conversione diretta; sistemi photon counting; sistemi direct optical switching. L'immagine digitale registrata viene direttamente visualizzata su monitor ad alta risoluzione, con possibilità di elaborazione delle immagini, refertazione da monitor, archiviazione su supporto digitale e stampa.

I principali limiti della mammografia sono rappresentati da due elementi: difficoltà ad ottenere immagini selettive delle varie strutture anatomiche normali e patologiche per la loro scarsa differenza di assorbimento dei raggi X; rappresentazione bidimensionale di una struttura tridimensionale con conseguenti immagini di sovrapposizione. Ai due fattori descritti si associa spesso l'opacità di strutture sane dense,

tessuto ghiandolare e fibroso, che può anche oscurare completamente il segnale radiografico di patologia. Indubbiamente, l'avvento dei mammografi digitali, in grado di elaborare l'immagine, è stata la prima significativa risposta, almeno sul piano clinico, a tali criticità. A questo proposito, basta pensare alla possibilità di modificare contrasto, luminosità, invertire o ingrandire l'immagine con conseguente sua interpretazione più agevole. Tuttavia, seppure con minore evidenza, criticità permangono e, tornando al limite determinato dalla tridimensionalità della mammella rappresentata sotto forma di immagine bidimensionale, si sono recentemente messe a punto macchine che consentono lo studio tomografico dell'organo. In esso, in termini generali, la sorgente si sposta lungo un arco, ottenendo la rappresentazione di un solo strato per volta e, conseguentemente, l'eliminazione delle immagini di sovrapposizione.

TOMOSINTESI

Tale principio è alla base della tomosintesi. La tomosintesi è una tecnica d'imaging tridimensionale, che permette la ricostruzione di immagini volumetriche della mammella a partire da un numero finito di proiezioni bidimensionali a bassa dose, ottenute con angolazioni diverse del tubo radiogeno. Il principio radiogeometrico della tomosintesi è simile a quello applicato nella vecchia tecnica stratigrafica, con la differenza fondamentale che, mentre la stratigrafia richiedeva l'acquisizione di esposizioni multiple per ciascuno strato che si voleva "mettere a fuoco", la tomosintesi digitale consente di ricostruire un numero arbitrario di sezioni a partire dalla stessa sequenza di proiezioni bidimensionali. L'accuratezza d'informazione dipende dall'intervallo di cam-

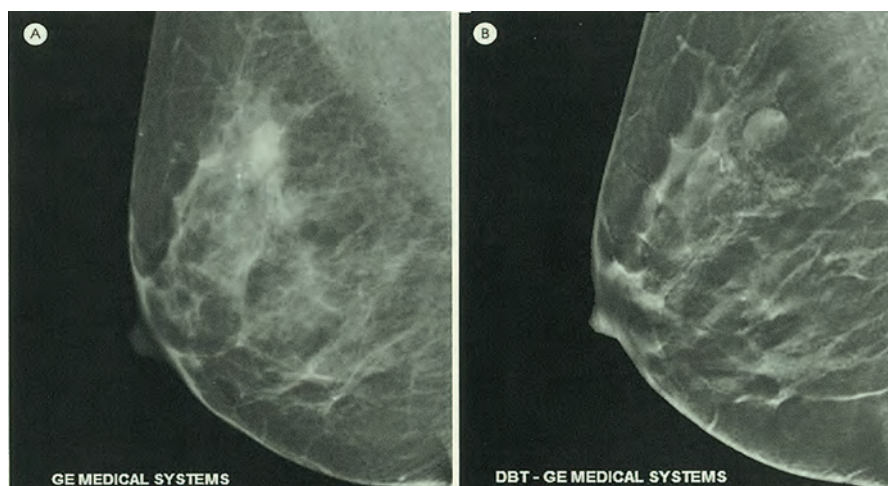


Figura 3. A; mammografia proiezione obliqua standard: sul quadrante superiore è apprezzabile opacità nodulare a contorni mal definibili causa la sovrapposizione di strutture opache B; proiezione obliqua con tecnica in tomo sintesi: è chiaramente apprezzabile nei suoi contorni, limiti e forma l'opacità nodulare segnalata in A

pionamento delle sezioni. Nella maggior parte dei casi, viene scelto un campionamento per ogni millimetro di spessore delle sezioni (slice). In alcuni casi, però, questo può essere un limite per la valutazione d'insieme di piccoli dettagli come le microcalcificazioni; pertanto, sezioni più spesse (slab), ottenute dalla somma di più slice, sono a volte più vantaggiose. Posizionamento e compressione della mammella avvengono come in una normale unità mammografica, che è in grado di acquisire un'immagine sia mammografica digitale 2D sia un'immagine di tomosintesi 3D. Oggetti a differenti profondità nella mammella si proiettano pertanto in modo diverso nelle varie angolazioni acquisite (fig.3). Requisito fondamentale per lo studio in tomosintesi è la rapidità: le immagini sono acquisite con frequenza di 1 o più al secondo ed è essenziale minimizzare il tempo di acquisizione, sia per diminuire gli artefatti causati dal movimento della paziente, sia per ridurre il disagio dovuto alla prolungata compressione. La fase finale nella procedura di tomosintesi è la ricostruzione dei dati per generare immagini che ottimizzano la visualizzazione degli oggetti a una data profondità. Le immagini bidimensionali

vengono trasferite al sistema di ricostruzione che, applicando un algoritmo di shift-and-add, ovvero di riallineamento delle strutture, spostamento delle proiezioni relative e di somma del segnale, ricostruisce il volume della mammella, che viene poi campionato a intervalli di 1 mm, permettendo così di mettere a fuoco strutture situate su piani diversi. Solo le immagini del piano d'interesse vengono rafforzate, mentre i dati provenienti dagli altri piani vengono attenuati. La tomosintesi ha alcune potenzialità, come è stato dimostrato dagli studi clinici condotti negli ultimi anni, che si possono riassumere in:

- Incremento della sensibilità: attraverso la riduzione dell'effetto di sovrapposizione dei tessuti, con riduzione di falsi negativi, soprattutto in seni densi dove la sensibilità della mammografia può scendere fino a 60%.
- Incremento della specificità: grazie alla dissociazione dei piani, evita la formazione di immagini di sommazione che in mammografia producono falsi positivi.
- Migliore definizione delle immagini: l'analisi 3D consente, infatti, maggiore definizione di morfologia, dimensioni e margini delle lesioni.
- Diminuzione degli esami di

approfondimento: la migliore visualizzazione delle immagini determina riduzione dei “reperti dubbi” che necessitano di esami di approfondimento.

- Diminuzione dei richiami: l'uso dell'analisi 3D, affiancata alla mammografia in ambito di screening, consente di diminuire il numero dei richiami dal 30 al 52 %.

È ancora da definire quale sia l'uso clinico più appropriato per questa tecnica; non ci sono a oggi sufficienti studi clinici per stabilire se la tomosintesi possa avere un ruolo come tecnica singola, in sostituzione dell'esame mammografico tradizionale, o se debba essere utilizzata solo come approfondimento dei casi di difficile interpretazione in mammografia clinica e in ambito di screening. Nonostante debbano essere condotti studi ulteriori su ampia casistica, la tomosintesi rimane una tecnica molto promettente nell'ambito della diagnostica senologica.

BREAST CT

Anche se la breast CT è stata applicata allo studio della mammella fin dagli anni 70, l'indagine è collocata ancora, assolutamente, a livello sperimentale; il suo sviluppo è in atto negli Stati Uniti (California), ma, contrariamente alla tomosintesi, non risulta ancora commercialmente disponibile. L'esecuzione della breast CT ricorda l'esame RM della mammella: paziente collocata prona, adagiata su un tavolo con foro centrale, dentro al quale viene alloggiata la mammella, esaminata senza compressione; la durata dell'esame è di circa 20" per lato. In questa modalità, diversamente rispetto alla tomosintesi, la sorgente ruota intorno alla ghiandola solidalmente con il rilevatore digitale, che si sposta nella direzione opposta, e durante la rotazione vengo-

no riprese multiple immagini (250/350) a bassa dose.

CONTRAST-ENHANCED DIGITAL MAMMOGRAPHY.

Per quanto riguarda il superamento della prima limitazione precedentemente espressa, ovvero la scarsa differenza di assorbimento dei raggi X tra le componenti della mammella, due possono essere le vie percorribili: impiego di un fascio a doppia energia e successiva sottrazione ovvero impiego di mdc. Premessa al primo punto è il fatto che, almeno in teoria, partendo da due radiografie ottenute con energia del fascio differente, si possa distinguere tessuti a differente densità. Inoltre, utilizzando appositi algoritmi di sottrazione, è possibile annullare il contrasto precedentemente ottenuto dai due radiogrammi e, su tale annullamento, evidenziare una struttura non chiaramente o affatto rappresentata precedentemente nei due film. Per quanto concerne la mammella, se nella sua composizione fosse presente tessuto adiposo, ghiandolare e neoplastico, la sottrazione delle due radiografie consentirebbe l'annullamento del tessuto sano, permettendo di evidenziare la lesione. Si potrebbe quindi utilizzare un'esposizione con un fascio a bassa energia ed una seconda con un fascio ad alta energia, oppure un'unica esposizione con un detettore in grado di separare le due energie. Gli ultimi lavori clinici basati sull'applicazione di questa tecnica, in particolare sulla rilevazione di piccole calcificazioni, non hanno mostrato risultati significativi. La seconda via realizza l'incremento del contrasto intrinseco dell'immagine mediante impiego di mdc: è, infatti, noto come i coefficienti di attenuazione tra tessuto mammario e iodio siano sen-

sibilmente differenti. Questo nuovo sviluppo è comunemente definito Contrast-Enhanced Digital Mammography (CEDM); esso si fonda sul fenomeno della neoangiogenesi neoplastica. I neovasi proliferano in modo disorganizzato con maggiore fragilità e permeabilità; questi cambiamenti, che in definitiva sono gli stessi presupposti alla base dell'impiego della RM con mdc, possono essere sfruttati anche nelle metodiche radiografiche con apparecchiature dedicate a bassa dose. Il vantaggio della CEDM rispetto alla risonanza mammaria potrebbe risiedere nei costi più contenuti e nella maggiore disponibilità di macchine. Sinteticamente, si utilizza una “maschera” costituita dall'immagine mammografica pre-mdc, da sottrarre all'immagine mammografica post-mdc, lavorando sempre in un sistema a bassa dose. Si esegue inizialmente la prima esposizione che fungerà da maschera, procedendo poi all'iniezione di mdc in bolo; molteplici immagini vengono successivamente riprese, distanziate cronologicamente di 30-60", ovviamente nell'identica proiezione della maschera precontrasto. L'applicazione clinica della CEDM è attualmente in fase iniziale e le casistiche presentate sono numericamente limitate. La possibile rappresentazione con CEDM dei fenomeni di neoangiogenesi potrebbe permettere una più precisa rappresentazione della reale estensione neoplastica e, conseguentemente, un'opzione chirurgica più coerente con lo sviluppo della malattia. Concettualmente, la CEDM presenta, rispetto alla RM, alcuni vantaggi, quali tempi d'esecuzione decisamente inferiori, possibile effettuazione come semplice prolungamento dell'esame mammografico tradizionale e, più in generale, minor esigenza organizzativa.

PRINCIPI E CONTENUTI DEL METODO CLINICO NELLA RELAZIONE MEDICO-PAZIENTE

1 - Scienze naturali e Scienze sociali - Il metodo del Medico

Giuseppe Realdi

Professore di Medicina interna dell'Università di Padova

1. INTRODUZIONE

Il presente contributo, presentato su questa rivista in sezioni successive, è dedicato alla esposizione dei presupposti teorici che stanno alla base del ragionamento clinico e del processo decisionale in medicina e alla descrizione dei contenuti concreti e operativi che sono impiegati dal medico nella attuazione pratica di tale ragionamento, vale a dire nella traduzione della teoria alla pratica, nell'incontro che egli ha con il malato. L'insieme dei contenuti, degli atti e dei principi adottati e seguiti dal medico in questo incontro è definito metodo clinico.

Il metodo in medicina, inteso in senso moderno, si può far risalire a Bacone con l'introduzione del procedimento logico. Prima di Bacone regnava il mito

e l'assenza di ogni logica e critica.¹ (Tab. 1) Le idee di Bacone trovarono un enorme consenso in tutta Europa. Tre erano le sue concezioni di base: 1) approccio alla conoscenza della realtà attraverso un ragionamento induttivo (dal particolare all'universale); 2) impiego dell'osservazione come unico atto mentale valido; 3) mantenere una mente spoglia di ogni possibile congettura o conoscenza, come una "tabula rasa".

All'epoca di Bacone non si parla ancora di ipotesi diagnostica e la conoscenza della realtà è interpretata dogmaticamente come certezza. Si deve al clinico italiano Augusto Murri, "il grande firmano" (1841-1932)², portare la medicina nell'alveo della ragione e della critica e fare di questi strumenti il mezzo superiore ad ogni altra risorsa disponibile all'uomo per la professione medica.

