



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

# LETTERE DALLA FACOLTÀ

S O M M A R I O

## LETTERA DEL PRESIDE

Scrivo questa lettera a pochi giorni dalla conferma, per la terza volta consecutiva, alla Presidenza della nostra Facoltà; la scrivo, ovviamente, con sentimento di gratitudine verso i Colleghi che mi hanno votato, con la soddisfazione per il generoso riconoscimento ma anche con la responsabilità di chi si trova a governare la Facoltà in un momento di grande sviluppo e di forte impegno nella didattica, nella ricerca, nell'assistenza.

La didattica ci porta quest'anno un nuovo esame di stato, un nuovo accesso alle Scuole di Specializzazione, un nuovo Master, un nuovo *Diploma supplement*; crescerà quindi ulteriormente il lavoro con gli Studenti, finalizzato a renderli competitivi in vista delle prossime prove nazionali di valutazione dalle quali dipenderà il loro futuro professionale.

In quest'opera, strumento irrinunciabile dovrà essere l'adesione globale al *core curriculum*, ossia la cura che gli Studenti acquisiscano l'essenziale, riservando ad altre occasioni l'approfondimento, l'essenziale che sia compatibile con i tempi che hanno a disposizione per l'apprendimento e con il numero di discipline da apprendere; soltanto un'accurata selezione dei contenuti potrà assicurare l'acquisizione della competenza che oggi è richiesta, non più solo sul piano locale, ma su quello nazionale e su quello, più ampio, europeo.

Il *Diploma supplement*, che è alle porte, registrerà i tempi e i modi di tale formazione, seguendo il sistema europeo (ECTS) dell'attribuzione dei crediti e della loro valutazione ai fini della progressione di carriera.

L'espansione dei corsi di laurea, d'altra, parte richiederà il ricorso a strumenti che consentano l'erogazione di un'efficace didattica con le risorse disponibili; tra questi devono essere considerati l'estensione della *didattica trasversale*, ossia la realizzazione di corsi usufruibili da più coorti di Studenti e l'adozione nelle verifiche dell'*esame scritto*; non vi è alcun dubbio che anche la valutazione clinica può essere condotta con una prova scritta, se quest'ultima è preparata con tecnica idonea.

Vi è quindi la necessità di diffondere maggiormente nella nostra Facoltà una cultura docimologica tra i Docenti, quali erogatori, e gli Studenti, quali usufruttori del sistema di valutazione scritta dell'apprendimento e di assistere per i primi laboratori di formazione che consentano l'acquisizione delle tecniche necessarie per la preparazione di adeguati tests valutativi e, per i secondi, "prove generali", come la recente sperimentazione dell'Esame di Stato.

La ricerca, d'altra parte, deve espandersi consensualmente al progresso della scienza che non conosce interruzioni e che fa richiedere un impegno costante ai propri adepti; questi conseguentemente devono disporre dei mezzi idonei per la verifica sperimentale delle proprie tesi.

In campo assistenziale la Facoltà e l'Azienda ospedaliera sono impegnate, insieme alla Regione, nella costituzione dell'Azienda integrata, che attualmente rappresenta il modello migliore di collaborazione e integrazione funzionale fra le due Istituzioni; vi sono state, comprensibilmente, alcune difficoltà da superare, ed altre ce ne saranno, per la realizzazione del progetto, che resta comunque l'obiettivo prioritario di questo mio nuovo mandato.

Prof. Tullio Manzoni  
Preside della Facoltà

EDITORIALE	2
Dal trapianto di midollo alle terapie cellulari di <i>Attilio Olivieri</i>	
VITA DELLA FACOLTÀ	8
C'è chi è interessato alla didattica? - Marco Pacetti Rettore e Tullio Manzoni Preside per il triennio 2003 - 2006 - V Convegno annuale di Facoltà - Biblioteche marchigiane di tradizione - Corsi Monografici - Seminari interdisciplinari - Forum a cura di <i>Giovanni Danieli</i>	
LE DELIBERE DEL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE	12
a cura di <i>Ugo Salvolini</i>	
NOVITÀ DALLA BIBLIOTECA	13
a cura di <i>Giovanna Rossolini</i>	
ALBUM	15
<i>De Humani Corporis Fabrica</i> di André Vesale di <i>Fabiola Zurlini</i>	
FONDI STORICI DI MEDICINA	19
La Biblioteca Mozzi Borgetti a Macerata di <i>Alessandra Sfrappini</i>	
MEMORIA E ATTUALITÀ DELLA MEDICINA	21
I vaccini, da Jenner ai vaccini a DNA di <i>Maria Montroni</i>	
FORUM DI SCIENZE UMANE	26
Antropologia e psicologia, parte seconda di <i>Bernardo Nardi</i>	
OSSERVATORIO	31
Antropo-poiesi e "fabbricazione" di una identità scientifica di <i>Graziella Biagini</i>	
AGENDA DELLO SPECIALIZZANDO	32



ATTILIO OLIVIERI

Malattie del sangue

Università Politecnica delle Marche

## Dal trapianto di midollo alle terapie cellulari

### Gli albori

Il 6 Agosto 1950 Egon Lorenz scriveva dall'Old England Lake Hotel di Windermere ad una sua collaboratrice: "... probabilmente il modo migliore per salvare i topi irradiati è quello di ripopolare il loro midollo con sospensioni cellulari midollari da altri topi, piuttosto che trasferirli periodicamente con sangue periferico".

Non è casuale che questa intuizione sia nata pochi anni dopo la prima esplosione nucleare, per dare una risposta efficace al danno midollare da radiazioni.

Nel 1956 l'osservazione che la citogenetica del midollo dei topi trapiantati era identica a quella dei topi donatori ha posto le basi biologiche della tolleranza e negli anni '60 l'espansione delle conoscenze sul sistema umano di istocompatibilità, rese possibile, assieme al perfezionamento dei regimi di condizionamento pre-trapianto (mediante Total Body Irradiation=TBI), l'esecuzione di qualche centinaia di trapianti di midollo, con una significativa percentuale di successi.

Già fin da allora le indicazioni al trapianto non si erano limitate alle leucemie e alle aplasie, ma si erano estese agli errori congeniti del metabolismo e a malattie ereditarie, come le severe immunodeficienze congenite.

Era già evidente che questa rozza operazione, consistente nella creazione di uno "spazio" (usando un condizionamento con TBI a dosi mieloablative), nel midollo del ricevente e nella reinfusione di una "zuppa" di plasma, globuli rossi e leucociti midollari, potesse correggere deficit enzimatici o difetti genetici in maniera permanente<sup>1</sup>.

Nella decade successiva, oltre alla diffusione della pratica dell'allottrapianto, si assiste alla nascita dell'autotrapianto, che a partire dagli anni '90, supererà per diffusione il trapianto allogenico.

Questo nuovo approccio, che elimina le problematiche legate alla ricerca di un donatore HLA-compatibile, ma che richiede una tecnologia affidabile di conservazione a temperature ultrabasse del midollo osseo, ha in realtà ben poco in comune con l'allotrapianto.

Nel 1978, quando iniziai a lavorare sulla mia tesi sperimentale di criopreservazione di midollo osseo, in Patologia Medica, Ancona era stata tra i primi Centri in Italia a dotarsi di un criocongelatore programmabile, per consentire il recupero ottimale di Progenitori Emopoietici (PE) con una intatta capacità colonizzante a lungo termine.

Dopo gli ottimi risultati ottenuti in laboratorio, continuai le ricerche in quest'ambito sotto la guida del Prof. Pietro

Leoni, la cui lungimiranza e il cui spirito di osservazione agevolavano il mio progetto; successivamente si concretizzò per me la possibilità di uno stage all'Hopital S. Antoine di Parigi, diretto dal Prof. Norbert Claude Gorin.

In quegli anni l'Autotrapianto aveva superato per diffusione l'Allootrapianto anche se le sue indicazioni erano limitate alla cura di neoplasie chemio e radiosensibili.

La ragione di questa rapida espansione era soprattutto legata alla sua minore tossicità rispetto al trapianto allogenico (con una mortalità intorno al 10% se paragonata al 30-35% dell'allogenico) e soprattutto alla sua larga applicabilità in pazienti senza un donatore compatibile.

Nel Giugno 1991, nel Reparto di Clinica Medica di Ancona, una donna di 40 anni, con un linfoma aggressivo, refrattario alla chemioterapia, viene "salvata" da una terapia sovramassimale, seguita da reinfusione di Progenitori Emopoietici Autologhi criopreservati, ottenuti da un espianto midollare.

Ci eravamo finalmente messi in moto, ma già alla fine degli anni '80 un'altra novità si stava affacciando: l'uso di Cellule Staminali da sangue periferico (CSP) in alternativa alla sorgente del midollo osseo.

Cominciavano ad essere disponibili i fattori di crescita e tra questi il G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) aveva cominciato ad essere utilizzato per accelerare la ripresa emopoietica dopo terapie citotossiche pesanti.

Questa molecola, ben tollerata ed estremamente efficace, fece pensare a molti che l'era della terapia ad alte dosi con autotrapianto di CS (periferiche e midollari) fosse destinata a finire presto.

In realtà ci si accorse poi di due cose fondamentali:

1-I fattori di crescita (G-CSF o il GM-CSF) potevano aumentare in maniera limitata la "Dose Intensity" (da 2 a 3 volte contro le 5-6 volte consentite dal Trapianto Autologo);

2-La somministrazione di G e GM-CSF dopo terapia citotossica, provocava una inaspettata "ondata" di progenitori emopoietici e di Cellule Staminali nel Sangue Periferico (collezionabili mediante leucaferesi) e individuabili sia mediante test clonogenici che mediante citofluorimetria.

Fino ad allora il patrimonio di cellule staminali emopoietiche (CSE) e la loro capacità colonizzante venivano stimati mediante la conta dei Progenitori Emopoietici Commissionati, già indirizzati verso una particolare filiera (*Colony Forming Units o CFU*) oppure *in vivo*, andando a contare le colonie spleniche 7 e 14 giorni dopo l'inoculazione di sospensioni cellulari emopoietiche nel topo letalmente irradiato.





All'inizio degli anni '90, Sutherland in Inghilterra e Salvatore Siena in Italia, misero a punto un sistema semplice ed affidabile per la stima dei Progenitori Emopoietici (PE) mobilizzati nel sangue periferico, mediante l'uso della citofluorimetria; questo metodo, tuttora usato routinariamente, consente di quantificare in *real time* i Progenitori emopoietici (PE) (ed il subset delle CSE), caratterizzati dalla espressione dell'antigene CD34, che è invece assente sulla superficie delle cellule mature del sangue.

Così neanche un anno dopo l'inizio della attività di trapianto autologo di midollo (per la quale non fummo certamente tra i primi in Italia) decollò a tempo di record il trapianto di Progenitori Emopoietici Circolanti (PEC) dove invece l'Ematologia di Ancona fu tra i primissimi centri in Italia.

Furono anni intensi sia da punto di vista della attività trapiantologica (dal '92 al '95 il numero di trapianti quadruplicò e l'uso dei PEC soppiantò completamente il midollo osseo), sia dal punto di vista della produzione scientifica, con importanti contributi originali concernenti i vari aspetti di questo approccio: dalla individuazione di un efficace modello matematico per la predizione di una buona raccolta di PEC, alla ottimizzazione dell'associazione chemioterapia + fattore di crescita per la mobilitazione ed il trapianto di PEC, fino alla dimostrazione di una sinergia tra G-CSF ed Eritropoietina nella mobilitazione e alla individuazione di una soglia di PEC ottimale in grado di garantire un attecchimento completo e molto più rapido rispetto all'uso del midollo osseo<sup>2,3,4,5</sup>.

In pochi anni una procedura terapeutica nata come pionieristica e riservata a pazienti *end stage* era diventata la "Terapia ad Alte Dosi"; grazie ai PEC il rischio di mortalità venne ridotto sotto il 5%, estendendo la sua applicazione anche ai pazienti con neoplasie solide.

### Cosa rimaneva da fare?

Quando una tecnologia diventa matura, aumentano le sue applicazioni, ma il suo interesse scientifico inevitabilmente si riduce: si era aperta l'era dei Trials di fase 3 (alcuni dei quali hanno definitivamente posizionato il trapianto autologo di PEC come il *golden standard* in alcune emopatie maligne), inevitabilmente multicentriche e spesso sovranazionali; in altri casi i risultati clinici (specie nelle neoplasie solide) furono inferiori alle aspettative.

Alla fase di entusiasmo segue classicamente il ripensamento critico e anche nel nostro Centro, alla fine degli anni '90, erano emerse alcune perplessità:

a) Quali problemi abbiamo veramente risolto?

E' vero che questo approccio può ottimizzare il tratta-

mento di molte neoplasie chemiosensibili, ma è efficace solo in una piccola parte di quelle chemioresistenti; inoltre la frequenza di ricadute dopo autotrapianto non è affatto trascurabile.

b) Abbiamo veramente ottimizzato al massimo questa tecnica? o ci sono ancora margini di miglioramento?

Per quanto questa tecnologia fosse diventata ormai popolare nelle Ematologie europee ed in molti Centri Oncologici, rimanevano alcuni aspetti meritevoli di essere sviluppati, come la riduzione della tossicità extraematologica, l'applicabilità ai pazienti anziani e la riduzione dei costi.

c) entro pochi anni questo approccio si configurerà come una terapia per Centri di eccellenza, ma comunque routinaria, sia per modalità, che per applicazioni e pertanto come un filone scientifico in via di esaurimento.

d) siamo ben lungi dall'aver inventato la cura per tutti i pazienti affetti da linfoma, mieloma o leucemie, soprattutto perché l'*escalation* dalla dose deve essere in alcuni casi seguita da un trattamento volto alla eliminazione della malattia residua minima che può essere invece squisitamente sensibile ad un approccio immunoterapico o con farmaci "intelligenti".