Murri afferma innanzitutto che la diagnosi è un atto intellettuale e che la dote più eccellente per un medico è la sua critica e la ricerca logica di una spiegazione dei fatti osservati. I mezzi a disposizione del medico per evitare errori sono "osservare, criticare e ragionare"^{2,3}. In Murri vi era per così dire una tenace avversione a tutto ciò che, al suo tempo, era considerata esperienza, o idee presenti nella mente, perché tutto ciò era ritenuto pericoloso e fuorviante, in quanto troppo spesso inficiato

di astrattismi mitici, da magia e da superstizione e fonte pertanto di errori causati da un soggettivismo contrario alla neutralità dei fatti. I quali fatti, nella concezione di Murri, si possono evincere soltanto da una attenta e critica osservazione asettica della realtà. Per tale motivo il Clinico bolognese fu certamente un seguace del metodo induttivo, anche se ne ha visto i limiti e ha intuito i vantaggi del procedimento ipotetico-deduttivo (Tab. 2 e 3) , precorrendo il pensiero e l'epistemologia di Karl Popper ^{2,4}. Murri ebbe l'enorme merito di introdurre nella pratica clinica la logica e la critica ed è da considerare come il vero antesignano del metodo clinico, individuando nel ragionamento clinico applicato ai problemi del singolo malato lo strumento

La Medicina prima di Bacone

Regno del mito e dello spiritismo.
Assenza di ogni logica e critica
Praticata da ciarlatani, comari, negromanti, secondo mestiere di barbieri e speziali
Dominio di credenze e di tradizioni popolari basate su concezioni magiche della vita
Malattie concepite come castigo degli dei, conseguenza di peccati, vendetta di malefici e forze del male
Pochi i rimedi disponibili, solo quelli capaci di indurre sintomi uguali a quelli delle malattie
Più grave la malattia, più eroico l'intervento (es. diarrea> purganti catartici; febbre>salassi)

Tabella 1 – La Medicina prima di Bacone

Procedimento o ragionamento induttivo

Ragionamento che procede dal caso particolare alla formulazione di principi generali
Ragionamento che partendo dalla osservazione dei fatti (ciò che osservo) arriva alle ipotesi (che formulo) adottate come leggi generali
Ragionamento da elementi singoli e specifici a generalizzazioni
Forward reasoning: ragionamento in avanti
Forward chaining: collegamento in avanti o prospettico
Ragionamento dal basso all'alto

Tabella 2 – Procedimento o ragionamento induttivo

Procedimento o ragionamento ipotetico-deduttivo

Ragionamento che partendo da un principio generale deduce una possibile spiegazione di un caso particolare
 La deduzione è un tentativo di spiegare il caso particolare, alla luce della legge generale: pertanto è una ipotesi formulata sui fatti osservati
 Ragionamento che parte dai principi o dalle leggi, ai quali fare riferimento per spiegare i casi singoli
 Ragionamento dall'universale al particolare
 Backward reasoning: ragionamento a ritroso
 Collegamento o procedimento a ritroso o retrospettivo
 Ragionamento dall'alto al basso

Tabella 3 – Procedimento o ragionamento ipotetico-deduttivo

fondamentale del procedimento diagnostico. L'attualità del suo metodo è rilevante, come già sottolineato in recenti contributi^{3,4}. Dopo Murri il metodo clinico dell'approccio al malato e della relazione del medico con il paziente ebbe sviluppi importanti, grazie soprattutto ai contributi della filosofia della scienza, della psicologia cognitiva, dell'antropologia, della sociologia e delle neurofisiologia. La conoscenza medica stessa ebbe a trovare nelle ricerche scientifiche uno sviluppo e un progresso enorme e oggi difficile da contenere e da applicare. Anche in Italia numerosi sono stati i contributi sul metodo clinico e sul ragionamento diagnostico da parte di eminenti studiosi, clinici, metodologi e filosofi della scienza (per una sintesi vedi: 5). Quanto riportato nel presente contributo fa riferimento a molti di questi studi, richiamandone proposte e applicazioni.

L'obiettivo prioritario è stato di fare il punto delle attuali conoscenze dei processi mentali che si formano e si succedono nella mente del medico nel suo incontro con il paziente e che lo conducono, da un lato alla ricerca di una spiegazione razionale dell'alterato stato di salute, dall'altro alla comprensione razionale del suo stato di

Scopo del metodo clinico

a. Spiegazione razionale dell'alterato stato di salute, mediante ricerca delle cause della malattia e inquadramento del processo patologico in categorie nosologiche
 b. Comprensione razionale dello stato di sofferenza e di ridotta autonomia della persona malata e risposte di senso e di significato

Tabella 4 – Scopo del metodo clinico

sofferenza e di ridotta autonomia (Tab. 4). Pur essendo il ragionamento clinico e il processo decisionale del medico un procedimento unitario, l'approccio che ne segue viene proposto per tappe, secondo un procedere logico e razionale, facendo continuo riferimento ai risultati delle principali ricerche sperimentali ottenute nei vari settori del pensiero medico e non medico

2. RAZIONALITÀ E CONOSCENZA NELLE SCIENZE NATURALI E NELLE SCIENZE SOCIALI

Nella cultura moderna sono andati configurandosi due tipi di scienza sui quali vertono tutt'oggi incessanti dibattiti in merito alla loro validazione e assolutizzazione, le scienze della natura o naturali e le scienze storiche o sociali o umane. Le scienze naturali o teorie scientifiche sono caratterizzate fondamentalmente da un sapere empiricamente controllabile, nel senso che da esse è possibile dedurre conseguenze che descrivono fenomeni che cadono sotto i nostri sensi come osservazioni possibili; queste osservazioni possono venire confrontate con fatti reali, cioè fatti tratti dall'esperienza, allo scopo di controllare, verificare e talora misurare tali fatti, al fine di stabilire la verità di alcune proposizioni relative ai fatti stessi⁶.

Accanto alla controllabilità, altra caratteristica della scienza è l'obiettività, corrispondente all'idea di intersoggettività. Infatti un sapere controllabile è tale perché aperto alla verifica-

bilità di chiunque intenda ripetere le osservazioni fatte, in altre parole è pubblico, condiviso e condivisibile, cioè è obiettivo. La scienza infatti per essere tale deve essere fondata su prove ripetibili da qualsiasi osservatore che intenda metterle alla prova, che intenda cioè controllarne la veridicità degli asserti. Deve essere pertanto caratterizzata da un consenso universale.

Queste caratteristiche consentono di attribuire alla scienza la prerogativa della razionalità, parola che deriva da ragione, la quale a sua volta costituisce la matrice da cui è nata la scienza come necessità di comprendere il mondo in cui viviamo e quindi noi stessi. L'origine si fa risalire ai Presocratici (VI-V sec AC) dai quali prende l'avvio una nuova tradizione: la tradizione della discussione critica, "un fenomeno unico, strettamente legato alla straordinaria libertà e creatività della filosofia greca, che ammette una pluralità di dottrine tutte miranti al perseguimento della verità attraverso la discussione critica."⁷ Da questa discussione prende origine la ricerca di spiegazione di come è fatto il mondo, che fa riferimento alla ricerca di una unità concettuale, un principio, capace di individuare il nucleo profondo della realtà. Questo atteggiamento ha attraversato tutto il pensiero occidentale, estendendosi dalla filosofia classica alla scienza moderna. Con l'avvento della discussione critica nasce il criterio di semplificazione e il criterio di identità. La nozione di "principio" è un tentativo di ridurre la complessità del reale a una qualche componente semplice, per poter spiegare la complessità della realtà stessa. Da questi concetti e da queste speculazioni filosofiche prende origine la scienza quale noi tutt'oggi intendiamo, cioè la ricerca senza fine delle cause che sottendono e spiegano la realtà dell'uomo e del mondo⁷.

2.1 IL METODO DI RICERCA DELLA SCIENZA

Da quando la scienza, soprattutto quella moderna, ha iniziato a esplorare il mondo in una forma organizzata, non sono terminate le domande da parte di ricercatori e di uomini di scienza su come noi possiamo sapere se una determinata osservazione riflette la verità o meno.

Scriva Popper, citato da Antiseri ⁸ “Dire che una teoria scientifica, cioè una legge scientifica, è vera significa affermare che essa è controllabile e di conseguenza anche falsificabile, cioè smentibile”. In realtà, la proposta originale e fondamentale dell’epistemologia di Popper sta nel suo criterio di falsificabilità, concepito come criterio di demarcazione tra asserti empirici o scientifici e asserti non scientifici.

Se la scienza si configura pertanto come un sapere obiettivo, quindi universale, e falsificabile, ci si chiede in quale modo queste caratteristiche vengano raggiunte. Scrive Federspil ⁹: “A partire dal XVII secolo è venuto a costituirsi lo strumento di indagine che garantisce l’oggettività della scienza e che doveva modificare la storia successiva dell’umanità: il metodo scientifico. In effetti ciò che chiamiamo scienza è costituito da due parti distinte: il contenuto e il metodo... ; la scienza va insieme con la consapevolezza del metodo; io so (conoscenza delle leggi scientifiche), e, avendo, insieme, la conoscenza della via che mi ha condotto a un risultato, nello stesso tempo, io so insieme con la via seguita, il campo e i limiti del mio sapere. Il metodo è costituito da una sequenza di mosse e da una serie di regole”.

La parola metodo è di derivazione greca ed è composta da: *metà*: dopo-oltre; e *hodos*: cammino- via. Il metodo è il modo di operare e il contesto nel quale si è deciso di operare; metodo sono i principi e i valori che guida-

no l’operatore ad agire; metodo sono le finalità e i limiti del sapere e dell’agire per raggiungere uno scopo e per conseguire un risultato. Pertanto le mosse sono gli atti che vengono compiuti concretamente per raggiungere un risultato. Le regole si riferiscono alle norme da seguire e che guidano l’azione per portare a termine una decisione, in vista di uno scopo.

Questo significa che il metodo richiede, da un lato il ricorso a teorie scientifiche e leggi all’epoca disponibili e consolidate (aventi carattere descrittivo), dall’altro il definire gli scopi, il

Strumenti impiegati nel metodo scientifico

Conoscenze scientifiche, teorie o leggi della scienza, disponibili e convalidate, o linee guida formulate sulla base delle migliori prove di efficacia: COMPONENTE DESCRITTIVA O INFORMATIVA
Scopo che si intende perseguire, regole che si devono osservare per applicare correttamente conoscenze o leggi o linee guida, azioni concrete che si devono compiere, principi e valori che fungono da presupposti dello scopo e delle azioni, contesto in cui si opera: COMPONENTE PRESCRITTIVA O NORMATIVA

Tabella 5 – Strumenti impiegati nel metodo scientifico

precisare un succedersi di atti, il proporre delle decisioni, alla luce di presupposti o principi concordati a priori e condivisi, e successivamente osservati (aventi carattere prescrittivo) (Tab. 5).

In definitiva, ogni teoria scientifica, ogni legge o ogni conclusione di tipo scientifico porta in sé un contenuto logico (sempre passibile di falsificazione su base logica, come sopra riportato) e una metodologia che è stata seguita con lo scopo di ottenere quel contenuto. Questo ovviamente vale pienamente anche per le leggi e le conoscenze scientifiche utilizzate in medicina e per il metodo proposto nelle decisioni diagnostiche e terapeutiche.

2.2 Scienze della natura o naturali e scienze sociali o umane

Il metodo sopra descritto, che sta alla base della costruzione della scienza, si deve, nella sua strutturazione organica, al filosofo ed epistemologo Hans Popper (1902-1994), che nel 1963 pubblica in inglese la sua opera fondamentale dal titolo: ‘Congetture e confutazioni’, tradotta in italiano nel 1972 ¹⁰. Questo metodo, tipico della fisica, è anche il metodo di tutte le scienze naturali. Nella sua opera, Popper cerca di dare una risposta a una domanda già da tempo irrisolta, se cioè il metodo da lui proposto vale anche per le altre scienze, in particolare per le scienze umane o sociali o dello spirito. In altre parole, Popper si chiede se esistono metodi diversi nella ricerca delle varie forme di verità, oppure se la ricerca di nuova conoscenza si sviluppa ubbidendo a regole procedurali e decisionali di un unico metodo, avente da solo l’efficacia e la validità di farci scegliere quella che di volta in volta è la teoria migliore, sebbene non possa garantirne la certezza assoluta. Il problema, discusso in precedenza da vari autori (Schleiermacher, Droysen, Dilthey, Jaspers, Heidegger, Gadamer) ¹¹, si era sviluppato con il positivismo e con la proposta di un duplice approccio metodologico: quello dello spiegare (Erklären) e quello del comprendere (Verstehen). Secondo questa proposta, nelle scienze della natura, il sapere trae origine dall’osservazione dei fatti che si presentano alla coscienza dal mondo esterno, come fenomeni singolarmente dati, ed è finalizzato ad una spiegazione di tali fatti mediante la descrizione dei nessi causali obiettivi che riducono l’osservato alle ipotesi anticipate, ipotesi che sono ripetibili, cioè riproponibili, secondo il modello delle scienze esatte. Nelle scienze umane o dello spirito, o anche scienze storiche, l’universale della scienza si realizza sol-

tanto nell'individuale; nel caso della storia abbiamo a che fare con eventi irripetibili in quanto tali, che non si possono spiegare secondo leggi universali, ma soltanto comprendere nello loro singolarità; nelle scienze dello spirito i fatti sorgono originariamente dall'interno, e la loro conoscenza si realizza mediante una comprensione, utilizzando categorie assiologiche, quali significato, scopo, valore. Pertanto è stato proposto per le scienze storiche o dello spirito un metodo non validato da leggi generali, ma centrato sulla descrizione di eventi colti nella loro specificità e singolarità, altrimenti chiamato metodo idiografico¹². A questa duplicità di approccio metodologico basato sulla distinzione tra spiegare e comprendere, Popper contrappone un unico metodo di ricerca nelle scienze naturali e nelle discipline umanistiche e sociali. "La mia concezione del metodo - scrive Popper - è semplicemente questa: esso sistematizza il metodo prescientifico (assunto come presupposto) dell'imparare dai nostri errori; lo sistematizza grazie allo strumento della discussione critica. Tutta la mia concezione del metodo scientifico si può riassumere dicendo che esso consiste in tre passi: 1) inciampiamo in qualche problema; 2) tentiamo di risolverlo, ad esempio proponendo qualche nuova teoria o ipotesi; 3) impariamo dai nostri errori, specialmente da quelli che si sono resi presenti nella discussione critica dei nostri tentativi di soluzione: o per dirla in tre parole: problemi, teorie, critiche. Credo che in queste tre parole si possa riassumere tutto quanto il modo di procedere della scienza razionale"¹⁰. Questo metodo è proposto per tutta la scienza razionale: in ogni angolo della ricerca, ovunque ci siano problemi da risolvere, non possiamo fare altro che inventare congetture (ipotesi) per poi metterle alla prova (confutazioni)". Una attenta analisi del "circolo ermeneutico", così

come è stato elaborato da Gadamer¹³, mostra con tutta chiarezza che il metodo adoperato nella ricerca delle discipline umanistiche è lo stesso metodo usato dal fisico, dal chimico o dal biologo, mostra cioè l'inconsistenza della tradizionale distinzione metodologica tra l'Enklaren,

Circolo ermeneutico (Gadamer, 1960)

Metodica proposta per comprendere il senso o significato (Verstehen) di un testo, di una legge, di una traccia storica, di un'azione umana, di un discorso, degli stati d'animo di un malato
Il metodo seguito è il medesimo di quello usato nelle scienze naturali: approccio per problemi, ipotesi, critiche
Procedimento:
L'interprete si accosta al testo con la sua pre-comprensione e pre-conoscenza
Individuazione del problema
Abbozzo preliminare di interpretazione e successive revisioni e analisi del testo e del contesto:
ipotesi
Controllo delle ipotesi sulla base delle loro conseguenze osservabili o verificabili: critica
Nella relazione medico-paziente il malato è, nello stesso tempo, componente biologica (spiegazione) e componente ermeneutica (comprensione, interpretazione)
Per il medico, aderenza al testo significa aderenza al malato

Tabella 6 – Circolo ermeneutico (Gadamer, 1960)

cioè lo spiegare causalmente, tipico delle scienze naturali, e il Verstehen, vale a dire l'intendere di significati, procedura che sarebbe tipica delle discipline umanistiche e delle scienze storico-sociali⁸ (Tab. 6). Dunque "razionali le teorie scientifiche in quanto controllabili fattualmente; razionali le teorie filosofiche in quanto criticabili teoricamente, cioè in base a idee e teorie all'epoca accettate e, per quanto consolidate, anch'esse non assolute e sempre sotto assedio. 'Razionale' e 'critico' pertanto si identificano. Razionale il fisico, razionale l'ermeneuta, razionale il filosofo. Vi è pertanto una superamento del duali-

smo metodologico, secondo il quale esisterebbe un metodo tipico delle scienze fisico-naturali (lo spiegare causalmente i fenomeni), e un metodo praticato nelle discipline umanistiche e, più ampiamente, nelle scienze storico-sociali (il comprendere i significati di testi, di azio-

Un unico metodo per tutte le scienze

Basato sulla razionalità, quindi sulla criticabilità: discussione critica partendo dagli errori
RAZIONALI le teorie scientifiche perché controllabili sui fatti, quindi falsificabili (aderenza ai fatti)
RAZIONALI le teorie filosofiche perché criticabili (sul testo, sulle azioni umane) teoricamente, in base a idee o teorie accettate e consolidate, mai assolute (aderenza al testo)

Tabella 7 – Un unico metodo per tutte le scienze

Definizione di problema (Popper, Antiseri)

Una aspettazione delusa
Una situazione della realtà (del mondo esterno o dell'uomo) per la quale non esiste una soluzione preconstituita
Una domanda che scaturisce dalla curiosità, dall'emotività, dalla creatività, dalla conoscenza, dalla discussione critica
La domanda sollecita ipotesi di soluzione, alle quali fanno seguito la critica e la falsificazione delle ipotesi, con l'eliminazione degli errori
Un problema non è un esercizio: un esercizio è applicazione di risultati di ricerche già svolte; esso va semplicemente eseguito, come una norma

Tabella 8 – Definizione di problema (Popper, Antiseri)

ni umane, di tracce di attività umane, di atteggiamenti, di stati d'animo), e la conseguente proposta di una teoria unificata del metodo¹⁴ (Tab. 7).

Esiste pertanto un solo metodo nella ricerca di nuova conoscenza, diverse piuttosto sono le metodiche, cioè le tecniche di prova.¹⁵ Punto cruciale di partenza per la scienza, come per la filosofia e le scienze umane,

rimane pertanto il problema o i problemi che lo scienziato, il biologo, il fisico, il chimico, ma anche il filosofo, l'umanista, lo storico, l'interprete di testi, cercano di affrontare e di risolvere (Tab. 8). Anche il medico agisce in questo modo nel suo approccio al paziente, il quale, in primis, lo consulta perché ha uno o più problemi legati al suo stato di salute. A questi problemi il medico è chiamato a dare risposta in termini medici, al fine di ristabilire la salute.

2.3 Presupposti metafisici ed etici della scienza

La scienza non ha una sua autonomia e non offre risposte a domande metafisiche. Sulla base della legge di Hume, da tutta la scienza non si può estrarre, su base logica, un grammo di morale. “Eppure la scienza, per esistere, ha bisogno di presupposti

Presupposti metafisici ed etici della scienza (Popper, Einstein, Antiseri)

Una necessità ineludibile
Una esigenza legata alla fede nell'esistenza di una realtà indipendente dalla mente umana, ordinata, comprensibile, meritevole di indagine
Una necessità correlata all'esigenza di verità e di comprensione
I presupposti rientrano nella sfera della religione e comportano la fede nella razionalità e nel valore della conoscenza
EINSTEIN: “la scienza senza la religione è zoppa, e la religione senza la scienza è cieca”

Tabella 9 – Presupposti metafisici ed etici della scienza (Popper, Einstein, Antiseri)

metafisici e di scelte etiche. Che esista una realtà indipendente dalla nostra mente, che questa realtà sia ordinata, che essa sia comprensibile e che sia un bene indagarla: questi sono presupposti metafisici ed etici che istituiscono la scienza e che ne permettono la continuità.”⁶ (Tab. 9). Scrive a questo proposito Albert Einstein (citato da Antiseri, 6): “la scienza può essere creata solo da coloro che sono integralmente convinti delle aspirazioni

verso la verità e verso la comprensione. Ma questa sorgente di sentimento nasce dalla sfera della religione, alla quale appartiene anche la fede nella possibilità che le regole valide per il mondo dell'esistenza siano razionali, comprensibili cioè con la ragione. Non riesco a concepire uno scienziato senza una fede profonda. La situazione può esprimersi con un'immagine: la scienza senza la religione è zoppa; la religione senza la scienza è cieca”.

Oltre ai presupposti metafisici, la scienza per esistere necessita di un fondamentale presupposto etico: si deve infatti presupporre che il risultato del lavoro scientifico sia importante nel senso che sia degno di essere conosciuto⁶. “Le scienze naturali, come la fisica, l'astronomia, la chimica, presuppongono, come evidente di per sé, che le leggi ultime dell'accadere cosmico siano degne di essere conosciute. Non soltanto perché con queste nozioni si possono raggiungere successi tecnici, ma – se han da essere vocazione (cioè degne di esser conosciute) – per loro stesse. Questo presupposto a sua volta non è assolutamente dimostrabile; e meno che mai si può dimostrare se il mondo da esse descritto sia degno di esistere, se abbia cioè un “significato” e se abbia un senso esistere in esso”¹⁶. Queste affermazioni valgono pienamente anche per la medicina. La scienza medica non si pone la domanda se e quando la vita valga la pena di essere vissuta. Tutte le scienze naturali danno una risposta a questa domanda: “che cosa dobbiamo fare SE vogliamo dominare tecnicamente la vita? Ma SE vogliamo e dobbiamo dominarla tecnicamente, e se ciò, in definitiva, abbia veramente un significato, esse lo lasciano del tutto in sospeso, oppure lo presuppongono per i loro fini”¹⁶. Dunque dietro la scienza c'è una scelta etica: la scelta del valore della conoscenza. La scienza è resa possibile

anche dall'imperativo che ci comanda di acquisire conoscenza, sempre più conoscenza, sempre migliore conoscenza⁶.

3. IL METODO DEL MEDICO

La presentazione del metodo clinico fa parte del tema più ampio della formazione medica, qui peraltro soltanto accennato nelle sue linee generali. Il problema, come ben si comprende, è complesso e non si intende certamente sminuirne la rilevanza e l'attualità. E' opportuno invece individuare da dove partire, allo scopo di proporre tentativi di soluzione. Il punto di partenza maggiormente sottolineato dalla letteratura pedagogica, soprattutto internazionale, è quello della valutazione. Questa prospettiva richiama all'attenzione un contributo non più recente, ma pur sempre attuale, di Miller del 1990, sulla piramide della valutazione, alla quale qui si fa riferimento perché riassume con uno schema semplice tutte le fasi della valutazione clinica.¹⁷

La figura 1 mostra i quattro gradini che riassumono i settori della valutazione, rispettivamente, della conoscenza, competenza, prestazione e atto medico. La valutazione infatti guida la programmazione e la definizione dei contenuti del sapere, avendo sempre presente lo scopo generale degli studi medici, quello cioè della formazione di un medico capace di portare a compimento un atto medico, definito come l'insieme delle azioni professionali svolte sul singolo paziente, in un determinato contesto clinico, per dare risposte all'intera domanda di salute del malato, nel rispetto di principi etici e deontologici^{18,19}. Alla luce di quanto esposto in precedenza, si può comprendere come la conoscenza riguardi sia l'ampio settore delle scienze naturali proprie della medicina, o scienze biomediche, caratterizzate da leggi generali, uguali per tutti gli indi-

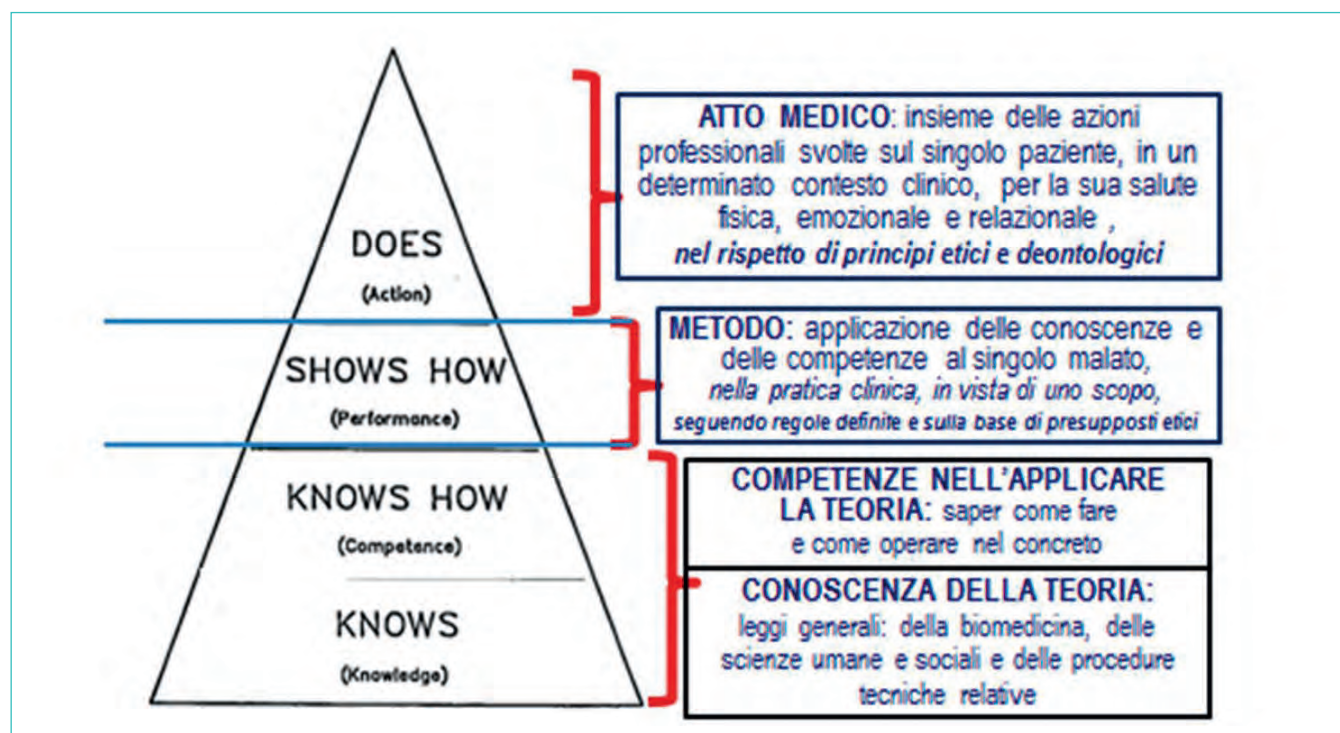


Figura 1 – Piramide della valutazione di Miller (1990)

GE Miller Academic Medicine; 65 (Supplement), S63-67 - modificato

vidui, sia il settore delle scienze umane e sociali o scienze dello spirito, cioè le scienze riferite alla conoscenza razionale della singola persona. Questo insieme di conoscenze costituiscono la parte descrittiva. Questa duplice conoscenza, recentemente ribadita come indispensabile per acquisire le molteplici competenze mediche²⁰, richiede a sua volta la sua traduzione e applicazione al singolo individuo malato, mediante il metodo clinico. Il terzo gradino della piramide di Miller è propriamente relativo al tema del presente contributo, cioè la presentazione del metodo nelle sue componenti teoriche e nelle modalità di applicazione pratica, dinnanzi a un tutore clinico. L'apprendimento della medicina infatti richiede non solo la teoria, ma anche una profonda formazione clinica sul campo a contatto con il malato, sia in corsia, sia negli ambulatori. L'ultimo gradino comprende l'atto medico, vale a dire l'acquisizione di una piena autonomia da parte dello studente o specializzando. Il metodo del medico è

analogo al metodo scientifico, descritto in precedenza. Esso procede per problemi individuati nel paziente, i quali evocano teorie, cioè ipotesi di soluzione o diagnostiche e discussione critica delle ipotesi, con raggiungimento della diagnosi finale, come sarà precisato in seguito. L'applicazione del metodo è un atto prescrittivo, in quanto segue regole ben definite e presupposti etici condivisi, indicati anche nel codice deontologico¹⁹.