### Il trapianto allogenico rientra dalla finestra

La decade 1985-95 era stata il periodo del sorpasso del trapianto autologo, relegando il trapianto allogenico ad un ruolo di nicchia sia per il numero ristretto di Centri dedicati a questo trattamento, sia per la sua persistente elevata tossicità a breve e lungo termine.

Tutto ciò aveva contribuito a mantenere questo approccio estremamente complesso, sia per le problematiche legate alla compatibilità (non sempre facile da trovare), che per le complicanze legate alla malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD).

Eppure era ben noto da tempo che il trapianto allogenico poteva curare leucemie e linfomi non solo attraverso l'*escalation* della dose, ma grazie ad un meccanismo immunologico legato alla allorreattività dei linfociti del donatore verso le cellule tumorali dell'ospite; era altresì noto che la percentuale di guarigione era significativamente più bassa nei riceventi un trapianto da gemello singenico, rispetto a quelli che ricevevano il trapianto da un fratello HLA-compatibile, ma non identico.

Si delineava in maniera crescente il concetto di terapia cellulare di cui l'immunoterapia adottiva con il trapianto allogenico, costituiva un esempio inizialmente sottovallutato<sup>6</sup>.

Kolb e Slavin dimostravano *in vivo* la straordinaria effi-





caia antileucemica di piccole dosi di linfociti del donatore e quasi contemporaneamente Falkenburg isolava cloni di T-Linfociti con specificità antileucemica, suscettibili di espansione *ex vivo*.

Successivamente veniva dimostrata l'attività antivirale e antineoplastica di cloni di T-linfociti con specificità anti-CMV e anti-EBV espansi *ex vivo* dal donatore<sup>7</sup>.

Nel *setting* autologo intanto la disponibilità di grandi quantità di PEC ottenibili mediante leucaferesi, consentiva di cercare la risposta a tre grandi quesiti:

1) è possibile espandere *ex vivo* le CSE senza indurre contemporaneamente una loro differenziazione?

2) è possibile espandere dai PEC degli effettori citotossici autologhi con efficacia antineoplastica paragonabile a quella dei T-linfociti alloreattivi?

3) è possibile espandere e "caricare" con antigeni tumorali le cellule dendritiche del paziente per un programma di vaccinoterapia?

Devo dire che ancora non vi sono risposte definitive a queste domande, ma è fondamentale sottolineare come in questo caso (e forse ancor di più rispetto al *setting* allogeneico) si stia materializzando la prospettiva di isolare, espandere (ed eventualmente anche modificare geneticamente) le cellule emopoietiche, da utilizzare poi come veri e propri farmaci: la *cell therapy*<sup>8</sup>.

### Quale strada prendere?

Era urgente per noi prendere una decisione: non potevamo far tutto, facendoci prendere dall'entusiasmo, ma dovevamo scegliere (anche in base alle nostre risorse umane e di *know-how*) quale strada battere.

La scelta fu quella di aprire la strada del trapianto allogeneico, cercando comunque di ottimizzare il nostro "know-how" sul trapianto autologo.

Nel giugno 1997 ero a Gerusalemme (poco prima della seconda Intifada) all'Hadassah Hospital dove Shimon Slavin aveva da poco pionierizzato una nuova modalità di trattamento allogeneico: il trapianto non mieloablativo.

Questa modalità, nata con la filosofia di cambiare il significato del condizionamento da "tabula rasa" (nel midollo dell'ospite) a quello di una immunoablazione selettiva dell'ospite, per consentire una sorta di "convivenza pacifica" tra sistema emopoietico del donatore e quello del ricevente (chimerismo misto), poteva consentire di ridurre in maniera significativa la tossicità del trapianto allogeneico.

Contemporaneamente altri Centri in Europa e negli U.S.A. cercavano di minimizzare il condizionamento con diverse ricette; era comunque evidente in tutti questi tentativi la duplice finalità di:

a) ridurre la tempesta citochinica (innescata dal danno tissutale da condizionamento mieloablativo) riducendo così il rischio e la severità della GVHD, che è legata alla sensibilizzazione dei T-linfociti del donatore contro i tessuti dell'ospite.

b) esaltare l'effetto *Graft Versus Leukemia* (GVL) dell'alotraspianto attraverso l'uso di dosi scalari di T-linfociti del donatore nella fase post-trapianto.

Forse era il caso di riflettere e di capire se era veramente possibile separare questi due potenti effetti biologici (GVHD e GVL) legati (probabilmente) a sottopopolazioni appartenenti comunque alla stessa famiglia di effettori citotossici.

### Nel frattempo...

Nel frattempo Antonella Poloni (la nostra esperta di Biologia Cellulare) verificava *in vitro* l'efficacia di un citoprotettore sui PEC: l'Amifostina (anche questo non a caso nato subito dopo la fine della seconda guerra mondiale, inizialmente sviluppato e poi abbandonato dell'esercito U.S.A.).

I risultati positivi ottenuti con il modello sperimentale messo a punto da Antonella Poloni<sup>9</sup>, ci hanno spinto a testare *in vivo* l'efficacia del nostro citoprotettore anche sui tessuti extraematopoietici. Il *setting* ideale era rappresentato dai pazienti candidati al trapianto autologo dove ormai il problema principale era costituito dalla tossicità extraematologica legata alla terapia ad alte dosi; ma vi era anche il numero crescente di pazienti anziani candidati al trapianto autologo, inevitabilmente più fragili e quindi più esposti al rischio trapiantologico<sup>10,11</sup>.

Accanto a questi aspetti, alla base di un aumento del turnover del nostro piccolo reparto vi era, sempre più pressante, il problema dei costi e delle liste di attesa.

#### Malattie

Alzheimer  
Ustioni  
Diabete  
Cardiopatie  
Ipercolesterolemie  
Leucemie  
Degenerazioni retiniche  
Sclerosi multipla  
Parkinson  
Artriti croniche  
Danni al midollo spinale

#### Cellule (tessuto) da trapiantare

Nervose  
Cute  
Pancreatiche  
Cardiomiociti  
Epatociti  
Cellule Staminali Emopoietiche  
Coni-bastoncelli  
Neuroni  
Neuroni  
Cartilagine  
Neuroni

Tab. 1 - Potenziali applicazioni in medicina delle cellule staminali.





### Come avremmo potuto inserire in questo ingranaggio anche il trattamento allogenico e la terapia cellulare?

Bisognava spostare risorse umane e tecnologiche in questa direzione, senza sacrificare un patrimonio di competenze e di casistica consolidato (alla fine del 2000 erano quasi 300 i trapianti autologhi effettuati nel nostro Centro).

La fortuna ci aiutò in parte perché le tre scommesse che avevo fatto furono un successo e in parte perché per strada avevo trovato tre giovani collaboratori entusiasti e capaci: Mauro Montanari, Debora Capelli (ora ospedaliere) e Moira Lucesole (che sono riuscito a trattenere con noi con una borsa di studio dell'AIL).

Avevo scommesso:

1) che saremmo riusciti a semplificare e velocizzare la tecnica di criopreservazione di cellule staminali emopoietiche;

2) che avremmo potuto ulteriormente ridurre la tossicità del trapianto autologo con l'Amifostina;

3) che avremmo potuto (con un utilizzo inedito di Amifostina e di fattori di crescita) rendere la procedura dell'autotrapianto un trattamento semiambulatoriale.

I risultati si sono concretizzati negli ultimi 3-4 anni<sup>10,12,13</sup> consentendoci così di concentrare il nostro impegno scientifico e organizzativo sull'allestimento di un programma di trapianto allogenico a tossicità ridotta.

Agli inizi del 1999, in coincidenza con il mio passaggio da Ospedaliero a Universitario si instaurava un network di collaborazione clinica con il Centro Trapianti

dell'Ospedale San Martino di Genova (da dove ero appena tornato per uno stage) e con l'Ospedale San Raffaele di Milano.

Tra le varie opzioni di condizionamento a tossicità ridotta la nostra scelta cadeva su un cocktail di vecchi e nuovi farmaci a dosi ridotte (Thiotepa, Ciclofosfamide e Fludarabina), in grado di consentire l'ottenimento di un chimerismo misto transitorio, seguito dopo pochi mesi, da un chimerismo completo e .....pagando veramente poco in termini di tossicità.

Il sistema linfoemopoietico del donatore si faceva strada "dolcemente" nel midollo del ricevente, con i linfociti T a fare da battistrada.

Questo approccio si è affermato come uno dei più promettenti<sup>14</sup> e attualmente è stato adottato dal GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) come protocollo nazionale.

Attualmente il nostro Centro è accreditato anche per i trapianti da donatore estero non consanguineo e nel 2003 prevediamo di superare i 70 trapianti/anno (di cui circa il 25-30% allogenici).

### Quali prospettive?

Ora che il trapianto allogenico è diventato una procedura meno tossica (con una *Transplant Related Mortality* vicina al 5% nei pazienti sotto i 55 anni) ed ormai estendibile anche ai cosiddetti *over 60*, due sfide ci aspettano per il futuro:

- rendere questa immunoterapia adottiva più intelligente e più prevedibile nei suoi effetti;
- estendere questo approccio anche ai pazienti privi di un donatore HLA- compatibile.

### Come è possibile vincere queste due sfide?

Non è facile convincere le cellule a fare ciò che vogliamo; in questo senso forse è più facile costruire farmaci intelligenti (come l'ormai famoso STI usato nella leucemia mieloide cronica).

In realtà come è stato dimostrato, i linfociti T del donatore possono anche essere modificati con l'inserimento di geni "suicidi" che possiamo attivare (se necessario) somministrando al paziente farmaci relativamente atossici (come l'Acicloguanosina); questo stratagemma potrebbe farci sfruttare il loro effetto antitumorale, ma con la possibilità di spegnerli non appena essi "decidano" di aggredire l'ospite<sup>8</sup>.

Inoltre è ormai dimostrato che una megadose di progenitori emopoietici di un donatore HLA-incompatibile, asso-

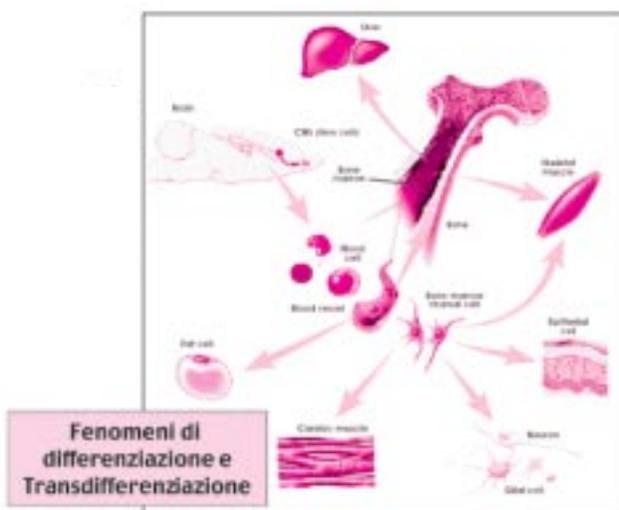


Fig. 2 - Eterogeneità, potenzialità e plasticità delle cellule staminali del midollo osseo e degli altri tessuti.



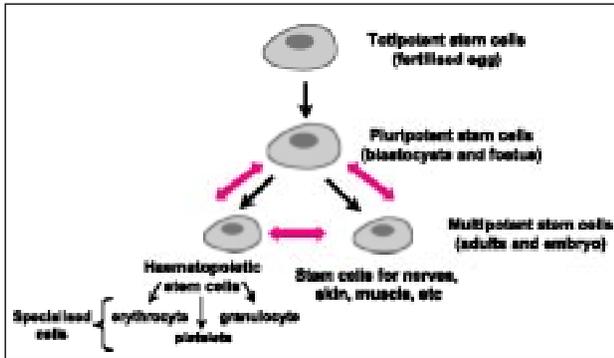


Fig. 2 - Gerarchia delle cellule staminali.

ciata ad una efficace immunoablazione, può consentire di abbattere la barriera di incompatibilità HLA; questo tipo di trapianto (aploidentico) ha fatto emergere inoltre il potenziale antileucemico selettivo delle cellule NK alloreattive del donatore<sup>(15)</sup>.

Questi nuovi approcci, ancora lunghi dall'essere routinari, aprono però la prospettiva ad una manipolazione raffinata della tolleranza e della alloreattività, con la possibilità di usare la prima come piattaforma per i trapianti di organi solidi (o per il trattamento di gravi malattie autoimmuni), e la seconda come arma sempre più selettiva per la cura di neoplasie e di infezioni pericolose per la vita.

Inoltre, in aggiunta alla grande disponibilità di progenitori emopoietici, la recente scoperta delle caratteristiche peculiari di un'altra popolazione midollare (prima sottovalutata e non a caso definita come "popolazione stromale") ha portato a coniare il termine di Cellule Staminali Mesenchimali (MSC).

Queste MSC, ottenibili (ed anch'esse espandibili) a partire dal midollo osseo, sono un target ideale dove inserire geni per la produzione di trascritti proteici, essendo cellule perenni e facilmente trapiantabili, ma la vera novità sta nella straordinaria plasticità delle MSC, appartenenti al mesoderma e come tali, in grado di dare origine a tessuti diversi, come quello cardiaco, endoteliale, osseo e cartilagineo (Fig. 1).