3.1 Il metodo clinico

Il metodo del medico, pur seguendo le tappe del metodo delle scienze naturali, tuttavia da esso si discosta, in quanto comporta atti e decisioni aventi ricaduta sul singolo individuo, essere unico e irripetibile, diverso da ogni altro individuo vivente. Pertanto il ricercatore, il medico in questo caso, si trova nella necessità di applicare la sua conoscenza su di una realtà continuamente mutevole e sempre nuova.

E' stato scritto che lo scienziato conosce, mentre il medico

ri-conosce, cioè vede nel malato ciò che già ha conosciuto nelle leggi della medicina e nel bagaglio della sua esperienza^{2, 21}. Ma nessun malato porta scritto in fronte il nome della malattia da cui è affetto e la presentazione e il decorso di ogni malattia sono mutevoli e imprevedibili e comunque diversi in ogni paziente, pur presentando alcuni elementi di base che li caratterizzano, come l'appartenenza a una determinata categoria nosografica e non ad altre. Pertanto anche il medico si trova nelle condizioni e nella necessità di conoscere, e conosce non solo sulla base della sua preconstituita conoscenza, competenza ed esperienza, ma anche in virtù della sua creatività, intuizione, intelligenza, e capacità empatica di relazione con il malato, per comprenderne ogni possibile aspetto correlato alla sua malattia.

E del resto gli errori medici sono spesso motivati non solo da un mancato riconoscimento della malattia a causa di una errata valutazione della stessa durante il procedimento diagnostico, ma anche sono da riferire a inad-

Il metodo clinico: procedimento mentale e operativo (descrittivo-informativo e prescrittivo-performativo) applicato all'incontro tra due persone

Il medico: dotato di conoscenza, competenza ed esperienza; cultura e valori; integrità fisica, morale e affettiva; inserito in un determinato contesto sociale; legittimato dalle istituzioni a un compito specifico
Il malato: gravato da problemi di salute; con aspettative di risposta e di soluzioni; con un suo bagaglio culturale, intellettuale ed emozionale; con un suo linguaggio e relazionalità; con una storia di vita complessa; in un contesto di vita familiare e sociale

Tabella 10 – Il metodo clinico: procedimento mentale e operativo (descrittivo-informativo e prescrittivo-performativo) applicato all'incontro tra due persone

guato rapporto medico-paziente con rifiuto del medico di comprendere il malato o rifiuto del malato di seguire i consigli ricevuti. E' in questo processo di conoscenza e di riconoscimento della persona malata che trova necessaria e ineludibile dimora il metodo clinico.

3.2 Gli attori dell'incontro medico-paziente

Il metodo clinico si può definire come quel procedimento razionale, mentale e operativo, che, attingendo a conoscenze descrittive e prescrittive, trova applicazione concreta nel contesto di un incontro tra due persone, il medico e il paziente, attori unici e paritari, pur nella diversità delle loro posizioni. Il medico infatti è un professionista, dotato di conoscenza, competenza ed esperienza. Il malato è una persona che avverte una alterazione del suo equilibrio di salute, fisica o psicologica, che gli causa dolore o paura, o ridotta funzione o diminuita autonomia e che si rivolge al medico con aspettative di risposta, di comprensione e di soluzione dei suoi problemi di salute. (Tab. 10). L'impegno maggiore, in termini di energie intellettuali, psicolo-

Metodo clinico: duplice contenuto dell'incontro medico-paziente

Il medico cerca una spiegazione razionale della malattia, mediante una diagnosi alla quale segue una cura
Il malato chiede una comprensione razionale del suo alterato equilibrio di salute, mediante empatia e domande di senso
IN QUESTO DUPLICE E INSCINDIBILE CONTENUTO DELL'INCONTRO TRA MEDICO E PAZIENTE SI RENDE MANIFESTA LA RELAZIONE MEDICO-PAZIENTE

Tabella 11 – Metodo clinico: duplice contenuto dell'incontro medico-paziente

giche ed emotive verte decisamente sul medico, interpellato da una persona che si definisce un malato e che ritiene pur sempre suo diritto prioritario essere compreso, curato e possibilmente guarito.

Questo comporta una preparazione da parte del medico che va ben oltre la semplice conoscenza scientifica delle malattie e delle risorse tecniche e farmacologiche disponibili per guarirle o migliorarle. Purtroppo la formazione universitaria attuale nel mondo occidentale sembra limitata a questo aspetto 20

3.3 Duplicità di contenuti dell'incontro medico-paziente

Nell'incontro tra medico e paziente due persone si trovano pertanto di fronte, l'una all'altra, stabilendosi una relazione che è unica nel suo genere. Nessun'altra relazione o rapporto tra due persone realizza infatti ciò che avviene in uno studio o in un ambulatorio medico o anche in una corsia di ospedale. In nessun'altra occasione si assiste a uno scambio di notizie, di stati d'animo, di consigli, di sofferenze, di paure, di emozioni, di confidenze segrete, di attese, come avviene nel rapporto tra un medico e un malato, pur nella diversità dei ruoli, dei compiti, delle azioni e delle aspettative di ciascuno. L'incontro può andare a buon fine, indipendentemente dalla bravura e competenza cli-

nica del medico chiamato a fare una diagnosi corretta e a prescrivere una terapia adeguata. Oppure può terminare in un fallimento, anche nell'ipotesi che il medico abbia saputo dare una risposta razionale e scientifica ai disturbi del paziente. Come poter dare un nome esplicativo e conciso ai contenuti di questo incontro? Potremmo dire, sulla base anche di quanto descritto in precedenza, che compito prioritario del medico è quello di cercare una spiegazione razionale della malattia, alla luce delle sue conoscenze mediche. Per il malato, potremmo invece dire che egli chiede prioritariamente una comprensione razionale del suo alterato equilibrio di salute. Se nel primo caso l'obiettivo sarà quello della diagnosi e della cura, nel secondo caso lo scopo è quello di ricevere da parte del paziente una risposta di senso al suo disequilibrio fisico e mentale. In questo duplice e inscindibile contenuto dell'incontro rimane quella che tanto spesso si sente ripetere, la relazione medico-paziente. (Tab. 11) Solo se medico e paziente potranno perseguire gli obiettivi racchiusi in questi due contenuti, si potrà affermare che tale relazione sarà stata buona e potrà portare i benefici in essa presupposti.

Giuseppe Realdi, Professore di Medicina Interna nell'Università di Padova, si è occupato di Pedagogia medica, di Metodologia clinica e di riforma degli Ordinamenti didattici del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia e delle Scuole di Specializzazione di Area Medica.

Il testo, che è stato tratto da un Forum multidisciplinare di Scienze umane tenuto dal Prof. Realdi in Facoltà, continuerà in tre successive appuntamenti. La bibliografia apparirà al termine.

UN NUOVO RUOLO PER LE PROFESSIONI SANITARIE

.....

Adoriano Santarelli

Corso di Laurea in Infermieristica, Polo didattico di Fermo
Università Politecnica delle Marche

Spesso il mondo della comunicazione chiama “paramedici” tutte le figure professionali e non che collaborano con il medico ed eseguono le sue prescrizioni; spesso facendo confusione con il “paramedico” presente nei paesi anglosassoni. Cerchiamo di capire le differenze tra il “Paramedico” e le Professioni sanitarie.

Il Paramedico, termine che deriva dall'Americano “Paramedic”, identifica chi lavora nelle ambulanze, per definizione è quindi una figura tecnica, appartenente al personale d'emergenza sanitaria extra ospedaliera, specializzato nella medicina d'urgenza, che opera sulle ambulanze ed altri mezzi d'emergenza. Per cui il paramedico può prestare servizio di volontariato o meno, in gruppi di soccorso sanitario, nei vigili del fuoco, nelle forze armate. In realtà con tale termine, si intendono diverse categorie di personale professionista sanitario che valutano le condizioni e assiste pazienti vittime di problemi di natura medico o traumatica. Può somministrare anche farmaci sia in modo autonomo che dietro prescrizione ed è in grado di compiere manovre salvavita, quali, l'intubazione endotracheale, l'uso del defibrillatore, la cricotiroidotomia, etc. In Italia, attualmente la figura del paramedico, così come viene intesa in altre nazioni quali gli Stati Uniti o il Regno Unito, l'Irlanda,

Canada ed Australia, non esiste.¹

In Italia sono Professioni sanitarie quelle che lo Stato riconosce e che, in forza di un titolo abilitante, svolgono attività di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione.²

Negli ultimi venti anni, il legislatore è intervenuto più volte per dare visibilità e riconoscimento professionale a quelle che, il Testo unico delle leggi sanitarie (R.D. n. 1265/1934) divideva in Professioni sanitarie ausiliarie (levatrice, assistente sanitaria visitatrice e infermiera diplomata) e arti ausiliarie delle Professioni sanitarie (odontotecnico, ottico, meccanico ortopedico ed ernista, tecnico sanitario di radiologia medica e infermiere abilitato o autorizzato), per distinguerle dalle professioni sanitarie principali (medico chirurgo, veterinario, farmacista e, dal 1985, l'odontoiatra).

Con il D.Lgs. 502/1992 e s.m.i. si avvia il processo di “professionalizzazione” delle Professioni sanitarie: demandando al Ministro della sanità l'individuazione (attraverso specifici decreti) delle figure professionali da formare e la definizione dei relativi profili (Art. 6, D.Lgs. n. 502/1992) e stabilendo che la loro formazione abilitante avvenga in sede universitaria, tramite corsi per l'espletamento dei quali, regioni e università attivano appositi protocolli di intesa. Per cui negli anni '90 vengono istituiti i Profili professionali, che verranno

ad avere un senso compiuto con la Legge 26 febbraio 1999, n. 42 “Disposizioni in materia di professioni sanitarie” perché con l'abrogazione del termine “ausiliaria” e del “mansionario” le Professioni Sanitarie hanno vista riconosciuta la propria autonomia professionale; non sono più «ancillari» alla professione medica ma una normale “professione intellettuale” con propria autonomia ed indipendenza, correlate dalla “responsabilità”.

A fissare gli ultimi tasselli al percorso di riordino delle professioni sanitarie è la L. 251/2000 “Disciplina delle professioni sanitarie infermieristiche, tecniche, della riabilitazione, della prevenzione nonché della professione ostetrica” che istituisce la figura dell'Infermiere dirigente. Tale figura è estesa a tutte le professioni sanitarie.

Con il D.M. 29 marzo 2001 vengono definite tutte le ventidue Professioni Sanitarie distinte in quattro categorie: *Professioni sanitarie infermieristiche e Professione sanitaria ostetrica* (Infermiere – Ostetrica/o – Infermiere pediatrico), *Professioni sanitarie riabilitative* (Podologo – Fisioterapista – Logopedista – Ortottista Assistente di Oftalmologia – Terapista della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva, Tecnico riabilitazione psichiatrica – Terapista occupazionale, Professioni tecnico-sanitarie – Tecnico Audio-

metrista - Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico - Tecnico Sanitario di Radiologia Medica - Tecnico di Neurofisiopatologia (Area Tecnico-assistenziale: Tecnico Ortopedico - Tecnico Audioprotesista - Tecnico della Fisiopatologia Cardiocircolatoria e Perfusione Cardiovascolare - Igienista Dentale - Dietista), *Professioni tecniche della prevenzione* (. . .).

Negli anni '90 cambia anche la formazione delle Professioni sanitarie; nel 1992 ci sono i primi diplomi universitari e nel 2001, in conformità con la normativa europea, arriva la laurea triennale e la laurea specialistica. Il DM 270/2004 (Riforma universitaria) stabilisce i master di I° e II° livello, la laurea magistrale ed il Dottorato di ricerca. La formazione post-base apre infinite possibilità di sviluppo per tutte le professioni che potranno seguire un percorso gestionale (management) oppure specialistico. Di questi ultimi ne ricordiamo solo alcuni dell'Area Infermieristica: Infermiere dell'area critica, di famiglia, delle stomie, delle cure palliative, pediatrico, ecc. Per tutte vi è anche la possibilità della Laurea Magistrale che può aprire le porte della docenza universitaria e della dirigenza delle Professioni Sanitarie.

L'evoluzione delle professioni sanitarie non ha determinato un arroccamento ed autoreferenzialità professionale, come ci si sarebbe potuto aspettare, ma ha favorito l'integrazione delle competenze messe a disposizione dell'utenza. Il lavoro in équipe multiprofessionale è diventata una modalità di lavoro collettivo, caratterizzato dall'interazione di vari interventi tecnici delle diverse figure professionali attraverso la comunicazione verbale e scritta.

Nell'équipe sono mantenuti i rapporti gerarchici, l'autonomia e l'indipendenza tecnica, pur nella flessibilità della suddivisione del lavoro. L'integrazione tra le varie figure professionali avviene mantenendo una comunicazione rispettosa del proprio e dell'altrui ruolo. (Mateus Rotta 2013)

Lavorare in équipe non significa annullare la specificità dei compiti, essendo le differenze tecniche contributo fondamentale alla qualità del servizio da offrire, ma ogni figura professionale, pur integrandosi con le altre, mantiene un ruolo centrale e pari dignità, per potenziare l'intervento mirato al raggiungimento degli obiettivi prefissati. Il modello di riferimento non è più l'autoreferenzialità ma la *Patient centered care*.