Un altro aspetto veramente inaspettato è costituito dai fenomeni cosiddetti di "transdifferenziazione" ipotizzati a seguito della osservazione che cellule ancora più indifferenziate delle MSC (Fig. 2), le cosiddette MAP (*Multipotent Adult Progenitors Cells*) possono dare origine a tessuti provenienti da foglietti embrionali diversi dal mesoderma, come epatociti o cellule cerebrali<sup>(16)</sup>. Queste cellule, per quanto rare, sono isolabili in diversi tessuti dell'adulto e tra questi il midollo osseo ed il SNC

e nel topo è possibile osservare fenomeni di rigenerazione di tessuto nervoso dal midollo osseo e viceversa<sup>(17)</sup>.

## L'era di Harry Potter

Nell'uomo non vi è ancora l'incontrovertibile evidenza scientifica di questa plasticità estrema, che secondo alcuni invece ha inaugurato l'"era di Harry Potter" ("turning blood into brain" e viceversa), e soprattutto vi sono molte perplessità sia sulla consistenza numerica che sulla reale potenzialità di espansione a lungo termine delle Cellule Staminali Somatiche adulte (mentre le Cellule Staminali dell'Embrione non avrebbero questi limiti).

Indipendentemente da ciò e dalle problematiche etiche aperte dall'uso di cellule staminali embrionarie, si profila per le MSC e per le MAP, tutta una serie di potenziali applicazioni extraematologiche (Tab 1) che di fatto aprono già la strada della cosiddetta Medicina Rigenerativa.

In questa ottica stiamo mettendo a punto un protocollo in collaborazione con la Clinica Medica e con la Cardiologia del Lancisi, per l'isolamento l'espansione e la reinfusione intramiocardica di Cellule Staminali da midollo osseo, con potenzialità neoangiogenetica, per il trattamento di pazienti con cardiomiopatie severe.

Anche con la Clinica Ortopedica è iniziata una collaborazione per verificare la possibilità di indirizzare la differenziazione delle MSC verso cellule cartilaginee, per la riparazione di superfici articolari.

Cellule Staminali Mesenchimali midollari possono inoltre essere utili per indurre una tolleranza specifica post-trapianto, come suggerito da esperienze pilota *in vitro* ed in vivo o per facilitare l'attecchimento; e questo fenomeno apre la strada, non solamente ad una migliore induzione della tolleranza dei trapianti di midollo (e non solo), ma anche alla possibile terapia di malattie autoimmuni.

Questo finale mi fa tornare in mente il mio percorso quando, affascinato dalla Medicina Interna, iniziai a frequentare la Patologia Medica diretta dal Prof. Giovanni Danieli, passando poi, sotto la guida di Pietro Leoni, alla Ematologia e alla Trapiantologia; ora, dopo più di 20 anni passati in mezzo a pazienti affetti da leucemie e linfomi, tra chemioterapie e trapianti, mi ritrovo nuovamente davanti a problematiche che vanno oltre i confini della Specialità e con orizzonti sempre più ampi che inevitabilmente mi riportano al primo amore, la Medicina Interna.



## Bibliografia

- 1) *Hematopoietic cell transplantation*. E. Donnal Thomas, K. G. Blume, S. J. Forman.
- 2) Optimization of the yield of PBSC for autotransplantation in patients mobilized by high dose chemotherapy and G-CSF: proposal of a mathematical model. A. Olivieri, M. Offidani, L. Ciniero, A. Poloni, M.C. Masia, A. Salvi, P. Leoni. *Bone Marrow Transplantation* 14, 273-278, 1994.
- 3) DHAP regimen plus G-CSF as salvage therapy and priming for blood progenitor cell collection in patients with poor-prognosis lymphoma. A. Olivieri, M. Offidani, L. Ciniero, I. Cantori, L. Ombrosi, S. Mancini, M.C. Masia, P. Scalari, P. Leoni. *Bone Marrow Transplantation* 16, 85-93, 1995.
- 4) Addition of erythropoietin to granulocyte colony-stimulating factor after priming chemotherapy enhances hemopoietic progenitor mobilization. A. Olivieri, M. Offidani, I. Cantori, L. Ciniero, L. Ombrosi, M.C. Masia, B. Brunori, M. Montroni, P. Leoni. *Bone Marrow Transplantation* 16, 765-770, 1995.
- 5) Factors affecting hemopoietic recovery after high-dose therapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a single center experience. A. Olivieri, M. Offidani, M. Montanari, L. Ciniero, I. Cantori, L. Ombrosi, C.M. Masia, R. Centurioni, S. Mancini, M. Brunori, P. Leoni. *Haematologica* 83, 329-337, 1998.
- 6) *Cell Therapy: stem cell transplantation, gene therapy, and cellular immunotherapy*. G. Morsyn, W. Sheridan. 1996.
- 7) Ex vivo expansion of hematopoietic cells and their clinical use. M. Aglietta, F. Bertolini, C. Carlo-Stella, A. De Vincentis, L. Lanata, R. M. Lemoli, A. Olivieri, P. Zanon, S. Tura. *Haematologica* 83, 824-848, 1998.
- 8) *Cell Therapy: achievements and perspectives*. C. Bordignon, C. Carlo-Stella, M.P. Colombo, A. De Vincentis, L. Lanata, R. M. Lemoli, F. Locatelli, A. Olivieri, D. Rondelli, P. Zanon, S. Tura. *Haematologica*, 84, 110-1149, 1999.
- 9) Ex vivo pharmacological purging of leukapheresis collections with nitrogen mustard: Amifostine pretreatment improves both early and late peripheral blood progenitor cell recovery. A. Poloni, P. Leoni, L. Curzi, I. Cantori, S. Mancini, M. Montanari, M.C. Masia, A. Olivieri. *Exp Hematol* 27, 1548-1556, 1999.
- 10) Amifostine can reduce mucosal damage after high-dose melphalan conditioning for peripheral blood progenitor cell autotransplant: a retrospective study. Capelli D, Santini G, De Souza C, Poloni A, Marino G, Montanari M, Lucesole, M, Brunori M, Massidda D, Offidani M, Leoni P, Olivieri A. *Br J Haematol*, 110, 300-307, 2000.
- 11) Very low toxicity and good quality of life in 48 elderly patients autotransplanted for hematological malignancies: a single center experience. Olivieri A., Capelli D., Montanari M., Brunori M., Poloni A., Lucesole M., Centurioni R., Candela M., Masia M.C., Tonnini C., Leoni P. *Bone Marrow Transplant*, 27-1189-1195, 2001.
- 12) Long term hematologic reconstitution after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a comparison between controlled-rate freezing and uncontrolled-rate freezing at 80° C. M. Montanari, D. Capelli, A. Poloni, D. Massidda, M. Brunori, L. Spitaleri, M. Offidani, M. Lucesole. M.C. Masia, F. Balducci, C. Refe. M. Piani, P. Leoni, A. Olivieri. *Transfusion*, 43, 42-49, 2003.
- 13) Administration of growth factors for autologous stem cell transplantation and for outpatient management. A. Olivieri, *Haematologica*, 88, 1-8, 2003.
- 14) Reduced intensity conditioning followed by allografting of hemopoietic cells can produce clinical and molecular remissions in patients with poor-risk hematologic malignancies. P. Corradini, C. Tarella, A. Olivieri, AM. Gianni, C. Voena, F. Zallio, M. Ladetto, M. Falda, M. Lucesole, A. Dodero, F. Ciceri, F. Benedetti, A. Rambaldi, MR. Sajeve, M. Tresoldi, C. Bordignon, M. Bregni. *Blood*, 99, 75-82, 2002.
- 15) Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, Posati S, Rogaia D, Frassoni F, Aversa F, Martelli MF, Velardi A. *Science* 295, 2097-2100, 2002.
- 16) Somatic stem cell plasticity: current evidence and emerging concepts. GG Wulf, KA Jackson, MA Goodell. *Exp Hematol* 29, 1361-1370, 2001
- 17) Differentiation plasticity of hematopoietic cells. T. Graf. *Blood*, 99, 3089-3101, 2002.

La Cattedra di Reumatologia (Direttore Prof. Walter Grassi) organizza il Congresso

## **Farmacoeconomia, etica e clinical practice**

**Mercoledì 25 giugno 2003**

**ore 14,30/19,00**

**Centro Congressi Hotel Federico II - Jesi (An)**

*Moderatori*

Duilio Bonifazi, Alvaro Carotti, Federico Foschi, Giuseppe Zuccatelli

**Università Politecnica delle Marche**

Cattedra di Reumatologia

Scuola di Specializzazione in Reumatologia

c/o Ospedale A. Murri - ASL N. 5, Via dei Colli, 52

60035 Jesi (AN)

Tel. 0731/534132 - E-mail: reuman@unian.it





## Un appello agli Studenti: c'è chi è interessato alla Didattica?

L'attività formativa professionalizzante è di fondamentale importanza per la preparazione professionale e umana di un buon Medico. In reparto si possono osservare nei loro diversi modi di presentarsi, le tante patologie che studiamo sui testi e ci si rende anche conto di quanto sia grande e stringente la ricerca e la richiesta di umanità da parte del Paziente.

Durante la Programmazione Didattica per l'A.A. 2002/2003, abbiamo lavorato molto (Rappresentanti degli Studenti e Docenti, soprattutto nell'ambito della Commissione per la Didattica) per mettere a punto un modello organizzativo che rendesse la frequenza ai reparti il più possibile interessante e utile. Uno degli aspetti importanti è la permanenza più lunga in un singolo reparto in modo che lo Studente possa incontrare il Paziente al suo ingresso in Ospedale, seguirne le fasi diagnostiche, l'iter terapeutico fino al giorno della dimissione.

Consapevoli delle difficoltà emerse, almeno inizialmente per il cambiamento, abbiamo chiesto la disponibilità di tutti gli Studenti per migliorare questa attività.

Abbiamo così individuato un Responsabile per ciascun gruppo di esercitazione (sei per ogni anno di corso), il quale ci farà pervenire per e-mail ([medoff@mta01.unian.it](mailto:medoff@mta01.unian.it)) entro il mese di Luglio una valutazione dell'attività formativa professionalizzante svolta nell'ambito di ciascun corso di insegnamento, chiedendo commenti e proposte e specificando per ognuno, il rispetto del calendario pubblicato sulla Guida dello Studente, il numero dei giorni di frequenza, l'organizzazione e l'utilità.

Siamo grati a tutti gli Studenti di Medicina per la loro disponibilità.

Riportiamo di seguito i responsabili dei vari gruppi di esercitazione.

*Gianmaria Mattioli  
Silvia Candi*

### III Anno

Gruppo A	Silvia Candi
Gruppo B	Chiara Biagetti
Gruppo C	Lucia Mancinelli
Gruppo D	Iacopo Ciccarelli
Gruppo E	Marianna Ricconi
Gruppo F	Giulia Gironi

### IV Anno

Gruppo A	Elena Giannini
Gruppo B	Sabrina Laurenzi
Gruppo C	Selina Paolucci
Gruppo D	Marinella Castriotta
Gruppo E	Francesca Mercanti
Gruppo F	Daniele Caraceni

### V Anno

Gruppo A	Federica Franco
Gruppo B	Cecilia Carini
Gruppo C	Adelina Gentile
Gruppo D	Michele Caldaroni
Gruppo E	Luca Costantini
Gruppo F	Paola Picardi

### VI Anno

Gruppo A	Gianluca Marini
Gruppo B	Alessio Maniscalco
Gruppo D	Chiara Pettinari
Gruppo E	Simona Gatti
Gruppo F	Gianluca D'Anzeo





**Marco Pacetti**

**Magnifico Rettore dell'Università  
Politecnica delle Marche  
per il triennio accademico 2003-2006**

Mercoledì 14 maggio u.s. presso la Sede del Rettorato dell'Università si è svolta l'elezione del Magnifico Rettore per il triennio accademico 2003-2006. E' stato confermato nella prestigiosa carica a larghissima maggioranza il Professor Marco Pacetti, che inizia quindi, con questo, il suo terzo mandato.

Il Professor Pacetti ha ricevuto 245 su 301 voti da parte dei Professori di ruolo e fuori ruolo, dei Ricercatori confermati con almeno sette anni di anzianità e dei Rappresentanti degli Studenti in Senato Accademico e in Consiglio di Amministrazione; ha inoltre ricevuto 124 voti su 182 votanti da parte del Personale tecnico ed amministrativo, corrispondenti, per il voto ponderato, a 12 voti. I voti complessivi raggiunti sono stati quindi 257.

La Redazione del Bollettino, sicura di registrare in queste pagine un nuovo triennio di grandi realizzazioni, esprime al Magnifico Rettore le felicitazioni più vive.



**Tullio Manzoni**

**Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia  
per il triennio accademico 2003-2006**

Giovedì 15 maggio u.s. presso la sede della Presidenza si sono svolte le elezioni per la nomina del Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia per il triennio 2003-2006. Hanno votato 129 elettori su 145 aventi diritto.

Il Professor Tullio Manzoni ha ricevuto 116 voti su 129, pari al 90% dei votanti.

Lo straordinario successo del Preside, al suo terzo mandato, premia sei anni di intelligente e determinata attività in favore dello sviluppo della nostra Facoltà.