Infine, l'autonomia professionale portata con la L. 42/99, ha aperto nuove opportunità per l'inserimento nel mondo del lavoro. La libera professione è diventata per tutte le professioni una possibile nuova risposta alle necessità emergenti, attingendo al suo bagaglio cognitivo, esperienziale e valoriale e alle diverse modalità di espressione ed esercizio professionale. In questo quadro, l'esercizio libero professionale può essere inteso come un'opportunità e una sfida per aumentare la compliance dell'offerta sanitaria pubblica. I liberi professionisti, infatti, possono correlarsi alle strutture del Ssn per arricchire l'offerta sanitaria e per dare risposta alle richieste di interventi integrativi e/o aggiuntivi provenienti dalla collettività³. Sempre più strutture pubbliche e private si rivolgono ai "freelancers" per le loro specifiche e specialistiche esigenze. Va ricordato inoltre tutto il mondo della cooperazione, degli studi associati in-

fermieristici e medici e quanto previsto dal decreto ministeriale del 16/12/2010 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale di ieri, 19 aprile 2011, sull'Erogazione da parte delle farmacie di specifiche prestazioni professionali (Infermieri e Fisioterapisti). Tale provvedimento apre agli infermieri e fisioterapisti nuovi spazi di intervento, che andranno sperimentati interpretando la volontà del legislatore, che intende così offrire al cittadino nuovi servizi e più appropriate risposte assistenziali sul territorio. Infermieri e fisioterapisti erogheranno quindi le prestazioni che rientrano nel loro profilo professionale in farmacia e a domicilio, su prescrizione del medico di medicina generale o del pediatra di libera scelta, «oltre che di medici chirurghi appartenenti ad altre discipline, che ritengano di avvalersi utilmente dei servizi erogabili dalle farmacie»⁴.

Negli anni la formazione e la legislazione sono state sempre in grado di dare risposte appropriate e professionali alla domanda di nuovi modi di erogare assistenza e dei bisogni dei cittadini. Le Professioni sanitarie hanno sempre risposto garantendo un'assistenza sempre più integrata e personalizzata. Nuove esigenze si stanno evidenziando e nuove Professioni potrebbero nascere.

Note

1. http://www.lettera43.it/stili-vita/gui-de/medico-e-paramedico-che-differenza-esiste_14769.htm
2. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=808&area=professioni-sanitarie&menu=vuoto
3. <http://www.ipasvi.it/norme-e-codici/vademecum-della-libera-professione-infermieristica.htm>
4. <http://www.ipasvi.it/attualita/I-infermiere-in-farmacia-in-gazzetta-il-decreto-id14.htm>

LA “SAGGIA” FOLLIA DI DON CHISCIOTTE DELLA MANCIA

Alberto Pellegrino
Sociologo

Il capolavoro di Miguel Cervantes è stato capace di perforare il tempo e di giungere fino a noi conservando intatta tutta la forza della sua “scandalosa” Utopia fondata su ideali che appaiono ancora attuali in questo nostro tempo segnato da un perbenismo ipocrita e conservatore, da un materialismo che ha ridotto l'esistenza un deserto privo della forza fertilizzante dell'ideologia. La riscoperta dello spirito donchisciottesco potrebbe invece favorire il risveglio dell'Utopia intesa come energia di cambiamento, come capacità di fare progetti esistenziali per il futuro degli individui e delle comunità. Il filosofo Miguel de Unamuno invita a *donchioscittizzarsi* per accogliere in noi l'intima saggezza della follia che insegna a non sfuggire il reale, ma a scavarne la dura crosta per scandagliare le profondità dell'io e riaccendere la fiamma dell'immaginazione. “La vita è sogno” dice Calderon de la Barca, allora il sogno di Don Chisciotte è quello di riscoprire il fuoco che è dentro di noi come alternativa alla forsennata fame di evasione che segna il nostro tempo distratto, pauroso e superficiale. Don Chisciotte non si rassegna al mondo e alla scienza, alla logica e alla morale corrente e continua nella sua missione “di gridare, gridare nel deserto”. Ancora Unamuno dice che Don Chisciotte è “l'angelo custo-

de delle nostre utopie, infantile sognatore spirituale, questo antieroe che rifiuta la *maturità* del *realismo* è necessario al nostro essere, al nostro risvegliarci, come ogni cosa gratuita e inutile, come l'Arte e la Letteratura, che non servono a nulla, e della quali perciò non possiamo fare a meno”.

Il *Don Chisciotte della Mancia* è l'opera che apre la strada al romanzo moderno e, al pari dell'*Orlando furioso*, ha per protagonista un folle che, appassionato lettore di romanzi cavallereschi, finisce per smarrire il rapporto con la realtà e decide di diventare un cavaliere errante per combattere contro le ingiustizie, le prepotenze e i soprusi del mondo. Queste straordinarie avventure cavalleresche avvengono soltanto nella sua mente, perché egli scambia delle contadine e delle prostitute per bellissime nobildonne, delle povere osterie per meravigliosi castelli, dei mulini a vento per terribili giganti, degli innocui greggi per agguerriti eserciti nemici, dei galeotti in catene per uomini perseguitati dalla giustizia, ricevendo in cambio dei suoi generosi interventi solo sberleffi e bastonature. L'autore, ponendosi sulla strada tracciata da Erasmo da Rotterdam, mostra di considerare la follia come un'attitudine a guardare il mondo con uno sguardo alternativo: mentre



Figura 1. Miguel de Cervantes

la società rinchiude i “pazzi” nei manicomi, la “follia” di Don Chisciotte diventa la depositaria di una ricchezza creativa e narrativa estremamente complessa, che sfugge a ogni classificazione realistica e che colloca questo personaggio su un piano così elevato da riconoscere la nobiltà delle sue idee.

ARIOSTO E CERVANTES

Una certa critica del passato ha posto sullo stesso piano Ariosto e Cervantes, sostenendo che hanno contribuito alla dissoluzione di quel mondo cavalleresco che era stato alla base della società medioevale e che era stato mitizzato come una nuova “epoca d'oro”. Questa tesi è parzialmente vera, in quanto questi due autori hanno osservato il mondo e i loro personaggi con lo stesso ironico sguardo senza tuttavia dissimulare alcuni aspetti tragici delle vicende umane. Diversi sono stati, tuttavia, i loro percorsi di vita e il contesto storico in cui le loro opere sono maturate.

Ariosto è stato un intellettuale amante degli agi, che è vissuto all'ombra della corte ferrarese, che ha smantellato i miti della cavalleria senza rinnegare i suoi valori, che ha celebrato i fasti della civiltà signorile rinascimentale con drammatica consapevolezza, anche se avverte che

per quello splendido mondo si sta preparando una svolta epocale e la follia monomaniacale di Orlando può essere letta come un segnale di una crisi di una società che sta per essere travolta da gravi sconvolgimenti politici e militari. Cervantes conduce una vita avventurosa ed errabonda, è costretto a fuggire dalla Spagna per tentato omicidio, si arruola come archibugiere nella marina spagnola e partecipa alla battaglia di Lepanto, continua la carriera militare, viene quindi arrestato e comincia a scrivere in carcere il suo capolavoro. Ariosto colloca i suoi personaggi in un mondo di pura fantasia popolato da cavalieri, sovrani, maghi, donne-guerriero, maghe e palazzi incantati, creature fantastiche e mondi extraterrestri; i suoi personaggi sono in preda a frenetici movimenti per inseguire un sogno personale di gloria, d'avventura o d'amore, ma rimangono sempre estranei alla realtà contingente, per cui persino la guerra tra cristiani e musulmani rimane sullo sfondo per fare da cornice alle invenzioni di cui si compiace la raffinata vena poetica dell'autore.

La Spagna di Cervantes, già presente nei romanzi picareschi, è la campagna assolata e polverosa della Mancia, dove il Cavaliere errante s'imbatte in osti e prostitute, mulattieri e pastori, briganti e galeotti, personaggi di una condizione sociale che oggi definiremmo "proletariato", mentre il protagonista non è un "picaro", ma un Hidalgo appartenente a quella media nobiltà che gode di piccoli privilegi sconosciuti alla stragrande maggioranza dei sudditi. La Spagna del primo Seicento (la prima parte del romanzo è stata pubblicata nel 1605) non è più quella del *siglo de oro*, ma attraversa una grave crisi, perché la grande nobiltà si mostra inadeguata per gestire sia l'immenso impero fondato dagli avi, sia le trasformazioni imposte dal tramonto dei valori e degli ideali del passato. Del resto la Spagna del Seicento è parte integrante di quel-

la Europa segnata da un diffuso materialismo, dal predominio di un capitalismo rampante, dall'affermazione dei nuovi Stati assoluti avversi a ogni forma d'idealismo e di liberalità.

Cervantes aveva probabilmente l'intensione di scrivere un romanzo che mettesse alla berlina la moda dei romanzi cavallereschi e che assicurasse ai lettori una buona dose di divertimento. Nelle sue mani *Don Chisciotte* diventa invece una delle opere più importanti della letteratura di tutti i tempi per la varietà delle vicende, la complessa psicologia dei personaggi, la profondità dei temi trattati. Ariosto non affronta mai direttamente la realtà, ma la rappresenta attraverso personaggi e avventure in paesi lontani e immaginari (fino ad arrivare sulla luna), mentre Cervantes rimane decisamente attaccato alla realtà popolare di una Spagna in crisi economica e sociale, per cui nel romanzo dramma e commedia sono a stretto contatto e costituiscono i pilastri sui quali si regge l'intera opera. Nasce così la leggenda di un Don Chisciotte anacronistico cavaliere errante, che compie le sue gesta spinto da una nobile follia arricchita da una grande saggezza, motivato dalla volontà di riportare la giustizia in un tessuto sociale fatto di povertà, violenza e soprusi. L'hidalgo perde la ragione e la rispettabilità per compiere delle imprese che ritiene nobili e degne, perché nella sua mente s'intrecciano azione e riflessione, passato e presente, fantastiche illusioni e drammatiche realtà. Al suo fianco opera un popolano animato da buon senso che cerca di riportare il padrone con i piedi per terra, ma che finisce con l'accettare il suo mondo fantastico, deciso a seguirlo nel suo errabondo percorso verso la gloria.

AMLETO E DON CHISCIOTTE

Per una felice coincidenza nascono a distanza di pochi anni *Amleto* (1600/1601) e *Don*

Chisciotte della Mancia (1605), due capolavori che segnano l'avvento dei tempi nuovi e che, con la loro carica di follia, sono il riflesso di un'umanità problematica e sperimentale. Per Amleto la follia diventa uno strumento per smascherare la corruzione e l'immoralità della corte di Danimarca, per cui si finge pazzo per prendere in trappola e catturare quella realtà, per compiere, lui che è un pensatore e un poeta, quelle azioni politiche e morali che il destino gli impone.

Per Don Chisciotte la follia è il mezzo per rifiutare la volgarità e il materialismo del reale circostante in nome dell'idealismo e della libertà in una lotta continua e mai destinata alla vittoria. Per questo egli è considerato il protagonista del primo romanzo moderno, in quanto segna il passaggio dall'eroe guerriero della tradizione epica all'uomo moderno problematico e tormentato dal dubbio. Con lui è spazzata via un'intera generazione di eroici cavalieri controllati da dei, da semidei e dallo stesso Dio cristiano, perché la circumnavigazione della Terra, la scoperta di nuovi continenti e la smisurata dilatazione dell'universo hanno fatto perdere la centralità della nostra piccola terra e dell'intero sistema solare e stanno facendo nascere un Nuovo Mondo, nel quale l'uomo non è più considerato il centro del Macrocosmo umanistico. Questa rivoluzione è già in atto agli inizi del Seicento e non può essere fermata nonostante le resistenze politiche, sociali e religiose, per cui Amleto e Don Chisciotte rappresentano gli archetipi fondamentali dell'individualismo moderno, segnando il traumatico passaggio da un mondo "univoco" a un mondo "plurivoco" e centrifugo. Al pari della follia di Amleto, la follia di Don Chisciotte ha del metodo come si desume dal capitolo XXI della prima parte, quando il Cavaliere rivela a Sancho di conoscere almeno in parte la verità: Dulcinea non è la principessa del Toboso, ma è solo la giovane

contadina Aldonza Lorenzo di cui il cavaliere è innamorato e che è per lui “la signora dell’universo intero”. Di fronte all’ilarità dello scudiero, Don Chisciotte fa una delle più commoventi dichiarazioni d’amore: egli sa chi è e che cosa è Dulcinea, dichiara che il suo amore per una giovane contadina vale più di quello per ogni altra nobile principessa della terra. Egli è consapevole di avere trasformato con la potenza della follia immaginativa la povera Aldonza in una nobile dama, perché egli sa che solo la follia riesce a sprigionare le energie morali necessarie per conferire nobiltà a chi si ama e si crede degno del proprio amore.

LA NATURA DELLA FOLLIA DI DON CHISCOTTE

Il romanzo di Cervantes incarna le contraddizioni e gli smarrimenti della nuova società barocca, nella quale s’indeboliscono i confini tra il reale e il fantastico, proprio perché la realtà appare sempre più ambigua, incerta e sfuggente. Per questo è molto sentita la parabola della follia che, con i suoi particolari percorsi della mente, porta l’individuo a smarrirsi nei labirinti della coscienza e della conoscenza del mondo. Don Chisciotte è un pazzo tranquillo e meditabondo che dice spesso delle cose assennate, per cui la sua follia diventa la cartina al tornasole della follia altrui, un invito alla riflessione, tanto che la gente comune reagisce con la violenza, la grettezza dei sentimenti e un beffardo cinismo alle sue “imprese cavalleresche” e alle sue “pillole di saggezza”, nell’incapacità di comprendere il valore del viaggio che spinge l’uomo ad andare alla scoperta di se stesso e alla ricerca di una risposta alla propria ansia d’assoluto, seguendo quei percorsi alternativi dettati dall’istinto, dalla fantasia, dal sogno. Il Don Chisciotte in lotta contro l’ignoto e contro i mulini a vento, fino a perdersi nei meandri della mente, diventa la metafo-

ra universale dell’uomo che va alla ricerca della propria identità perduta, che non si riconosce più nella realtà circostante, che vuole ribellarsi appellandosi a quelle anacronistiche virtù che continuano a essere scandalosamente presenti nel presente. La sua fede in quei valori che non hanno più un fondamento reale lo fanno apparire un pazzo, anche se le sue azioni non hanno i caratteri della pazzia patologica, ma quelli della follia creativa e morale del tempo di Erasmo da Rotterdam, una follia capace di coinvolgere persino il buon Sancho Panza, che non tradirà mai il patto di fedeltà verso il suo padrone e finirà per accettare la scommessa di vivere l’avventura del viaggio e della scoperta fino a mettere in discussione la sua stessa esistenza.