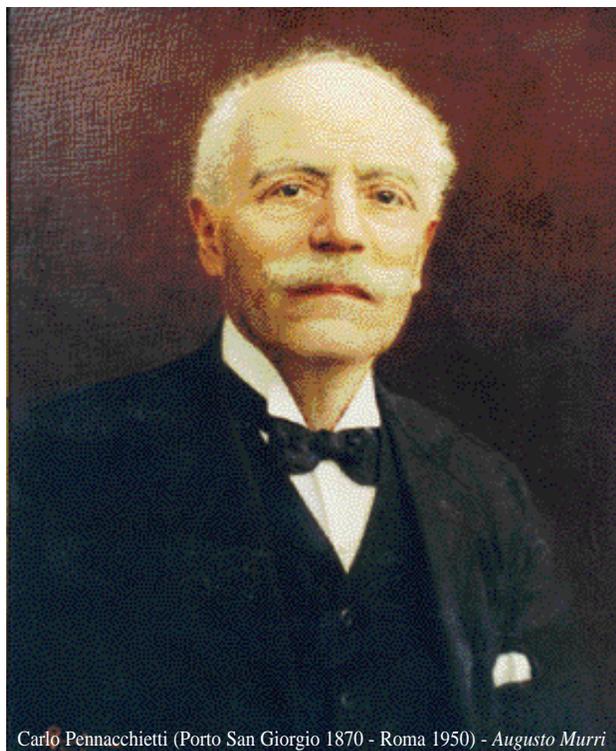
Università Politecnica delle Marche  
Facoltà di Medicina e Chirurgia

5° Convegno Annuale  
della Facoltà



Università Politecnica delle Marche  
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Le Cento Città  
Associazione per le Marche



Carlo Pennacchietti (Porto San Giorgio 1870 - Roma 1950) - Augusto Murri



Biblioteca Comunale di Fermo - Sala del Mappamondo

## Figure della Scienza e della Medicina nelle Marche

Presidente, **Tullio Manzoni**

**Bartolomeo Eustachi, Matteo Ricci, Romolo Spezioli, Leopardo Betti, Giuseppe Giunchi**

presentati da

*Stefania Fortuna, Walter Grassi, Fabiola Zurlini, Pierluigi Falaschi, Italo D'Angelo*

modera Francesco Orlandi

## Augusto Murri e la Medicina del suo tempo

Lettura Magistrale di *Giorgio Cosmacini*  
presentato da Luciana Angeletti

Venerdì 30 maggio 2003, ore 16,30

Aula D - Polo Didattico Scientifico - Torrette di Ancona

Segreteria organizzativa: Daniela Venturini, Daniela Pianosi  
Facoltà di Medicina e Chirurgia - Ancona - Tel. 071 2206046 - 2206101

## Biblioteche marchigiane di tradizione

Presidente, **Luigi Frati**

**I fondi storici di Medicina nelle Biblioteche  
di Fermo, Monsampolo e Macerata**

presentati da

*Maria Chiara Leonori, Rosa Marisa Borraccini  
e Alessandra Sfrappini*

modera Luciana Angeletti

## Cento libri per una Storia della Medicina

Lettura Magistrale di *Giorgio Cosmacini*

Sabato 31 maggio 2003, ore 17,30

Macerata, Biblioteca Mozzi-Borgetti

Segreteria organizzativa: Le Cento Città, Associazione per le Marche -  
Ancona - Tel. 071 2070443 - Fax 071 205955





## Corsi monografici Giugno 2003

Mercoledì dalle 8,30 alle 12,30

### Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

#### 1° Anno

7. Biotecnologie per lo studio morfologico-dinamico delle cellule

A. Pugnali

*Istologia*

21-28 Maggio, 4 Giugno 2003 ore 10,30 Aula A

#### 2° Anno

10. Regolazione del metabolismo corporeo

M. Fabri

*Fisiologia*

21-28 Maggio, 4 Giugno 2003 ore 10,30 Aula B

16. Patologia da amianto

A. Procopio

*Patologia, Fisiopatologia Generale e Patologia Clinica*

21-28 Maggio, 4 Giugno 2003 ore 8,30 Aula C

17. Il trapianto di cellule staminali e la terapia cellulare

A. Olivieri

*Patologia Sistemica I*

21-28 Maggio, 4 Giugno 2003 ore 10,30 Aula C

#### 4° Anno

24. Malattie degli annessi oculari

G. Frongia

*Oftalmologia*

21-28 Maggio, 4 Giugno 2003 ore 10,30 Aula E

#### 5° Anno

33. Malaria: aspetti particolari

A. Giacometti

*Malattie Infettive*

21-28 Maggio, 4 Giugno 2003 ore 10,30 Aula F

34. Metodologie di studio e loro applicazione nelle glomerulopatie

R. Montironi

*Anatomia Patologica*

21-28 Maggio, 4 Giugno 2003 ore 8,30 Aula F

#### 6° Anno

42. Il dolore acuto e cronico

E. Adrario

*Emergenze Medico Chirurgiche*

21-28 Maggio, 4 Giugno 2003 ore 8,30 Aula B

43. Linee guida per la diagnosi e la terapia delle malattie immunomediate

M.G. Danieli

*Clinica Medica*

21-28 Maggio, 4 Giugno 2003 ore 8,30 Aula A

### Corsi di Laurea delle Professioni Sanitarie

#### CL in Infermieristica

##### 2° Anno

47. Gestione del paziente in area critica: un approccio EBN

G. Pomponio, G. Pelusi

28 Maggio, 4-11 Giugno 2003 ore 10,30-12,30 Aula D

#### CL in Ortottica ed Assistenza Oftalmologica

##### 2° Anno

50. Malattie degli annessi oculari

G.B. Frongia

21-28 Maggio, 4 Giugno 2003 ore 10,30-12,30 Aula E

#### CL in Ostetricia

##### 3° Anno

56. Shock in Ostetricia, rianimazione materna, rianimazione neonatale

N. Cester

28 Maggio, 4-11 Giugno 2003 ore 8,30-10,30 Aula I





## Seminari Giugno 2003

### Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

Mercoledì dalle 14,30 alle 16,30

#### 1° Anno - Istologia

8. Fecondazione in vitro: *from lab to delivery room*

G. Biagini - 4 Giugno, Aula A

#### 2° Anno - Anatomia

12. Anatomia clinica del Sistema APUD

M. Morroni - 4 Giugno, Aula B

#### 3° Anno - Patologia Sistemica I

18. Le sindromi linfoproliferative

P. Leoni, M. Montroni - 4 Giugno, Aula C

#### 4° Anno - Anatomia Patologica

25. Malattia celiaca

I. Bearzi - 4 Giugno, Aula E

#### 5° Anno - Medicina Interna e Geriatria

33. Eventi cerebrovascolari acuti: aspetti internistici e neurologici, A. Rappelli - 4 Giugno, Aula G

## FORUM MULTIPROFESSIONALI

Mercoledì, dalle 12,45 alle 14,15 - Aula D



## Scienze Umane

Forum di Didattica Multiprofessionale coordinati da Tullio Manzoni

Corsi Monografici per gli Studenti del Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia (CLS Med. Chir.) e dei Corsi di laurea triennale delle Professioni Sanitarie (CC LL PS)

Crediti 1 per ognuno degli otto corsi monografici - Valutazione nel corso dell'insegnamento di riferimento

#### CMF 8 Etica clinica

Clinica Medica, Clinica Ostetrica e Ginecologica  
6° anno CLS Med. Chir. - 3° anno CC LL PS

- |                |  |
|----------------|--|
| 21 maggio 2003 | Eutanasia (Clinica Medica)<br>Duilio Bonifazi                            |
| 28 maggio 2003 | Fecondazione assistita (Clin. Ostetr. Ginecologica)<br>Andrea Tranquilli |
| 4 giugno 2003  | Uso razionale delle risorse (Clinica Medica)<br>GianMario Raggetti       |

A CURA DI UGO SALVOLINI

## Consiglio di Amministrazione del 7/3/2003

### Notizie sulle principali decisioni fornite dalla Ripartizione Organi Collegiali della Direzione Amministrativa

Il Presidente ha comunicato che la Conferenza dei Rettori ha chiesto la registrazione con riserva del CCLN del personale tecnico amministrativo.

Sono stati approvati gli interventi relativi alla viabilità dell'area universitaria di Torrette nell'ambito dell'accordo programma.

Sono state autorizzate le seguenti spese:

- Istituto di Fisiologia Umana – sistema integrato per la preparazione, l'isolamento e la misurazione di proteine nel sistema nervoso.

Sono stati autorizzati i seguenti contratti e convenzioni:

- Protocollo d'intesa tra Ist. Biologia e Genetica e la Provincia di Pesaro Urbino.
- Convenzione tra l'Ist. Malattie Infettive e Medicina Pubblica e la Regione Marche – Servizio Sanità.
- Convenzione per ricerca, consulenza e prestazioni didattiche tra l'Ist. Semiologia Diagnostica e T.S. e C.I.D.I. di Catozzi Ersilia & C.
- Convenzione di collaborazione con l'Istituto Nazionale di Riposo e Cura per Anziani (I.N.R.C.A.) di Ancona.
- Convenzione tra l'Università Politecnica delle Marche e la Marina Militare.
- Convenzione di ricerca tra l'Università Politecnica delle Marche e l'Azienda Sanitaria Locale n. 7.

E' stato determinato l'importo annuale delle borse di studio per la frequenza del V ciclo n.s. dei corsi di dottorato di ricerca.

E' stato deliberato l'aumento di n.10 posti per borse di dottorato, 5° ciclo nuova serie.

Sono stati approvati gli assegni di ricerca richiesti dalle Facoltà.

E' stata approvata l'offerta formativa 2003-2004 proposta dalle Facoltà.

Sono stati assegnati i fondi per le attività culturali per un importo complessivo di euro 53.888,18.

Sono stati approvati i progetti proposti dalle Facoltà di Agraria, Ingegneria, Economia e Medicina per l'utilizzazione dei fondi destinati alla promozione e al sostegno dell'innovazione didattica.





A CURA DI GIOVANNA  
ROSSOLINI

## Novità dalla biblioteca

Sono disponibili i seguenti testi di recente acquisizione. Non possono essere affidate in prestito le opere contrassegnate dall'asterisco, esclusivamente consultabili presso la sala di lettura della Biblioteca.

### Anatomia Patologica QZ.

- Robbins: *Le basi patologiche delle malattie*.  
A cura di R.S., Cotran - V., Kumar - T., Collins  
Padova, Piccin Nuova Libreria, 2000 Vol. I° QZ. 116\* - 118\*
- Robbins: *Le basi patologiche delle malattie*.  
A cura di R.S., Cotran - V., Kumar - T. Collins  
Padova, Piccin Nuova Libreria, 2000 Vol. II° QZ. 117\* - 119\*
- Silverberg, Steven G.: *Atlas of breast pathology*  
Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2002 QZ. 120
- Rosen, Paul Peter: *Rosen's breast pathology*  
Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001 QZ. 121

### Anatomia Umana QS.

- Taglieri, Alfredo: *Piccolo dizionario di nomenclatura anatomica*  
Pescara, Edizioni Pitagora, 1983 QS. 249
- Cinti, Saverio: *The adipose organ*  
Milano, Editrice Kurtis, 1999 QS. 255

### Biochimica QU.

- Devlin, Thomas M.: *Biochimica con aspetti clinici*  
Napoli, Idelson Gnocchi, 1997 QU. 348

### Farmacologia QV.

- Birkett, Donald J.: *Pharmacokinetics made easy*  
Roseville, McGraw-Hill Book Company, 1998 QV. 345
- Grahame-Smith, D.G. - Aronson, J.K.: *Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy*  
Oxford, University Press, 2002 QV. 346
- Principles of clinical pharmacology*  
Edited by Atkinson, A.J. et al.  
San Diego, Academic Press, 2001 QV. 347
- Antibiotic and chemotherapy*  
*Anti-infective agents and their use in therapy*  
Edited by R.G., Finch et al.  
Edinburgh, Churchill Livingstone, 2003 QV. 348

### Fisiologia QT.

- Manzoni, Tullio: *Fisiologia dell'apparato stomatognatico*  
Firenze, USES, 1982 QT. 230\* - 231\*

### Immunologia QW1.

- Roitt, Ivan: *Immunologia*  
Bologna, Zanichelli Editore, 1998 QW1.84\* - 85

### Oncologia QZ1.

- Il cancro in Italia*.  
*I dati di incidenza dei registri tumori: 1993-1998*  
A cura di Roberto Zanetti et al.  
Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2002 QZ1. 101

### *Current therapy in cancer.*

- Edited by John F., Foley - Julie M., Vose - James O., Armitage  
Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999 QZ1. 102

### *AJCC cancer staging handbook*

- Edited by Frederick L., Greene et al.  
Chicago, American Joint Committee on Cancer, 2001 QZ1. 103

### Patologia Generale QY.

- Patologia 2a. Patologia sistematica*  
A cura di James O'D., McGee - P.G., Isaacson - N.A., Wright  
Edizione italiana a cura di G. Mariuzzi - I. Nenci  
Bologna, Zanichelli Editore, 1996 QY. 259-261
- Patologia 2b. Patologia sistematica*  
A cura di James O'D., McGee - P.G., Isaacson - N.A., Wright  
Edizione italiana a cura di G., Mariuzzi - I., Nenci  
Bologna, Zanichelli Editore, 1996 QY. 260-262

### Anestesia e Rianimazione W01.

- Gasparetto, Alessandro et al: *Anestesia generale e speciale odontostomatologica*  
Firenze, USES, 1984 W01. 45\*

### Apparato Cardiovascolare WG.

- Hurst: *Il cuore / V.*, Furster et al.  
Edizione italiana a cura di A., Distante et al.  
Milano, McGraw-Hill, 2002 Vol. I° WG.72
- Hurst: *Il cuore / V.*, Furster et al.  
Edizione italiana a cura di A., Distante et al.  
Milano, McGraw-Hill, 2002 Vol. II° WG.73

### Apparato Gastrointestinale WI.

- Scheuer, Peter J. - Lefkowitz, Jay H.:  
*Liver biopsy interpretation*  
London, W.B. Saunders, 2000 WI. 44

### Apparato Urogenitale WJ.

- Urologia di Campbell/P.C., Walsh et al.  
Roma, Verduci Editore, 1998 Vol. I° WJ. 122\*
- Urologia di Campbell/P.C., Walsh et al.  
Roma, Verduci Editore, 1998 Vol. II° WJ. 123\*
- Urologia di Campbell/P.C., Walsh et al.  
Roma, Verduci Editore, 1998 Vol. III° WJ. 124\*
- Urologia di Campbell/P.C., Walsh et al.  
Roma, Verduci Editore, 1998 Vol. IV° WJ. 125\*
- Urologia di Campbell/P.C., Walsh et al.  
Roma, Verduci Editore, 1998 Vol. V° WJ. 126\*
- Urologia di Campbell/P.C., Walsh et al.  
Roma, Verduci Editore, 1998 Vol. VI° WJ. 127\*
- Campbell's Urology/Patrick C., Walsh et al.  
Philadelphia, Saunders, 2002 Vol. I° WJ. 128
- Campbell's Urology/Patrick C., Walsh et al.  
Philadelphia, Saunders, 2002 Vol. II° WJ. 129
- Campbell's Urology/Patrick C., Walsh et al.  
Philadelphia, Saunders, 2002 Vol. III° WJ. 130
- Campbell's Urology/Patrick C., Walsh et al.  
Philadelphia, Saunders, 2002 Vol. IV° WJ. 131
- Allegato: CD



**Chirurgia WO.**

Surgery. *Basic science and clinical evidence.*

Edited by J.A., Norton et al.

New York, Springer-Verlag, 2001

Allegato: CD Reference compendium for surgery WO. 201

*Trattato di tecnica chirurgica.*

Chirurgia odontostomatologica e maxillo-facciale/

R., Brusati et al.

Padova, Piccin, 1986 Vol.XX/1 WO. 202\*-204\*-206

*Trattato di tecnica chirurgica.*

Chirurgia odontostomatologica e maxillo-facciale/

R., Brusati et al.

Padova, Piccin, 1986 Vol.XX/1 WO. 203\*-205\*-207

**Clinica Medica WB.**

Harrison. *Principi di medicina interna.*

A cura di A.S., Fauci et al.

Milano, McGraw-Hill, 1999 Vol. I° WB. 324-326-328

Harrison. *Principi di medicina interna.*

A cura di A.S., Fauci et al.

Milano, McGraw-Hill, 1999 Vol. II° WB. 325-327-329

Teodori: *Trattato italiano di medicina interna.*

A cura di G., Guarini et al.

Roma, Società Editrice Universo, 2001 Vol. I° WB. 330

Teodori: *Trattato italiano di medicina interna.*

A cura di G., Guarini et al.

Roma, Società Editrice Universo, 2001 Vol. II° WB. 331

Dioguardi, Nicola – Sanna, Gianpietro:

*Moderni aspetti di semeiotica medica*

Roma, Società Editrice Universo, 2002 WB. 332-333

*Harrison's principles of internal medicine.*

Editors: E., Braunwald et al.

New York, McGraw-Hill, 2001 WB. 334\*-335\*

Nuti, Ranuccio – Caniggia, Angelo: *Metodologia clinica*

Torino, Edizioni Minerva Medica, 2002 WB. 336-337

Conn's Current therapy. 2001.

Edited by R.E., Rakel – E.T., Bope

Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2001 WB. 338\*-339

**Dermatologia WR.**

Cainelli, Tullio: *Manuale di dermatologia medica e chirurgica*

Milano, McGraw-Hill, 2000 WR. 30

**Endocrinologia WK.**

Faglia, Giovanni: *Malattie del sistema endocrino e del metabolismo*

Milano, McGraw-Hill, 2002 WK 40\*-41

*Endocrine pathology.*

Edited by Virginia A., LiVolsi – Sylvia, Asa

New York, Churchill Livingstone, 2002 WK. 42

**Igiene WA.**

*World health report 1999: making a difference*

Geneva, W.H.O., 1999 WA. 215

**Malattie Infettive WC.**

Mandell, Douglas, and Bennett, *s principles and practice*

*of infectious diseases*

New York, Churchill Livingstone, 2000 Vol. I° WC. 51\*

*Mandell, Douglas, and Bennett, s principles and practice of infectious diseases*

New York, Churchill Livingstone, 2000 Vol. II° WC. 52\*

Allegato: CD

**Odontoiatria WU.**

Cawson, R.A. – Odell, E.W.: *Oral pathology*

Edinburgh, Churchill Livingstone, 2002 WU. 87

Sciubba, James J: *PDQ Oral diseases: diagnosis and treatment*

James J., Sciubba - Joseph A., Regezi - Roy S., Rogers III

Hamilton, BC Decker Inc., 2002

Allegato: CD WU. 88

Eversole, Lewis R. : *Oral medicine: a pocket guide*

Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996 WU. 89

*Diseases of the oral mucosa and the lips/Bork, K. et al.*

Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1993 WU. 90

Manani, Giovanni: *Anestesia odontostomatologica*

Napoli, Liviana Medicina, 1994 WU. 91\*

Manani, Giovanni: *Anestesia odontostomatologica*

Napoli, Liviana Medicina, 1994 WU. 92\*

Oral & maxillofacial pathology/Neville, Brad W. et al.

Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2002 WU. 93

Oral Disease/Cawson, Roderick A. et al.

Edinburgh, Mosby, 2001 WU. 94

Wood, Norman K.- GOAZ, Paul W.: *Differential diagnosis*

*of oral and maxillofacial lesions*

St. Louis, Mosby, 1997 WU. 95

**Obstetrica e Ginecologia WP.**

*Obstetrics: normal & problem pregnancies.*

Edited by Steven G., Gabbe – Jennifer R., Niebyl –

Joe Leigh, Simpson

New York, Churchill Livingstone, 2002 WP. 91

*Principles & practice of medical therapy in pregnancy.*

Edited by Norbert, Gleicher. et al.

Stamford, Appleton & Lange, 1998 WP. 92

**Otorinolaringoiatria WV.**

*Clinica otorinolaringoiatrica.*

A cura di G.B., Catalano. et al.

Bologna, Monduzzi Editore, 1993 WV. 21\*-22\*-23

**Pediatria WS.**

*2000 Red Book. XXV rapporto del comitato sulle malattie*

*infettive.* American Academy of pediatrics

Milano, Centro Informazione Sanitaria, 2000 WS. 95

**Sistema Nervoso WL.**

Kandel, Eric R.: *Principi di neuroscienze*

E.R., Kandel- J.H, Schwartz - T.M., Jessel

Milano, Casa Editrice Ambrosiana, 1998 WL. 277\*-278

**Storia della Medicina WZ.**

Taglieri, Alfredo: *Saggio etimologico di termini della medicina*

Pescara, Edizioni Pitagora, 1983 WZ. 24



DALLA LIBRERIA DI ROMOLO SPEZIOLI  
Biblioteca Comunale di Fermo

## De Humani Corporis Fabrica di André Vesale

Un esemplare acquarellato dell'editio princeps nella  
Biblioteca Comunale di Fermo

Il prestigio della raccolta libraria donata dal medico Romolo Spezioli (Fermo, 1642 - Roma, 1723), conservata presso la Biblioteca Comunale di Fermo, si deduce non soltanto dalla consistenza - oltre 15.000 volumi -, ma soprattutto dalla rarità e dal pregio bibliografico degli esemplari che ne fanno parte. La presenza di ben tre esemplari della celebre opera *De Humani Corporis Fabrica* dell'anatomista André Vesale (Bruxelles, 1514-1564) ne è l'esempio più evidente. Tutti e tre sono stati impressi a Basilea da Giovanni Oporino in formato *in folio*: i primi due appartengono all'*editio princeps* del 1543, mentre il terzo è stato stampato nel 1555.

Circa l'esatta identificazione degli esemplari è necessario far riferimento al catalogo manoscritto autografo dello Spezioli, datato 6 febbraio 1706: precisamente figurano a c. 34r, alla lettera V, due citazioni bibliografiche dell'opera di Vesale, relative a due esemplari, rispettivamente della prima e seconda edizione.

Dalla concordanza tra la segnatura del catalogo e quella ancora riscontrabile sul dorso dei volumi è possibile identificare la prima citazione bibliografica con l'esemplare dell'*editio princeps* che si presenta integro, completo sia del frontespizio inciso con la celebre immagine del *Theatrum Anatomicum* sia del ritratto dell'autore e dell'intero apparato iconografico di tavole anatomiche. La seconda citazione del catalogo Spezioli si riferisce all'esemplare impresso nel 1555. Resta da identificare la provenienza del secondo esemplare del 1543, oggetto di studio in questa sede, di cui vengono pubblicate per la prima volta alcune immagini delle tavole anatomiche.

La mancanza delle carte iniziali e del frontespizio del volume rendono più difficile l'identificazione: Spezioli difatti era solito apporre l'*ex-libris* autografo sul v della carta di guardia anteriore che consente l'identificazione di gran parte dei suoi volumi. Inoltre l'esemplare, prima del restauro conservativo recentemente eseguito, si presentava privo della legatura, che molto probabilmente recava l'antica segnatura del volume. Allo stato attuale delle ricerche è possibile avanzare diverse ipotesi: l'arrivo dell'esemplare nella libreria privata romana dello Spezioli, in data posteriore al 1706, in una fase di accrescimento della biblioteca rispetto al primo nucleo originario; l'acquisto del secondo esemplare dell'*editio princeps* per fini di studio dopo la separazione di parte della sua libreria medica con la donazione del 1705 a favore della Biblioteca Comunale di Fermo.

Mentre resta tutto da dimostrare circa le modalità di acquisizione dell'esemplare nella libreria Spezioli, se ne possono affermare con certezza il pregio e la rarità: l'esemplare è mutilo nella parte iniziale - comincia dalla lettera di Vesale all'amico carissimo lo stampatore Giovanni Oporino, profes-

sore di lettere greche in Basilea -, ma è completo per quanto concerne la restante parte dell'opera, presentando - questo il particolare bibliologico di pregio - quasi tutte le tavole anatomiche acquarellate. L'uso del colore per la decorazione iconografica dell'opera di Vesale non è sicuramente sconosciuto, dato che sono stati bibliograficamente già censiti esemplari acquarellati, ma l'originalità del presente esemplare consiste nella finalità "scientifica" dell'acquarellatura eseguita, che impreziosisce maggiormente le tavole anatomiche. I colori vengono sapientemente usati come completamento per lo studio della figura anatomica e non per fini eminentemente estetici. L'argomento di ciascuno dei sette libri in cui si divide l'opera è scandito dall'uso dei colori: il giallo è impiegato per colorare le ossa a cui è dedicato il libro e rende ancor più "vivi" i famosi scheletri pensanti che si ammirano nelle tavole anatomiche iniziali; le diverse tonalità del rosso indicano la minore o maggiore profondità delle fasce muscolari nelle celebri figure degli "spellati" del libro secondo, il grado di irrorazione degli organi interni come ad es. l'intera zona cardiaca del libro sesto, la parte interna del ventre e i visceri del



Fig. 1 - Il frontespizio del *De Humani Corporis Fabrica Libri septem* di André Vesale, custodito nella Biblioteca Comunale di Fermo.

libro sesto, la sezione del cervello nel libro settimo; il verde è usato per evidenziare quelli che in termini moderni si definiscono dotti linfatici e seminali (si vedano le relative immagini riprodotte di seguito). A conferma del fine scientifico dell'acquarellatura si pongono le "legende" usate per indicare parti della figura anatomica e ricopiate a mano, spesso dalla pagina che segue la tavola. Si osservano inoltre frequenti sottolineature del testo e annotazioni a margine in minuscola corsiva di mani diverse, non soltanto nelle pagine di testo, ma anche accanto alle figure anatomiche e schizzi di parti anatomiche a matita rossa sempre a margine del testo. Sono questi tutti segni evidenti di un uso molteplici e continuo dell'esemplare per finalità di studio.

A riprova della finalità puramente scientifica dell'acquarellatura nell'esemplare del Vesale si rileva l'assenza di capilettera decorati o semplicemente di tentativi di decorazione di ornamenti tipografici come vignette e fregi. Una sola eccezione è stata osservata in tal senso: il mostro marino acquarellato in rosso che figura nella vignetta incisa sul v del colophon, dove il nome dello stampatore risulta occultato da un leggerissimo strato di acquarellatura bianca. L'uso del colore rosso nella vignetta in corrispondenza del colophon sul v della carta potrebbe essere spiegato come un ulteriore tentativo di rendere illeggibile il nome dello stampatore, segno di possibile interesse dell'esemplare per lo studio della censura libraria.

L'acquarellatura impreziosisce le tavole anatomiche dell'opera, già celebri di per sé, come alta espressione artistica della tecnica incisoria cinquecentesca. L'attribuzione delle tavole è controversa e richiama i nomi di Domenico Campagnola, e con maggiore insistenza quello di Jan Stephan von Calcar, pittore fiammingo operante a Venezia, allievo del Tiziano, che aveva già collaborato con Vesale nella realizzazione e nel finanziamento delle *Tabulae Anatomicae Sex*: si tratta di sei fogli volanti anatomici illustrati, tre disegnati da Vesale e tre da Calcar, pubblicati a Venezia nel 1538. L'insistenza circa l'attribuzione delle tavole a Stephan von Calcar è inoltre motivata dalla presenza del ritratto di Vesale sia nel *De Humani Corporis Fabrica* che nell'*Epitome anatomica* - una sorta di compendio dell'opera maggiore dato alla luce sempre presso lo stampatore Oporino nel 1543 - di mano certa del Calcar.