Nella seconda parte del romanzo pubblicata nel 1615, come osserva acutamente Cesare Segre, è un altro Cervantes che rappresenta un diverso Don Chisciotte, cioè un uomo che guarda alle aspirazioni e alle sconfitte del proprio tempo con l’occhio disilluso e ironico di chi quelle sconfitte le ha subite sulla propria pelle. L’eroe dell’ideale cavalleresco diventa prigioniero di un mondo che si mette a giocare con lui per compiacere la sua follia, ma in realtà per ingannarlo e beffarlo (capitoli XXXIV-XXXV). Una duchessa e un duca lo conducono nel proprio castello e organizzano delle burle feroci ai suoi danni e del povero Sancho,

nominato governatore dell’immaginaria *Isola di Baratteria*, senza che per questi poveri eroi non ci sia una possibilità di vittoria: “Se nella prima parte Don Chisciotte s’ingannava, nella seconda parte viene ingannato e la parabola della pazzia trasformata segue l’arco narrativo costituito dallo sviluppo fra prima e seconda parte...Il mondo che ora Don Chisciotte attraversa è molto più ricco e variegato di quanto lo stesso Don Chisciotte immaginasse, ma è anche tale da produrre una serie crescente

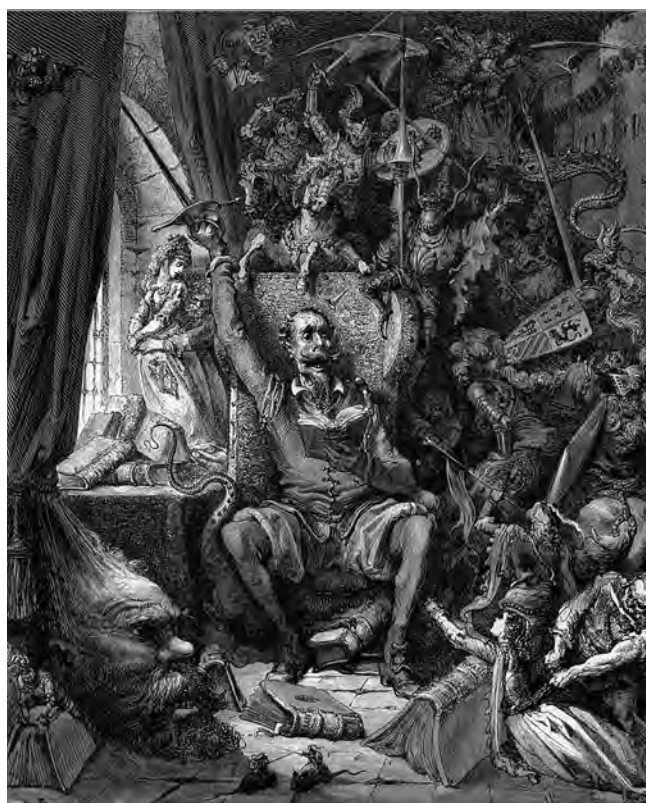


Figura 2. Don Chisciotte della Mancia nel suo studio circondato dai suoi fantasmi

di scacchi...Don Chisciotte è diventato un personaggio tragico, e prima di dichiararsi rinsavito e pentito, e dunque vinto, sul letto di morte, esclama, come un mistico *io sono nato per vivere morendo*” (Cesare Segre).

In un mondo che ha perduto la sua univocità e dove ogni azione acquista duplicità, instabilità e conflittualità, Don Chisciotte non presenta mai un modello di comportamento, non avanza mai giudizi sui poveri ma solo

sui potenti. Il “Cavaliere dalla triste figura”, attraverso la sua potente e folle personalità, continua a proporre un’Utopia fondata sulla fusione dei valori del passato con i valori che siamo capaci di creare nel tempo presente: la passione per il rischio personale, l’integrità morale, la ricerca e la difesa della giustizia. Si tratta dei valori fondanti della nostra democrazia occidentale: se vogliamo continuare a difenderla dobbiamo custodire la parte migliore del passato, farlo proprio, ripensarlo e metterlo in scena in proiezione futura, con-

valori, tra la realtà presente e la tradizione culturale del passato. L’instancabile Don Chisciotte continua a ripeterci che, a costo di uscire di senno, non dobbiamo rinnegare un passato che ci ha lasciato in eredità un immenso e straordinario patrimonio culturale: attraverso un amore, tanto grande da apparire follia, è ancora possibile che la grandezza passata ci possa aiutare per dare un significato e un valore al nostro presente e al nostro futuro.

Turgenev, nell’ormai lontano 1861, ha sostenuto che Don Chisciotte non è mai scomparso,

dalla devozione per l’ideale per il quale è pronto a sopportare tutte le possibili privazioni e a sacrificare la propria vita...per far regnare la verità e la giustizia sulla terra”.

Dopo quattrocento anni Don Chisciotte è ancora vivo e lotta insieme con noi contro politici incapaci o corrotti, giornalisti venduti, finanziari e padroni del vapore, inventori di mode e sacerdoti del consumismo. E’ ancora pronto a battersi, in nome di una giusta causa, contro la prepotenza del potere, le manipolazioni dei mass media, ben



Figura 3. Don Chisciotte e il suo scudiero Sancho Panza



Figura 4. Don Chisciotte lotta contro i mulini a vento

sapevoli che il prezzo da pagare di persona è una certa dose di follia (secondo i parametri di giudizio correnti nel mondo reale), pronti a essere considerati degli estranei rispetto al tempo presente fino a essere vilipesi e sconfitti. Da questo romanzo, sul quale da quattrocento anni i lettori e gli studiosi di tutto il mondo non hanno mai smesso di riflettere, emerge una incontrovertibile verità: la possibilità di un incontro tra fatti reali e

perché tutti noi portiamo dentro dei principi morali e degli ideali che servono per valutare ciò che è vero, bello, buono: “Che cosa rappresenta Don Chisciotte? La fede prima di tutto: la fede nella verità che si trova al di fuori dell’individuo, che non si concede a lui facilmente; quella verità che esige devozione e sacrificio e che si può acquisire solo con la perseveranza della sottomissione e con la forza del sacrificio. Don Chisciotte è tutto permeato

consapevole che si tratta di battaglie perdute in partenza. Su questa posizione si è posto un moderno e coltissimo trovatore come Francesco Guccini che ha dedicato al Cavaliere della Mancia una ballata-dialogo (*Stagioni*, 2000), perché non vuole essere un “vigliacco ozioso”, ma vuole ritornare a battersi contro i prepotenti: “Nel mondo di oggi più di ieri domina l’ingiustizia/ma di eroici cavalieri non abbiamo più notizia;/proprio per questo,



Figura 5. Don Chisciotte ancora una volta sconfitto

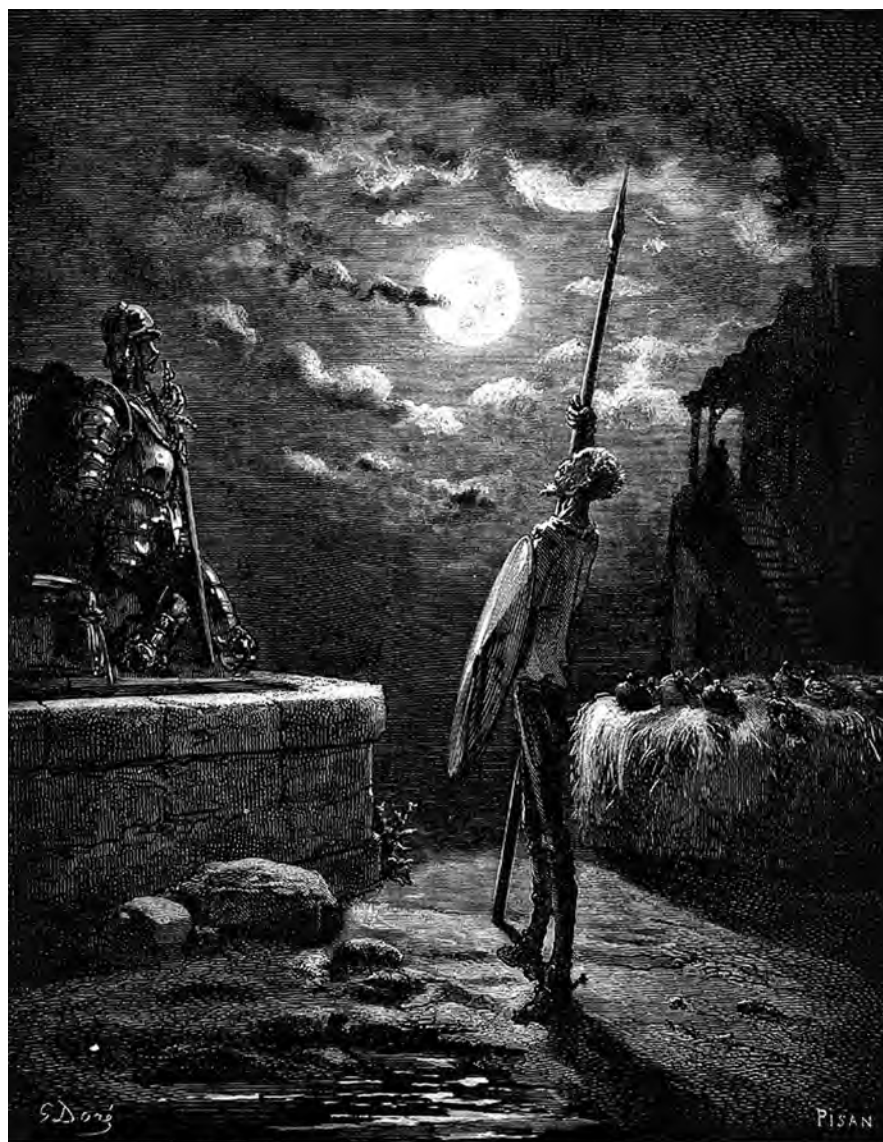


Figura 6. Don Chisciotte rende omaggio alla luna

Sancho, c'è bisogno soprattutto di uno slancio generoso, fosse anche un sogno matto". Allora lo scudiero replica con il suo scettico realismo: "In un mondo dove il male è di casa e ha vinto sempre, dove regna il Capitale oggi più spietatamente, riuscirà con questo brocco e questo inutile scudiero/al Potere a dare scacco e salvare il mondo intero?".

Ma Guccini-Don Chisciotte risponde: "Mi vuoi dire, caro Sancho, che dovrei tirarmi indietro/perché il Male e il Potere hanno un aspetto tetro?/Dovrei anche rinunciare a un po' di dignità,/farmi umile e accettare che sia questa la realtà?/Il Potere è l'immondizia della storia degli umani/e anche se siamo soltanto due romantici rottami/sputeremo il cuore in faccia all'ingiustizia giorno e notte:/siamo i grandi della Mancia, Sancho Panza e Don Chisciotte".

Riferimenti

Per leggere il romanzo
Miguel Cervantes, *Don Chisciotte della Mancia*, traduzione di Angelo Valastro Canale, Milano, Bompiani, "I classici della letteratura europea", 2013

Bibliografia essenziale

1. Ivan Turgenev: *Amleto e Don Chisciotte*. A cura di M. A. Curletto, Genova, Il Nuovo Melangolo, 2004,
2. Carlos Fuentes, *L'ingegnoso Don Chisciotte*. Cervantes, o la critica della lettura, Roma Donzelli, 2005
3. Carlo Montaleone, *Don Chisciotte o la logica della follia*, Bollati Boringhieri, 2005
4. Martín de Riquer, *Don Chisciotte e Cervantes*, Torino, Einaudi, 2005
5. Miguel de Unamuno, *Vita di don Chisciotte e Sancho Panza* (1903), Milano, Bruno Mondadori Editore, 2005
6. Piero Citati, *Il Don Chisciotte*, Milano, Mondadori, 2013
7. Cesare Segre, *Vita dell'eterno Don Chisciotte sognatore e sempre ingannato*, in *Corriere della Sera*, 1° marzo 2013

Film consigliati

George Wilhelm Pabst, *Don Chisciotte*, Francia-Germania, 1933
Grigorji Kozincev, *Don Chisciotte*, Urss, 1957
Arthur Hiller, *L'uomo della Mancia*, Usa, 1972

Le immagini sono tratte dai due volumi *Don Chisciotte della Mancia* di Miguel Cervantes, illustrazioni di Gustavo Doré, Torino, Einaudi, 2005

NEONATI E BAMBINI NEI LIBRI DI MEDICINA E NELLE STAMPE DELLA BIBLIOTECA CIVICA DI FERMO

Stefania Fortuna

Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche

“

“Il bambino è padre dell’umanità e della civilizzazione, è il nostro maestro, anche nei riguardi della sua educazione”.

Maria Montessori

”

Tradizionalmente le donne, di qualsiasi ceto sociale, si sono sempre occupate in casa dei figli oltre che degli anziani, dalla nascita e per tutto il periodo dell’infanzia, da sole o con l’aiuto di altre figure femminili della famiglia o di servizio. Dopo il parto, le madri non solo allattano i neonati o li fanno allattare dalle balie, seguono lo svezzamento e preparano il cibo via via più appropriato, ma accudiscono i bambini in vario modo, lavandoli, vestendoli, sostenendoli nei primi movimenti e passi, sovrintendendo ai loro giochi, educandoli e curandoli quando sono malati.

Tutti questi gesti, ripetuti nel tempo in ambienti diversi e con stili diversi, ma sempre accompagnati da grande empatia tra gli attori, hanno avuto una ricca

tradizione iconografica, di cui la Biblioteca Civica *Romolo Spezioli* di Fermo conserva splendidi esempi nella sua collezione di stampe e disegni (cfr. le immagini 1-3).