L'attenzione iconografica alla rappresentazione anatomica precede l'edizione dell'opera di Vesale, in quanto il genere tipografico dei fogli sciolti di anatomia godeva di una certa popolarità tra la fine del XV secolo e gli inizi del XVII. Dunque non si può negare che l'illustrazione anatomica fosse già sviluppata prima della comparsa del *De Humani Corporis Fabrica*, ma la genialità di Vesale e dell'impresa editoriale compiuta con la pubblicazione dell'opera rappresentano un momento di svolta fondamentale nel valore conferito all'illustrazione anatomica. Essa acquista un ruolo ben preciso nell'ordine scientifico mentale di Vesale come scienziato moderno e nel piano editoriale dell'opera: la tavola anatomica deve "documentare" con esattezza e rigore scientifico la perfetta "macchina" umana. Come nelle scienze esatte - la matema-

tica e la geometria - la figura diventa il paradigma espressivo e concreto di un principio teorico e la base necessaria per la comprensione di esso, così anche nell'anatomia, che con Vesale assurge a scienza "sperimentale" indispensabile al progresso medico, l'illustrazione diventa parte essenziale del contenuto dell'opera. Questo giustifica la finezza tipografica del volume, dalla scelta dei capilettera a quella delle illustrazioni incluse nel testo e a piena pagina, e la commissione della realizzazione dell'apparato iconografico ad artisti importanti. Con Vesale si ha la composizione del conflitto tra teoria e prassi nell'esercizio della medicina: sul valore della componente "manuale", con la dissezione del cadavere umano, va concentrata l'attenzione della medicina moderna. E' proprio questo che Vesale stesso, ritratto nel frontespizio del *De Humani Corporis Fabrica* (si veda la relativa riproduzione) con la mano nelle viscere aperte del cadavere umano, sembra comunicarci nella fissità dello sguardo rivolto ad un ipotetico osservatore, posto nella prospettiva frontale alla scena del *Theatrum Anatomicum*. Tutta la tensione emotiva della scena converge sul tavolo anatomico: il centro dell'attenzione è il cadavere umano che giace con l'addome squarciato attorno a cui si raduna la folla. Il cane e la scimmia, rappresentata in tutta la sua ferinità nell'atto di mordere uno dei presenti, sono collocati ai margini della scena: i loro corpi, protagonisti una volta della sezione anatomica e fonti di informazioni errate per lo studio del corpo umano, ora non sono più oggetto di interesse della medicina. Sul cadavere umano si erge quasi trionfante uno scheletro che sostiene una canna magistrale; molteplici i significati simbolici della figura: mai la morte fu amica della vita come in anatomia, dove lo studio dei cadaveri umani è "vitale" per il progresso del sapere medico verso l'obiettivo principale della conservazione della vita. L'intera iconografia dell'opera già ampiamente studiata - la bibliografia sull'argomento è sterminata! - ha valore simbolico in piena armonia con la temperie culturale e filosofica del pieno Rinascimento in cui si colloca la sua pubblicazione: dal frontespizio ai capilettera, alla distribuzione delle tavole anatomiche, nulla è lasciato al caso ma risponde ad un intento ben preciso dell'autore, sapientemente tradotto dall'editore sul piano tipografico. In questo contesto l'esemplare "fermano" si colloca come elemento di novità, offrendo materiale di ricerca sia agli studiosi di storia della medicina sia delle discipline del libro. Una "scoperta" importante questa che richiama ancora una volta l'attenzione sul fondo bibliografico del medico Spezioli, come fonte inesauribile di sorprese per gli studiosi.

Fabiola Zurlini

Il restauro dell'esemplare del *De Humani Corporis Fabrica* di André Vesale, Basilea, Oporino, 1543, in folio, è avvenuto grazie al contributo della casa Editrice "Media-Med edizioni scientifiche" di Milano ed è stato eseguito nell'anno 2003 dal restauratore Vincenzo Santoro, responsabile del Laboratorio "ESSEVU'-Il libro" di Urbino.

Le riproduzioni delle tavole anatomiche sono state eseguite dal Laboratorio Fotografico Daniele Maiani di Fermo.



Fig. 2 - Pag. 164. Liber I - "Scheletro pensante".



Fig. 3 - Pag 174. Liber II - "Secunda musculorum tabula", sezione dei muscoli "a latu versa".

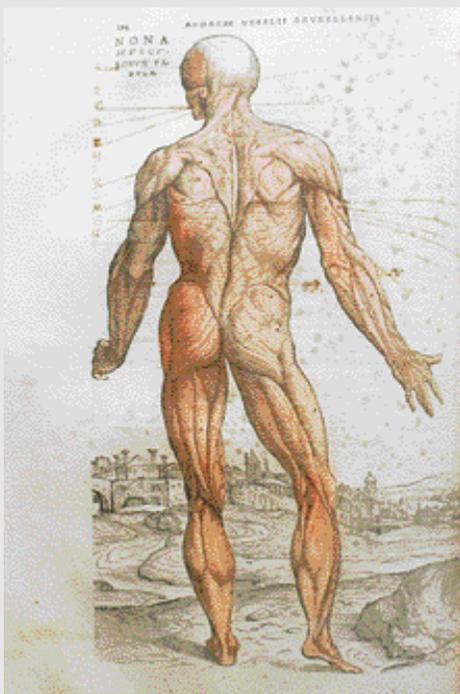


Fig. 4 - Pag. 194. Liber II - "Nona Musculorum Tabula".

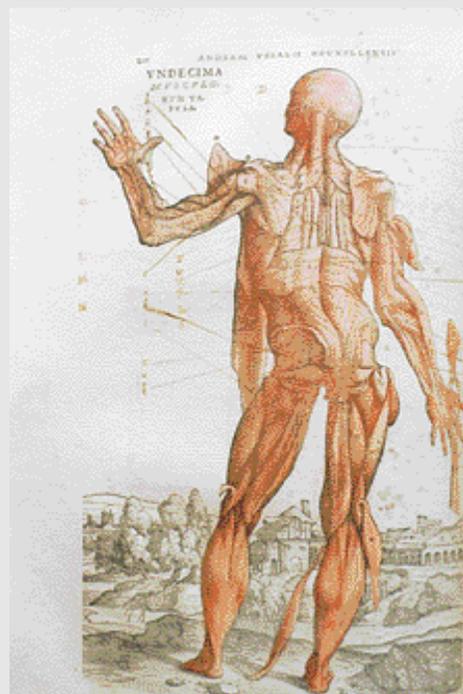


Fig. 5 - Pag. 200. Liber II - Undecima Musculorum tabula. La figura presenta clavicola e scapole in evidenza con i relativi muscoli.

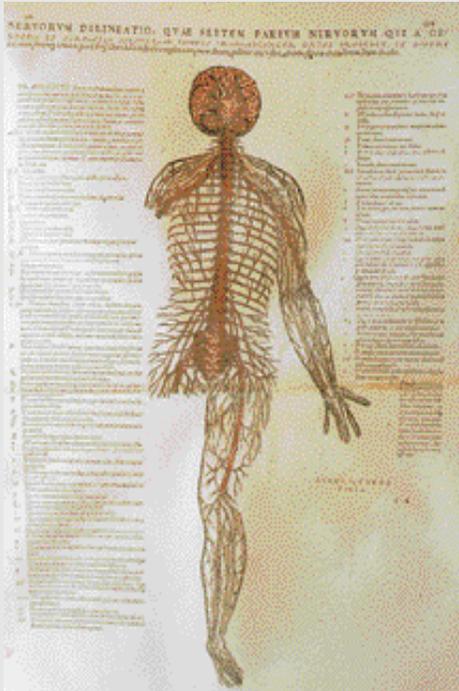


Fig. 6 - Pag. 353. "Nervorum Delineatio,, quae septem parium nervorum qui a cerebro et dorsalis medullae initio pronascuntur...". Tavola del sistema nervoso ripiegat ed inserita a conclusione del Liber IV.



Fig. 7 - Pag. 372. Liber V - "Vigesima secunda libri quinti figura", l' ventre sollevato all'altezza delle costole mostra vari organi, tra cui i reni raffigurati senza l'involucro di protezione.

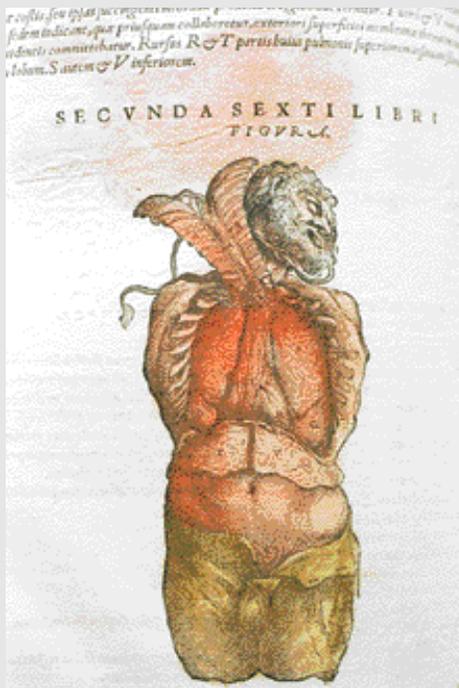


Fig. 8 - Pag. 560. Liber VI - "Secunda Sexti Libri figura", sezione del torace anteriore.



Fig. 9 - Pag. 607. Liber VII - "Tertia septimi libri figura", Liber VII, sezione del cervello.



ALESSANDRA SFRAPPINI  
Biblioteca Mozzi Borgetti  
Macerata

## La Biblioteca Mozzi Borgetti a Macerata - Prima Parte

La Biblioteca Comunale Mozzi Borgetti fu aperta al pubblico nel 1787. La sua origine è legata al Collegio gesuitico maceratese, soppresso nel 1773 per effetto della bolla *Dominus ac Redemptor* che, come è noto, segnò universalmente la fine della Compagnia di Gesù. Sorto assai precocemente nel 1561, il Collegio maceratese si stabilì nel 1565 nell'antico fabbricato attiguo alla centralissima Chiesa di San Giovanni e divenne una delle sedi di studio e di formazione religiosa più importanti della regione. Retto già per volere di Sant'Ignazio da personaggi di prim'ordine, esso ebbe fra i primi docenti Giovanni Botero. Il più illustre fra gli allievi fu senza dubbio il grande missionario Matteo Ricci, nato a Macerata nel 1552 e morto a Pechino nel 1610. I padri gesuiti tennero regolarmente dal 1638 gli insegnamenti universitari e svolsero un fondamentale ruolo di orientamento della vita spirituale e sociale della città, anche attraverso le congregazioni erette all'interno del collegio, la predicazione, la creazione delle *Quarant'ore*, le accademie musicali.

Quando la città ottenne, con breve pontificio datato 15 dicembre 1773, la sede del collegio e la biblioteca dei gesuiti perché fossero destinate ad uso pubblico, le opere appartenute ai padri risultavano poco aggiornate ai bisogni culturali e formativi del tempo. Il conferimento della biblioteca al Comune, contro le attese del vescovo e grazie all'appoggio del potente cardinale antigesuita maceratese Marefoschi, fu indubbiamente un evento rimarchevole nel contesto cittadino. Tuttavia, l'atteggiamento pragmatico assunto negli anni seguenti da chi ebbe in carico la raccolta (con il suo conseguente vistoso "dimagrimento") è stato segnalato da un'attenta studiosa di storia delle biblioteche e dei fatti culturali, la Prof.ssa Borraccini Verducci<sup>1</sup> come una forma di "damnatio memoriae". Significativamente, lo scarto operato sui libri dei Gesuiti consentì nel 1786 di avere il denaro proprio per l'acquisto, fra le altre, di alcune opere emblematiche della mutata temperie culturale: *Encyclopédie methodique*, *Planches de l'Encyclopédie*, *Histoire naturelle des animaux*.

Per una breve illustrazione dei libri scientifici della Mozzi Borgetti occorre a nostro avviso partire proprio dallo sforzo compiuto da chi si occupava della nascente biblioteca pubblica per aggiornarla e sintonizzarla sui temi della cultura scientifica che erano maturati nel corso del Seicento e del primo Settecento. Grazie alla messa a punto degli stru-

menti principali della divulgazione, quali i periodici e le enciclopedie, la cultura illuministica forniva infatti alla rivoluzione scientifica i canali della massima circolazione ed ampiezza. Era la sensibilità a questi temi da parte di alcuni fautori ed artefici della nuova biblioteca maceratese a guidare le scelte bibliografiche e, ancor prima, ad ispirare, nell'ambito del programma decorativo studiato per l'allestimento dei locali, una serie di piccoli medaglioni a tempera sulle paraste lignee della galleria centrale che fossero dedicati ad un drappello di uomini di scienza dei secoli XVII e XVIII, accanto a qualche filosofo e giurista di epoche anteriori.

Presentazione di una biblioteca aggiornata e ricettiva dei progressi della scienza e anche annuncio dell'annesso museo naturalistico "universale" secondo il disegno del primo grande benefattore Bartolomeo Mozzi, questa rassegna, tutto sommato di modesta resa artistica, non va trascurata nel suo significato programmatico e per i soggetti scelti. Effigiati a tempera dalla mano del pittore maceratese Vincenzo Martini, cui si devono le decorazioni più interessanti delle sale dell'ex collegio gesuitico e che possiamo presumere abbia utilizzato direttamente i ritratti reperibili in antiporte e frontespizi di edizioni della biblioteca, troviamo Linneo e Boerhaave, Vallisnieri e Molinelli, Morgagni e Boyle oltre a Galilei, Torricelli, Newton.