Per secoli le esperienze e le conoscenze di puericultura e di pediatria si sono tramandate nell’ambito femminile da madre in figlia, e nei momenti difficili, come il parto e la malattia della donna o dei bambini, più che al medico si è fatto ricorso all’ostetrica che, nel corso del tempo, ha avuto istruzione e ruolo sociale diversi. Difficile dire quanto le pratiche femminili del passato siano state influenzate dai testi di medicina scritti da uomini, dal momento che le donne, in genere, non hanno avuto accesso né alla scrittura né alla lettura fino al Settecento e oltre. In ogni caso, ginecologia, ostetricia, puericultura e pediatria si sono a lungo intrecciate in una storia comune.

Si intende qui ricostruire alcuni aspetti della pediatria e della puericultura, dal mondo antico al Settecento, attraverso una selezione di libri medici conservati nella Biblioteca Civica *Romolo Spezioli* di Fermo, in mostra insieme con alcune stampe sullo stesso argomento dal 12 dicembre 2016 al 28 gennaio 2017, presso il gabinetto delle stampe e dei disegni di questa Biblioteca.

1. MONDO ANTICO GRECO-ROMANO

Dal mondo antico non ci sono giunti trattati di puericultura e di pediatria in senso proprio, ma numerosi riferimenti a queste discipline sono contenute nelle due collezioni più imponenti di medicina greca, Ippocrate e Galeno, di cui la Biblioteca di Fermo conserva preziose edizioni latine del Cinquecento. Nei testi ippocratici, scritti principalmente tra il 420 e il 350 a.C., si tratta dei neonati e dei bambini: specificità della loro costituzione, propensione a certe malattie, mortalità nel caso di altre, dieta appropriata in diversi momenti e terapie. Gli *Aforismi*, l’opera che ha avuto maggiore fortuna della *Collezione ippocratica* e che è una sorta di sintesi della medicina nel suo complesso, contengono indicazioni dietetiche per i bambini in I 13-16, ed elencano le malattie più comuni dalla prima infanzia fino all’adolescenza in III 24-28.

All’epilessia, ritenuta una malattia diffusa tra i bambini e perciò chiamata anche “male infantile”, è dedicata la *Malattia sacra*, un testo ippocratico di grande interesse e modernità, almeno per la polemica contro la magia e per la teoria che attribuisce al cervello le funzioni mentali che gli sono proprie, ma

che nel mondo antico erano in genere assegnate al cuore.

Quanto alla *Natura del bambino*, è un trattato ippocratico che riguarda la formazione del feto, dal concepimento allo sviluppo progressivo delle sue parti, più rapido nel maschio rispetto alla femmina, che per secoli è considerata biologicamente inferiore.

Galeno (129-216 d.C.), il più famoso medico greco insieme con Ippocrate, vissuto a Roma ai tempi di Marco Aurelio e dei successori, nella sua opera sulla *Salute* si occupa del regime di vita dei neonati e dei bambini, dall'infanzia fino all'adolescenza, esaminando vari aspetti: igiene, esercizi, allattamento, dieta, bagni e massaggi (I 7-11). Ma è sulla clinica che Galeno costruisce la sua fama, e in varie opere racconta dei numerosi casi che è riuscito a risolvere attraverso diagnosi sorprendenti e terapie efficaci. Tra i suoi pazienti ci sono molti bambini, ma mai bambine, con cui ha un rapporto mediato dal padre, mentre le madri sono assenti o silenti. Di due soli bambini, tra i sette e gli otto anni, si conoscono i nomi e sono entrambi figli di genitori particolarmente illustri: Cirillo, figlio di Flavio Boeto, console e poi governatore della Siria e Palestina, per il quale Galeno compone i *Procedimenti anatomici*; Commodo, figlio dell'imperatore Marco Aurelio e suo successore. La loro storia è contenuta nell'opera sulla *Prognosi*: Galeno cura Cirillo per una febbre che gli sarebbe stata causata dal cibo che mangiava di nascosto, nonostante la stretta sorveglianza della madre; Commodo per un'infezione alla gola, forse una lieve tonsillite che è passata in due giorni. Per un bambino che sarebbe affetto da epilessia, Galeno scrive un'opera specifica sotto forma di lettera al padre Ceciliano. Sulla base di casi precedenti che si sarebbero felicemente risolti, Galeno suggerisce una terapia a base di scilla o cipolla marina, un diu-

retico e purgante che lo avrebbe liberato dall'umore flemmatico che era ritenuto causa della malattia. I successi di Galeno debbono aver riguardato sindromi epilettiche, di carattere transitorio, piuttosto che casi di epilessia, che è malattia cronica: le une non si distinguono dall'altra nel mondo antico, perché i sintomi definiscono la malattia. Non è invece di Galeno il breve scritto sulle *Malattie dei bambini*, trasmesso in manoscritti latini sotto il nome di Galeno e pubblicato da Sudhoff nel 1915, che prende avvio dalle malattie elencate nei passi citati di *Aforismi* III.

Un trattato di pediatria è stato scritto da Rufo d'Efeso, un medico greco vissuto al tempo di Traiano tra il I e il II sec. d.C., ma quest'opera è andata perduta ed è stata ricostruita solo in parte da Peter Pormann sulla base di fonti arabe. La trattazione più sistematica di puericultura e di pediatria che ci sia giunta dal mondo antico si deve quindi a Sorano d'Efeso, il medico greco che è l'esponente più illustre del metodismo, contemporaneo oltre che conterraneo di Rufo, vissuto ad Alessandria e a Roma. Nella sua opera dedicata alle *Malattie delle donne*, in quattro libri, Sorano parla nel I libro dell'ostetricia, dell'anatomia e fisiologia dell'utero, della gravidanza, della formazione e dello sviluppo del feto, dell'aborto e della contraccezione; nel II libro si occupa invece del parto e dei vari aspetti della cura del neonato: taglio del cordone ombelicale, allattamento, dieta della madre o della nutrice, igiene, massaggi, fasciatura, vestizione, svezzamento, aiuto nei primi movimenti e passi, dentizione (capp. 7-22). Il libro si conclude con la trattazione delle malattie neonatali e della prima infanzia e dei loro rimedi: tonsillite, mughetto, esantemi, tosse, febbre, diarrea (II 23-28); mentre si rinvia alla patologia e terapia generali per le malattie dei bambini dopo i sette anni.

Le malattie che Sorano passa in rassegna non si presentano alla nascita, ma riguardano i neonati che hanno superato il severo esame dell'ostetrica che deve stabilire chi è destinato ad essere allevato e chi no. Già Platone (428-348 a.C.), parlando della madre di Socrate Fenarete nel *Teeteto*, aveva elencato tra i compiti dell'ostetrica quello di sopprimere il neonato quando pare opportuno (149 d). Sorano precisa tutti i casi in cui è opportuno sopprimere il neonato. Tra questi ci sono le malformazioni e le varie anomalie fisiche e comportamentali, insomma le malattie (II 6). L'infanticidio e l'abbandono, praticati anche nei confronti di neonati sani, ma indesiderati, sono gli strumenti più comuni con cui controllare le nascite nel mondo greco-romano. La nascita, infatti, non coincide con il diritto alla vita che è piuttosto concesso dagli adulti: le donne prima e il padre o gli uomini dopo.

L'infanzia non gode di tutele e diritti nel mondo antico, perché è ritenuta un'età che si caratterizza per imperfezioni e mancanze, innanzi tutto quella della parola e della ragione. Il neonato è colui che non parla (*infans* in latino che corrisponde al greco *nepios*) e non parlare significa anche non sapere. Il cristianesimo ribalta questa visione dell'infanzia, che nella sua fragilità e innocenza è considerata vicina a Dio. I *Vangeli* ci trasmettono parole straordinarie che Gesù pronuncia nei confronti dei bambini: "Lasciate che i bambini vengano a me e non glielo impedito, perché a chi è come loro appartiene il regno di Dio" (cf. *Vangelo* di Marco 10, 14). Tuttavia la condizione dei bambini non cambia e non migliora in modo significativo per secoli, neppure quando il cristianesimo diventa la religione dominante. La tutela e i diritti dei bambini sono conquiste recenti, del ventesimo secolo, ancora non abbastanza consolidate e condivise in tutti i Paesi del mondo.

2. TARDA ANTICHITÀ E MEDIOEVO

L'opera ginecologica di Sorano, riscoperta nell'originale soltanto nell'Ottocento, ha avuto una straordinaria fortuna sia nell'Oriente greco attraverso i compilatori bizantini – Oribasio (325-403), Aezio di Amida (V-VI sec. d.C.) e Paolo d'Egina (VII sec. d.C.), tutti disponibili nella Biblioteca di Fermo in edizioni latine del Cinquecento – sia tra i medici arabi che l'hanno conosciuta con Paolo d'Egina, sia in Occidente attraverso traduzioni e parafrasi latine. La più famosa è quella di Mustione, fatta intorno al VI sec. d.C. nel Nord d'Africa e indirizzata alle levatrici, che si segnala anche per le immagini ostetriche che ne illustrano il contenuto, con le diverse posizioni del feto nell'utero e le gravidanze multiple, conservate in manoscritti dal IX sec. e poi stampate con varianti fino al Settecento.

L'opera di ginecologia e di ostetricia più diffusa nel Medioevo e anche in seguito è la *Trotula*, una raccolta che si è formata alla fine del XII sec. in ambiente salernitano, sulla base di tre testi che in origine erano autonomi, ma tutti dell'inizio del XII sec., e riguardanti temi che in parte si sovrappongono e si integrano: *Malattie delle donne*, *Trattamenti per le donne* e *Cosmetica delle donne*. Tramandata in circa 15 versioni latine, la *Trotula* è conservata in 131 manoscritti e in 13 edizioni stampate dal 1544 al 1778 – esemplari di quelle del 1547 e del 1554 sono conservati nella Biblioteca di Fermo – oltre che in numerosi volgarizzamenti in italiano, francese, inglese, tedesco, olandese, ebraico ed irlandese.

Le *Malattie delle donne*, un'opera ben costruita e colta, certamente scritta da un uomo come la *Cosmetica delle donne*, dopo il parto e il regime della partoriente, tratta di quello del neonato: taglio del cordone

ombelicale, igiene ed allattamento (capp. 124-127). La fonte di questa sezione è rappresentata dal *Liber ad Almansorem* IV del medico arabo Rhazes (c. 865-925), in una versione latina precedente a quella più famosa di Gerardo da Cremona (1114-87). La puericultura ha invece un'estensione molto ridotta nei *Trattamenti per le donne*, un'opera di medicina empirica poco organica, forse scritta da allieve di Trota, una donna medico singolarmente colta vissuta a Salerno all'inizio del XII sec., autrice della *Practica*. Consiste infatti in poche indicazioni sul taglio del cordone ombelicale: bisogna annodarlo, tagliarlo e invocare Gesù morto in croce, con una preghiera che doveva essere recitata in ambiente femminile (cap. 217). Diversamente, nelle *Malattie delle donne*, si consiglia di tagliare il cordone ombelicale a tre dita dal ventre, "perché il membro maschile sarà più grande o più piccolo a seconda della ritenzione del cordone ombelicale" (cap. 124).

Quanto alle malattie dei neonati o dei bambini, la *Trotula* offre soltanto due brevi passi: nelle *Malattie delle donne* si parla delle pustole dopo la sezione dedicata al neonato (cap. 128); nei *Trattamenti per le donne* della tosse, all'interno della serie di malattie femminili (cap. 204).

3. DAL QUATTROCENTO AL SETTECENTO

Il primo trattato di puericultura e di pediatria ad essere stampato nel 1472 è *Malattie e rimedi dei bambini* di Paolo Bagellardo da Fiume (c. 1400-1492), professore di medicina a Padova, che non è conosciuto per altre opere. Ristampato nel 1487, nel 1505 e nel 1538, questo trattato ha avuto una traduzione in volgare pubblicata nel 1486. Consta di due libri: il primo riguarda il regime del neonato nel primo mese di vita, taglio del cordone ombelicale,

bagno, vestizione, fasciatura e allattamento; il secondo, diviso in 22 capitoli, è un'esposizione delle malattie dei bambini secondo l'ordine a *capite ad calcem*, tra le quali l'epilessia, l'insonnia, le pustole alle orecchie e alla bocca, la tosse, la difficoltà e l'incontinenza urinaria. Bagellardo mostra di attingere largamente alle fonti greche e arabe, arricchendole però con osservazioni personali. Sono ingenue quelle che esprime nel caso dell'epilessia, dove riporta che la radice di peonia al collo protegge dalle crisi, e aggiunge che questo si legge in molti autori ed è vero e provato (cap. 7). L'aveva affermato Galeno nel *Consiglio per un bambino epilettico* e non era stato poi mai messo in discussione.

Per quanto riguarda le malattie, la fonte principale di Bagellardo è la traduzione latina, probabilmente fatta da Gerardo da Cremona nel XII sec., dell'opera *Malattie dei bambini* che è attribuita al medico arabo Rhazes, ma che forse non gli appartiene. Perduta nell'originale arabo, quest'opera è conservata soltanto nella traduzione latina e in tre traduzioni ebraiche che dipendono da quella latina, pubblicate l'una da Michael McVaugh e le altre da Gerrit Bos nel 2015. Della traduzione latina, trasmessa in numerosi manoscritti a partire dal XIII sec., la Biblioteca di Fermo conserva due edizioni: un prezioso incunabulo stampato a Venezia nel 1497 e un'edizione stampata a Lione nel 1510.