Per l'inaugurazione della Pubblica Libreria – che, oltre a quanto era stato conservato del vecchio fondo gesuitico, presentava i libri donati dall'uditore di Rota avvocato Mornati e la preziosa raccolta dei due fratelli Mozzi, in ambienti rinnovati e arredati appositamente – fu pubblicata nel 1787 una *Descrizione* nella quale ogni elemento decorativo delle sale e dunque anche questi piccoli medaglioni venivano accuratamente illustrati:

*si fecero in esso Atrio dipingere da altro egualmente applaudito Maceratese Pittore, Sig. Vincenzo Martini, in alcuni scudetti ricavati ne' sedici Pilastrì, altrettanti uomini illustri, ricercandone li più accreditati esemplari, la metà Italiani, e l'altra stranieri, che in otto diverse primarie facoltà possono a ragione proporsi come principali esemplari.*<sup>2</sup>

Per ammissione dell'anonimo estensore della *Descrizione*, sappiamo che questa scelta non era stata condivisa da tutti. Plausibilmente, sulle pareti d'ingresso della patria biblioteca ci si aspettava piuttosto di vedere ritratti i più illustri concittadini. Viceversa appare evidente, da parte di chi aveva suggerito i soggetti, non soltanto l'intenzione di illuminare i frequentatori futuri della Biblioteca richiamandosi ai massimi magisteri scientifici, ma pure la





volontà di dare risalto, fra questi, alle più recenti generazioni di scienziati, come prova la presenza del Morgagni morto appena nel 1771.

Se dunque la biblioteca pubblica maceratese appare al suo sorgere non tanto più ampia, sotto il profilo della consistenza libraria, di quella del collegio che l'aveva preceduta, assai chiara fin dagli esordi è l'ambizione a divenire un luogo diverso, di aggiornamento sulle conquiste della scienza e di mediazione verso gli ampi orizzonti della cultura europea attraverso l'accesso alle pubblicazioni di società e accademie scientifiche, di università, di orti botanici, osservatori astronomici e gabinetti scientifici di cui la raccolta Mozzi era particolarmente dotata ed incrementandosi con la sottoscrizione di nuove opere in corso di pubblicazione.<sup>3</sup>

Non sarebbe possibile ripercorrere, neppure a grandi tappe, il lungo cammino degli incrementi e delle donazioni che hanno reso oggi la Comunale di Macerata una biblioteca, per alcuni settori, di richiamo assoluto. Con i suoi trecento incunaboli, le 4600 edizioni del XVI secolo, l'abbondanza di testi giuridici, gli importanti fondi archivistici privati e con alcuni preziosi manoscritti donati dal Borgetti e da altri bibliofili e collezionisti, l'istituzione maceratese rappresenta una delle ricchezze librerie della Regione. La presenza dell'insegnamento di Medicina nell'Università fino all'Unità d'Italia non mancò di riflettersi sulle collezioni della biblioteca che agli insegnamenti universitari faceva da supporto e alla quale studiosi e docenti presentavano proprie pubblicazioni o donavano personali raccolte. Una vicenda tanto affascinante quanto ancora poco indagata.

Se ci siamo soffermati sugli esordi, legati a benefattori quali i Mozzi e il Borgetti, ma pure al primo bibliotecario stipendiato, Domenico Troili che si era fatto conoscere alla Biblioteca Estense per le sue ricerche e pubblicazioni sulla fisica e l'astronomia, è stato esclusivamente nell'intento di far intravedere un tessuto connettivo, qualche filo di quella fitta trama di relazioni storiche e culturali che tengono uniti (al loro interno e reciprocamente fra loro) i molti nuclei librari da cui istituzioni come la nostra risultano composte.

Le immagini qui riportate danno un primo assaggio delle edizioni di opere di anatomia e fisiologia presenti nella raccolta Mozzi, confluita alla Comunale a seguito della donazione fatta nel dicembre 1783 dal nobile Bartolomeo, anche in nome del fratello Giuseppe, studioso di medicina, matematica e astronomia, appassionato botanico e naturalista, morto nel 1777.

Della vasta ed aperta cultura di quest'ultimo personaggio, che aveva studiato a Bologna e poi a Roma, per passare a Parigi, a Londra e a Cambridge ed infine rientrare in Italia stabilendosi a Napoli, restano numerose testimonianze dei contemporanei e fornisce indubbia conferma la serie dei libri stranieri, soprattutto inglesi e francesi, di argomento prevalentemente scientifico che egli riuscì con molti sacrifici economici a procurarsi.<sup>4</sup>

## Bibliografia

- 1) R.M. Borraccini Verducci, La libreria del Collegio Gesuitico maceratese (1565 -1773) in *Una pastorale della comunicazione. Italia, Ungheria e Cina. L'azione dei Gesuiti dalla fondazione allo scioglimento dell'Ordine*, Atti del Convegno Internazionale di studi, Roma Macerata 24 -26 ottobre 1996, Roma 1999.
- 2) *Descrizione della pubblica Libreria e Museo maceratese, Macerata 1787, pVIII*. La pubblicazione è attribuita a Domenico Troili.
- 3) Sulla biblioteca di Bartolomeo e Giuseppe Mozzi si veda, oltre a quanto reperibile nel volume *La Biblioteca Mozzi Borgetti di Macerata*, a cura di A. Sfrappini, Roma 1993 (con citazione della bibliografia precedente), il contributo di D. Fioretti, *Biblioteche private, laiche ed ecclesiastiche, fra Sette ed Ottocento*, in *Istituzioni culturali del Maceratese. Atti del XXXIV Convegno di Studi Maceratesi*, Abbadia di Fiastra, 7-8 dicembre 1998, Macerata 2000, pp.205-227. Della stessa autrice è un profilo culturale di Giuseppe Mozzi nel saggio *La cultura dei lumi nelle biblioteche nobiliari alla vigilia della Rivoluzione in La rivoluzione nello Stato della Chiesa 1789-1799*, a cura di L. Fiorani, Pisa - Roma, 1997, pp.173 - 229. Si vedano in particolare le pp.185 -192.
- 4) Dalle poche copie di lettere inviate dal Mozzi a corrispondenti inglesi, conservate nel fondo manoscritti della Biblioteca traspare la sobrietà del suo stile di vita e l'assoluta dedizione agli studi. Da Napoli, nel 1777, scriveva di rimpiangere la *free speaking e free printing London* in cui si era abituato ad essere costantemente aggiornato sui fatti della scienza come sui principali avvenimenti internazionali. Rientrando in patria con notevole sforzo economico aveva spedito strumenti scientifici e libri dall'Inghilterra all'Italia riservando molte più cure al loro che al proprio viaggio.



MARIA MONTRONI

Allergologia e Immunologia Clinica  
Università Politecnica delle Marche

*Lezione tenuta presso la Facoltà di Medicina il 10 ottobre 2002 per il Ciclo di Conferenze Memoria e Attualità della Medicina, introduttive alle Professioni Sanitarie, per gli Studenti del primo anno dei Corsi di Laurea triennale e specialistica.*

## I vaccini, da Jenner ai vaccini a DNA

La scoperta dei vaccini rappresenta forse la più grande conquista della medicina, perchè ha permesso di stroncare la diffusione di molte malattie infettive in passato mortali come il vaiolo, di eradicare nei paesi civilizzati la poliomielite, di evitare a molte persone di contrarre infezioni a rischio di gravi conseguenze quali tetano, rosolia, tifo, epatite B ed altre.

La pratica della vaccinazione consiste nello stimolare una reazione immune protettiva nei confronti di uno specifico agente infettivo mediante la somministrazione di componenti dell'agente stesso dotate di caratteristiche immunogene ma prive di patogenicità; tale somministrazione ha l'obiettivo di indurre una risposta immunitaria attiva analoga a quella che si verifica nell'infezione naturale e di conseguenza - soprattutto - lo stabilirsi di una specifica memoria immunologica che consentirà al sistema immune di organizzare rapidamente una pronta reazione ad uno o più successivi contatti con il medesimo patogeno.

Nella storia della immunologia si attribuisce la scoperta del primo vaccino ufficiale a Edward Jenner il quale nel 1798 per mezzo della prima pratica di immunizzazione vaccinale riuscì ad eradicare la malattia del vaiolo in Inghilterra (Fig. 1).

Ma già molto prima di tale data, presso alcune popolazioni orientali era in atto un sistema di immunizzazione contro il vaiolo, pratica detta "vaiolizzazione", che consisteva nell'inoculazione, per scarificazione cutanea, di materiale proveniente dalle pustole di soggetti affetti da casi di cosiddetto vaiolo leggero, i quali cioè riuscivano spontaneamente a controllare l'infezione sino a guarirne.

Sul finire del '700 Jenner scoprì che l'agente eziologico del vaiolo era presente sia nella varietà responsabile della drammatica malattia nell'uomo, sia in una forma bovina la quale invece causava negli animali un'infezione inapparente e autolimitante. Pensò quindi di utilizzare l'inoculazione sperimentale del materiale infetto del bovino per proteggere l'uomo contro il vaiolo. Nella sua pubblicazione originale sulla malattia bovina (Londra 1798) Jenner cercò un nome latino per l'affezione del bestiame, che non era ancora stata descritta, coniato la denominazione "variolae vaccinae". Da questo nome i francesi derivarono il termine "vaccination" per indicare il trattamento jenneriano e da allora la

denominazione si estese a tutte le pratiche di immunizzazione attiva, che hanno radicalmente mutato la vita dell'umanità (Fig. 2).

Dopo l'esperienza del medico inglese, tale presidio preventivo si estese ad un numero sempre crescente di malattie infettive, segnando vere e proprie svolte nell'epidemiologia infettivologica (Tab. 1).

Varie sono le modalità adottate per conferire ad un individuo una protezione immunitaria nei confronti di numerose infezioni, ma tutte possono essere ricondotte a due tipi di immunizzazione, passiva e attiva.

Nella immunizzazione passiva, che si ottiene mediante la somministrazione di anticorpi preformati, non viene indotta una memoria specifica e l'immunità è di breve durata in quanto presente solo per il periodo della persistenza in circolo, cioè dell'emivita, dell'anticorpo iniettato. Il soggetto in questo caso non risulta protetto nei confronti di esposizioni successive al medesimo antigene.

Tre sono i tipi di preparazioni utilizzate per l'immunizzazione passiva, che altro non è che una profilassi per l'immediato:

- 1) immunoglobuline sieriche polispecifiche umane - quasi sempre della classe IgG - derivate da un pool di donatori di sangue, in passato impiegate a scopo profilattico di infezioni diverse, oggi utilizzate principalmente come terapia sostitutiva nei malati con deficienze a carico dell'immunità umorale;
- 2) immunoglobuline sieriche umane a specificità determinata - derivanti da soggetti che hanno superato l'infezione - utilizzate per la profilassi della epatite B e del tetano;
- 3) sieri animali contenenti specifici anticorpi (sieri antidiarico, antitetanico, antiofidico).



Fig. 1- Edward Jenner.



Alcuni esempi di immunizzazione passiva nella pratica clinica sono costituiti dalla immunoprofilassi per il tetano (in cui possono venire impiegate sia IgG umane che equine) e per l'epatite B, che sono entrambe pratiche mediche correnti; la somministrazione di siero - di provenienza animale - contro il veleno di rettili è invece uno strumento per il soccorso immediato ed estemporaneo soprattutto in montagna o comunque in zone rupestri.

Un'altra modalità di immunizzazione passiva, che si verifica in natura senza l'intervento dei medici o comunque senza intervento esterno, è il passaggio transplacentare di IgG dalla madre al feto, che conferisce al bambino una protezione polispecifica durante i primi mesi di vita, quando il suo sistema immunitario è in fase di sviluppo e non ancora in grado quindi di proteggerlo appieno dagli agenti esterni.

Nella immunizzazione attiva, mediante la somministrazione di vaccini viene indotta nel soggetto immunizzato una produzione di anticorpi per gli antigeni contenuti nel vaccino e/o una attivazione della risposta immunitaria cellulo-mediata, venendosi così a creare una memoria immunologica specifica che protegge l'individuo vaccinato per un

lungo periodo di tempo, talora per tutta la vita.

Per risultare efficace e rispondere pertanto alle aspettative, un buon vaccino deve ottemperare ad alcuni requisiti essenziali, che sono :

- la capacità di indurre una immunità prolungata nel tempo;
- la specificità verso l'antigene microbico in causa;
- l'assenza di patogenicità;
- la facile conservabilità;
- la facilità di somministrazione;
- il costo sostenibile.

Il successo dei programmi vaccinali nell'eradicare determinate malattie infettive dipende poi da alcune condizioni essenziali, tra cui si sono dimostrate vantaggiose: (a) che l'infezione sia limitata alla specie umana senza la presenza di *reservoir* animali; (b) che siano in causa ceppi microbici a scarsa virulenza e con antigeni stabili, cioè espressi in tutte le fasi vitali del microrganismo.

Per contro quindi la variabilità antigenica, l'elevata virulenza microbica e la presenza di serbatoi di infezione in animali o nell'ambiente, riducono le probabilità che la vaccinazione debelli la malattia.