Nel corso del Cinquecento sono stati pubblicati vari trattati di pediatria; alla Biblioteca di Fermo ci sono quelli di Leonello Vittori (1450-1520), di Sebastian Austrius (m. 1550), di Michelangelo Biondo (1497-1565) e di Girolamo Mercuriale (1530-1606), rispettivamente, nelle edizioni del 1546, del 1540, del 1539 e del 1583. Girolamo Mercuriale, professore di medicina a Padova, a Bologna e a Pisa, grande filologo, editore e traduttore di medici greci,

Ippocrate, Galeno e Alessandro di Tralles, e soprattutto clinico apprezzato da pazienti illustri come l'imperatore Massimiliano II o il cardinale Alessandro Farnese, è tra i medici che hanno avuto maggiore successo nel Cinquecento. Tra l'altro è considerato il padre delle specialità per aver scritto trattati che sarebbero diventati di riferimento nelle varie discipline mediche: ginecologia, puericultura, pediatria, ginnastica medica, dermatologia e tossicologia. Publica nel 1552, a ventidue anni, mentre è studente di medicina a Padova, un trattato di puericultura, il *Nomothelasmus seu ratio lactandi infantes*, sotto forma di lettera a Francesco Paolucci, un giurista di Forlì, suo parente, che aveva appena avuto un figlio. In seguito, nel 1583, pubblica le *Malattie dei bambini*, un trattato di pediatria più volte ristampato: diviso in tre libri, tratta delle malattie esterne nel I libro, delle malattie interne nel II libro e dei vermi intestinali nel III libro. L'opera ostenta una grande conoscenza dei testi medici classici, ma è anche ricca di osservazioni cliniche acute, come la distinzione tra morbillo e vaiolo, tanto da essere ritenuta di avvio alla moderna pediatria.

Intanto nel 1513 è pubblicato in tedesco da Eucharius Rösslin (c. 1470-1526) il primo manuale di ostetricia mai stampato, intitolato *Giardino delle rose*, presto tradotto in diverse lingue, compreso il latino nel 1532, e diffuso in tutta Europa. Dopo i capitoli iniziali sul parto e le soluzioni nel caso di parti difficili (capp. 1-9), seguono due capitoli di puericultura sul taglio del cordone ombelicale, sull'igiene del neonato (cap. 10) e sull'allattamento (cap. 11), mentre il capitolo finale, piuttosto lungo (cap. 12), tratta di oltre trenta malattie dei neonati e dei bambini con i relativi trattamenti, sulla base di

fonti greche e arabe, Ippocrate, Galeno, Mustione, Avicenna e Rhazes.

Le malattie dei neonati e dei bambini continuano ad avere ampio spazio in *La comare o ricoglitrice*, il trattato di ostetricia scritto in volgare e pubblicato a Venezia nel 1596, che ha avuto in seguito numerose edizioni, in tutto 23, di cui alcune anche in traduzioni diverse, e che è stato utilizzato fino all'inizio del Settecento. L'autore è Scipione Mercurio (1540/50-1615), un personaggio inquieto e stravagante che, dopo gli studi di medicina a Bologna e a Padova, è entrato in convento a Milano, ne è poi uscito per praticare la medicina in varie parti d'Italia e in Francia, e infine vi è rientrato a Venezia nel 1602, continuando però ad esercitare la professione con licenza papale. La cura e l'allattamento del neonato sono trattati alla fine del I libro, dopo il parto naturale; le malattie dei neonati e dei bambini, in parte le stesse già esposte da Rösslin, occupano invece 40 capitoli del III libro, dopo le malattie delle donne. Tra le fonti citate ci sono testi antichi, medievali e contemporanei, compresi Mustione, la *Trotula* e Mercuriale.

Manca invece la sezione sulle malattie dei neonati e dei bambini in *La comare levatrice istruita*, un fortunato trattato di ostetricia pubblicato da Sebastiano Melli a Venezia nel 1721, in quattro libri, ristampato più volte nel corso del Settecento. Costruito sul modello di quello di Mercurio Scipione, il trattato di Melli è ancora più ricco e ambizioso. A proposito del taglio del cordone ombelicale, per esempio, riporta la credenza di origine magica, già attestata nella *Trotula*, che mette in rapporto la lunghezza del moncone ombelicale con il pene, aggiungendo un parallelismo anche per la vagina che necessita di un moncone più corto perché rimanga più

stretta (II 227). Melli dedica un libro intero, il IV, agli interventi chirurgici che si richiedono in parti difficili o nel caso di feto morto. L'interesse per la chirurgia può forse spiegare perché Melli non si sia occupato di malattie infantili.

Comunque le malattie pediatriche, come le altre, ricevono nel tempo trattazioni sempre più specifiche che riguardano, prima, la loro manifestazione clinica e l'evidenza anatomica (cfr. l'immagine 4 con il frontespizio dell'opera di Francis Glisson sul rachitismo); poi, alla fine dell'Ottocento e nel Novecento, anche l'eziologia e la terapia o la prevenzione. Ma si segnala, in conclusione, la storia gloriosa del vaiolo, una malattia infettiva che per secoli ha causato grande mortalità soprattutto tra i bambini, dichiarata eradicata nel 1980, grazie alle massicce campagne di vaccinazione condotte secondo le procedure messe a punto da Edward Jenner (1749-1823) nel 1798. Già in precedenza, nel corso del Settecento, il vaiolo aveva conosciuto una forma di prevenzione attraverso la variolizzazione, che riprendeva pratiche tradizionali utilizzate in Oriente dalle madri e dalle donne, ancora una volta responsabili e tutrici della salute dei figli.

Tra i libri in mostra alla Biblioteca Civica Romolo Spezioli di Fermo dal 12 dicembre 2016 al 28 gennaio 2017: Ippocrate 1546, Galeno 1576, Celso 1493, Aezio Amideno 1549, Rhazes 1497, la *Trotula* 1547, Paolo Bagellardo 1487, Leonello Vittori 1546, Eucharius Rösslin 1532, Sebastian Austrius 1540, Michelangelo Biondo 1539, Scipione Mercurio 1601, Girolamo Mercuriale 1583, Adriaan van den Spiegel 1645, Francis Glisson 1671, Sebastiano Melli 1738, Domenico Cotugno 1775, Giovanni Targioni Tozzetti 1766, Samuel-Auguste Tissot 1766.



Figura 1



Figura 2



Figura 3

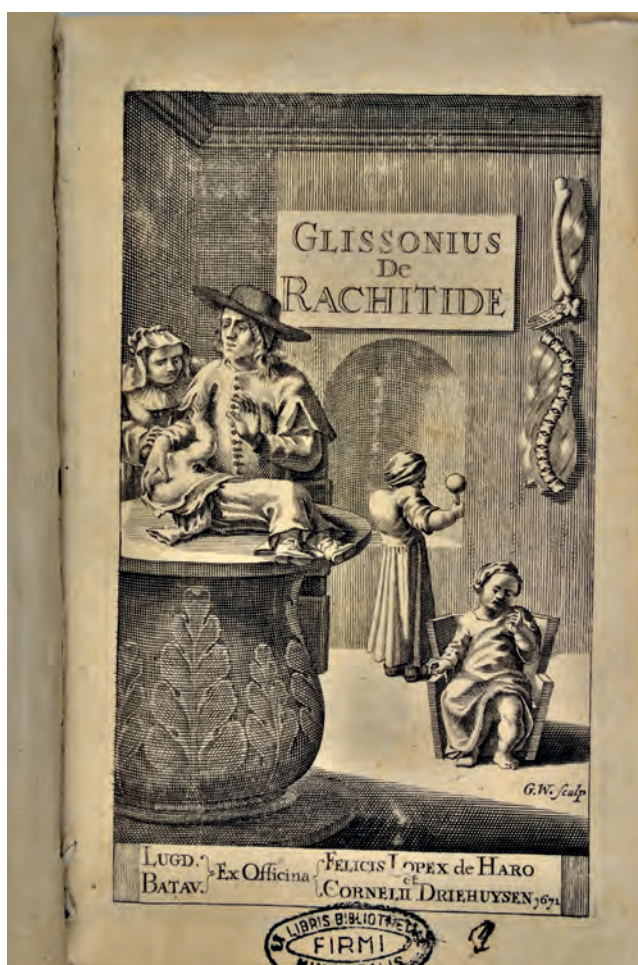


Figura 4

Figura 1. stampa 1595: Serwouter Pieter Van (Anversa 1586-Amsterdam 1657), bulino e acquaforte

Figura 2. stampa 1623: Sadeler Gilles (Aegidius) (Anversa 1570-Praga 1629), bulino

Figura 3. stampa 4212: Monogrammist francese T H (sec. XIX prima metà), litografia

Figura 4. Francis Glisson (1597-1677), De rachitide sive morbo puerile, Leida 1671

SOTTACQUA APPUNTI SOMMERSI

di Simona Luzzi

Insolito viaggio nell'universo del dolore. Un dolore che permea la vita di ogni essere umano ma che spesso non viene decifrato correttamente e non disinnescato, generando una voragine in cui viene inabissata ogni emozione positiva.

Un inno al "coraggio di avere paura". Un invito ad accettarsi senza indossare maschere inutili, convinti che dalla sofferenza si può uscire grazie alla sua condivisione.

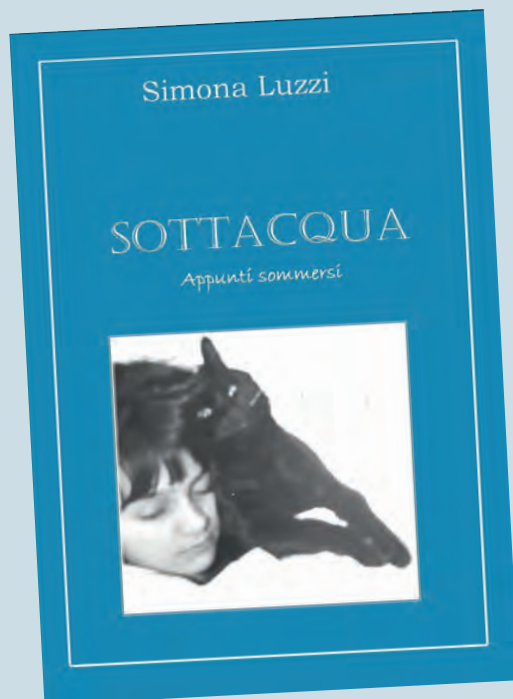
Un percorso che inizia da un vissuto che non si riesce a comunicare e comunque nessuno sembra in grado di ascoltare, ma che conduce alla guarigione "vera", quella dell'anima.

La storia assume un ritmo incalzante e coinvolgente in un susseguirsi armonioso di momenti lirici ed ironici.

Viaggia insieme alla protagonista una bambina misteriosa, che si rivelerà determinante nel conferire un nuovo senso agli eventi dolorosi della vita.

Così dalla storia personale giunge un messaggio universale sul valore della narrazione di sé in ogni condizione di sofferenza, messaggio rivolto anche al mondo della medicina (l'autrice è un medico neurologo) in contrapposizione ad una visione esclusivamente oggettivante dell'attività sanitaria.

un libro di 151 pagine, Editore Morlacchi, 2015, prezzo al pubblico di 10 euro



Simona Luzzi è ricercatore presso la Clinica Neurologica di Ancona ed è referente della Sezione di Neurologia Cognitiva e Comportamentale.

Dirige il Centro Disturbi Cognitivi e Demenze ed il suo interesse in ambito di ricerca speculativa si focalizza sullo studio delle malattie neurodegenerative del cervello. In particolare, la ricerca speculativa ha come fulcro lo studio clinico, neuropsicologico e morfofunzionale delle demenze degenerative ad esordio precoce e delle forme rare di deterioramento cognitivo.

In ambito di ricerca clinica la dottoressa si occupa inoltre della gestione della sperimentazione farmacologica nella Malattia di Alzheimer.

Questo breve volume, di cui abbiamo riportato sopra la presentazione, fa parte della collana "Quaderni di neuroscienze e

cultura" editi dalla casa editrice Morlacchi di Perugia. Sottacqua è un esempio di medicina narrativa e raccoglie riflessioni su alcune tematiche legate al dolore ed alla malattia.

Le vicissitudini personali dolorose rappresentano lo spunto per poter poi costruire un percorso di autocoscienza che viene condiviso con il lettore.

Il titolo esemplificativo (un Sottacqua sgrammaticato, bevuto tutto d'un fiato) racchiude in sé lo sforzo di chi, in procinto di immergersi, riempie i propri polmoni di aria. Quell'immersione simbolica rappresenta il viaggio all'interno di ciascuno di noi, dove, quasi sempre, dolore e paura costituiscono due elementi caratterizzanti delle esperienze vissute e "non digerite".

La struttura sintattica è ritmata ed incalzante, i periodi



sono brevi e segmentati e consentono al lettore di procedere velocemente tra le pagine. Il linguaggio è semplice e privo di tecnicismi e permette al libro di essere fruibile da un vasto pubblico.

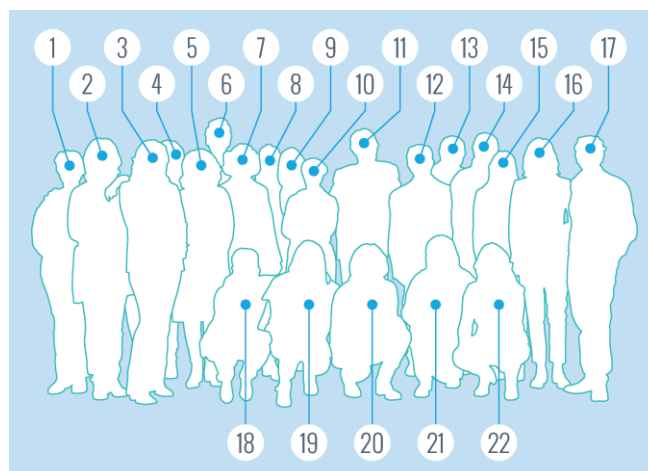
Giovanni Danieli

IL COMITATO EDITORIALE E LA SEGRETERIA DI 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 SGONOCCHINI**
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. 6
Novembre/Dicembre 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*