I vaccini hanno un fondamentale, insostituibile impiego profilattico, mentre qualsiasi loro utilizzo terapeutico è stato da tempo - e sino ai giorni nostri - abbandonato perchè ritenuto di scarsa sussistenza a fronte della disponibilità di numerosi farmaci antimicrobici attivi sulla maggioranza dei patogeni conosciuti, fatta eccezione per molti tra quelli di natura virale. Pertanto ad oggi l'utilizzo terapeutico dei vaccini è limitato a quelle affezioni con andamento sub-acuto e cronico causate da microbi antibiotico-resistenti, ma da alcuni anni se ne preconizza l'impiego nella malattia da HIV, nella quale si stanno sperimentando diversi tipi di vaccini terapeutici.

Le preparazioni vaccinali possono essere ricondotte a due classi principali: i vaccini di prima generazione e quelli di seconda generazione.

I vaccini di prima generazione, così chiamati perchè entrati per primi nella pratica clinica, comprendono:

1798	Vaiolo
1880	Rabbia
1923	Difterite
1926	Pertosse
1927	Tetano
1955	Poliomelite
1963	Morbillo
1967	Parotite
1968	Rosolia
1985	Haemophilus Influenzae

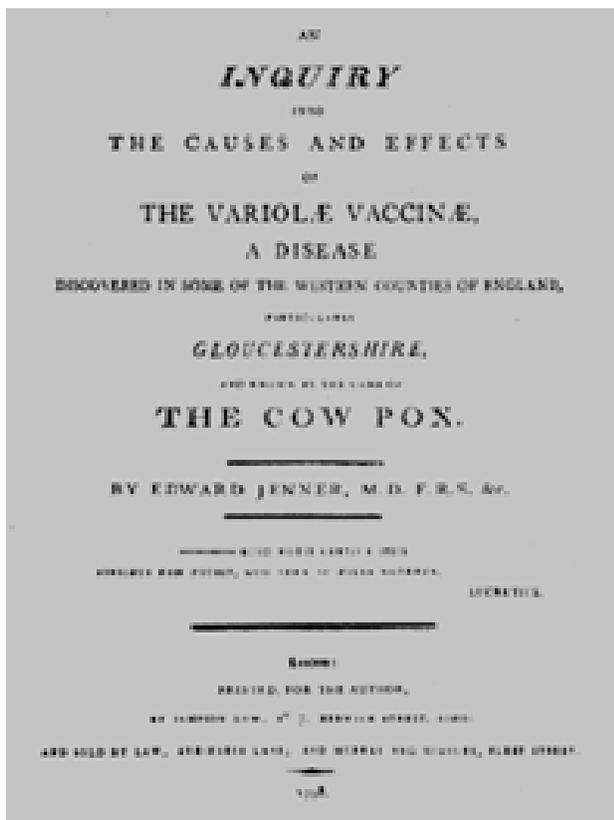


Fig. 2 - Frontespizio della pubblicazione originale di Jenner.

Tab. 1 - Principali date nella storia dei vaccini.





### 1) Anatossina o tossoide

L'anatossina, o tossoide, è un'esotossina batterica che in seguito all'azione di sostanze chimiche - la formaldeide è la più efficace per questo scopo - o per un semplice meccanismo di invecchiamento, ha perso il suo potere tossico mantenendo inalterate le caratteristiche antigeniche. I tossoidi inducono la produzione di anticorpi anti-tossina ma non stimolano la immunità contro gli antigeni del batterio. Esempi sono i vaccini antidifterico ed antitetanico.

### 2) Vaccini allestiti con agenti microbici uccisi

Sono preparati in cui il batterio o il virus potenzialmente patogeni vengono uccisi con il calore o con trattamenti chimici che ne rispettano tuttavia l'antigenicità. Tali vaccini inducono una risposta umorale ma non stimolano quella cellulo-mediata. Esempi classici sono il vaccino anti-tifico di Salk e quello anti-epatite A.

### 3) Vaccini allestiti con agenti microbici vivi attenuati

Anche in questo caso i patogeni, pressoché esclusivamente virus, vengono resi incapaci di produrre una malattia nell'ospite, rimanendo però vitali e conservando integre le strutture molecolari dotate di proprietà antigeniche. Un metodo utilizzato per attenuare un virus consiste nel farlo replicare in cellule diverse da quelle che abitualmente lo ospitano. In tal modo il virus va incontro a mutazioni che gli permettono di sopravvivere ma al tempo stesso ne riducono sia la fitness che la virulenza nei confronti dell'ospite originale.

Circa 100 anni dopo Jenner, Louis Pasteur (Fig. 3) ha segnato un'altra importante svolta nella storia dei vaccini. Pasteur nel 1880 fu il primo al mondo ad ottenere un vaccino attenuato riuscendo a mantenere il virus della rabbia dei cani in colture a lungo termine in cellule di coniglio.

Il vantaggio principale dei vaccini virali attenuati è che, pur infettando le cellule, essi non sono citopatici ed inducono caratteristicamente delle forti risposte citotossiche, cellulo-mediate, che rappresentano il meccanismo più utile per la difesa contro i virus. La loro limitazione maggiore risiede nel problema della sicurezza di somministrazione; anche se remota, esiste infatti la possibilità che ulteriori mutazioni possano ricondurre il virus alla sua forma *wild-type*, quindi nuovamente patogena. Per tale motivo viene sconsigliato il loro utilizzo nei soggetti con un sistema immunitario compromesso. Esempi di questo gruppo sono il vaccino antipolio di Sabin, il vaccino contro il morbillo e quello per la febbre gialla.

I vaccini di questo tipo conferiscono una immunità che dura spesso per tutta la vita e perciò sono considerati tra i migliori esistenti.

Nell'ambito dei vaccini costituiti da microrganismi vivi, merita un cenno quello per la tubercolosi, costituito da una sospensione di bacilli attenuati appartenenti al ceppo gram+

del *Mycobacterium Bovis*, antigenicamente simile al *Mycobacterium Tuberculosis*. Questo batterio apatogeno, scoperto all'inizio del '900 da Albert Calmette e Camille Guérin, due ricercatori dell'Istituto Pasteur di Parigi dai quali derivò il nome, venne somministrato per la prima volta nel 1921, ma il suo utilizzo non trovò larga applicazione come mezzo di profilassi antitubercolare per la sua efficacia non ottimale in tale indicazione, e dopo gli anni 50 per l'avvento di validi farmaci antimicrobici specifici. Negli anni 70 alcune scuole oncologiche francesi ne raccomandarono l'utilizzo come strumento di immunostimolazione generica, di potenziale efficacia a complemento delle terapie citostatiche in differenti forme di neoplasie ematologiche. In ambito oncologico, il BCG viene tuttora impiegato nell'ottica di attuare una immunoterapia non specifica in alcune forme di tumori soprattutto urologici. Inoltre, è attualmente allo studio il suo utilizzo per i vaccini di nuova generazione, come vettore batterico del DNA plasmidico.

I vaccini di seconda generazione hanno preso il via in tempi relativamente recenti (negli anni '80), in quanto per la loro preparazione ci si avvale di tecniche di biologia molecolare che sono state sviluppate a partire dal 1970.

Ne fanno parte:



Fig. 3 - Louis Pasteur nel suo studio.



1) *Vaccini con antigeni purificati*

Costituiti da una singola proteina immunogena del microrganismo, di alto peso molecolare, la quale viene prodotta in laboratorio con tecniche di DNA ricombinante. Un esempio caratteristico è il vaccino anti-epatite B.

2) *Vaccini glicoconjugati*

Preparati in cui epitopi polisaccaridici degli agenti microbici vengono legati a *carriers* proteici quali il tossoide tetanico ed altri. Un esempio è il vaccino contro l'*Haemophilus Influenzae* tipo B; ancora in fase di sviluppo quelli contro il meningococco e lo pneumococco.

3) *Vaccini peptidici*

Analoghi ai precedenti, sono costituiti da sequenze brevi di peptidi sintetici - inferiori a 20 aminoacidi - che corrispondono ad epitopi noti di un agente infettivo, legati poi ad un *carrier* proteico a formare il vaccino peptidico.

Con l'espansione dei vaccini di questo gruppo, si è rinnovato l'interesse attorno a strutture cosiddette adiuvanti, che quando incorporate in una formulazione vaccinica agiscono favorendo - in rapidità, entità e durata - le risposte immunitarie specifiche verso gli antigeni del vaccino. Essendo i vaccini di seconda generazione costituiti da soli antigeni purificati, privi pertanto delle componenti autoadiuvanti facenti invece parte dei vaccini di prima generazione che utilizzano il microrganismo in toto, il loro legame con una di queste strutture ne aumenta le dimensioni attivando la fagocitosi e promuovendo la flogosi nel sito di inoculazione e la produzione locale di citochine. Gli adiuvanti testati per l'utilizzo nei vaccini umani sono svariati: in forma di gel, o in stato di emulsione oleosa, o particolati, o di derivazione microbica, sintetici, di natura citochinica.

I tre tipi di vaccini suddetti si basano sull'utilizzo di tecniche di DNA ricombinante per produrre in vitro le molecole antigeniche da inoculare. E' questo che li differenzia dalla più

recente strategia vaccinale, il cui fulcro sono i vaccini a DNA.

4) *Vaccini a DNA*

In questa come in altre scoperte scientifiche, è entrata in gioco la *serendipity*, cioè la fortuna nel trovare cose di valore in maniera del tutto fortuita, senza averle cercate. Negli anni 50, esperimenti totalmente estranei a quelli dediti allo sviluppo di vaccini avevano dimostrato che il trasferimento di materiale genico in cellule animali *in vivo* induceva sia la produzione delle proteine codificate dai geni presenti nell'inoculo, sia la sintesi di anticorpi rivolti verso le proteine stesse, tanto che la ricerca di questi anticorpi veniva utilizzata come indice indiretto di attività del gene introdotto. Tale fenomeno costituì un effetto indesiderato quando, negli anni 70 e fino ai primi anni 80, si iniziarono tentativi di allestire protocolli di terapia genica, ambito in cui la possibilità di una risposta immune contro i prodotti dei geni terapeutici rappresentò una seria ipotesi alla rapida diffusione di tale approccio terapeutico. Nei primi anni 90 questa, che era una spina nel fianco dei ricercatori operanti nel campo della terapia genica, fu colta da altri gruppi di ricerca come una opportunità da volgere a proprio vantaggio, o meglio a favore delle strategie vaccinali.

Già nel 1992 esperimenti su animali, attuati in diversi focolai scientifici statunitensi (Stephen Johnston-Texas, Philip Felgner-California, Margaret Liu-Pennsylvania, Harriet Robinson-Massachusetts, David Weiner-Pennsylvania) dimostrarono incontrovertibilmente la bontà di questo accorgimento e la sua possibile trasferibilità alla pratica vaccinale.

Da allora, e con l'apporto di altre successive ricerche sugli animali, si acquisì come reale ed incontestabile il fatto che la stimolazione del sistema immune a produrre linfociti B, linfociti T citotossici e T helper specifici per determinanti antigenici di agenti infettivi si otteneva anche integrando il DNA dei determinanti stessi in cellule dell'ospite. E da questa realtà si partì con le sperimentazioni nell'uomo, che sono ancora agli inizi.

I vaccini a DNA rappresentano l'ultimo ritrovato nel campo della immunizzazione attiva e sembrano fornire numerosi vantaggi sia in termini di sicurezza che di convenienza economica. Si tratta di preparati costituiti da plasmidi, cioè molecole circolari di DNA a doppio filamento provenienti da batteri, nelle quali sono inseriti geni che codificano per una o più proteine antigeniche. Vengono introdotti con una siringa per via intramuscolare, o per via intradermica con un dispositivo definito "pistola genica". In entrambi i casi il materiale genico veicolato dal plasmide si integra nei nuclei di cellule dell'ospite, inducendole a sintetizzare le proteine antigeniche. Tali proteine dovrebbero evocare a loro volta una

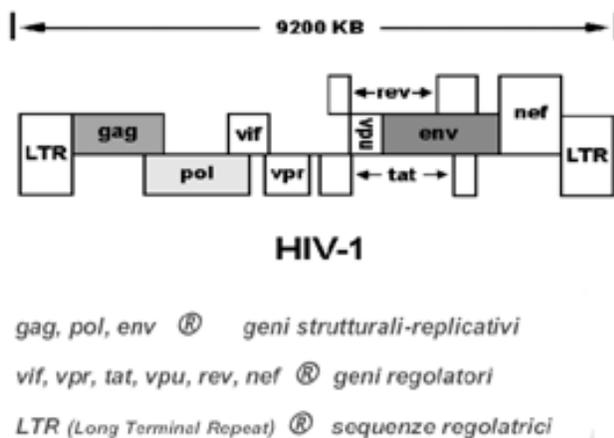


Fig. 4 - Genoma di HIV.



forte e duratura risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata.

Questi vaccini sono incapaci di causare infezioni poiché vengono utilizzati solo alcuni dei geni del microrganismo - quelli che codificano per le proteine antigeniche - mentre vengono scartati i geni responsabili della sintesi di proteine strutturali e funzionali indirizzate a, e indispensabili per, la replicazione e la proliferazione del patogeno. Con questo tipo di vaccini si potrebbero mantenere gli aspetti positivi di quelli di prima generazione, in particolare dei vaccini con microrganismi attenuati, evitandone i rischi. Inoltre le nuove tecniche di bioingegneria sono economiche, riproducibili e danno origine a prodotti più stabili dei vaccini tradizionali.

I vaccini a DNA sono in via di valutazione per prevenire varie infezioni (HIV, herpes, influenza, epatite B, malaria), per rinforzare le risposte immuni in soggetti già con malattia da HIV, per contrastare alcuni tipi di tumori (Ca prostatico e del colon, linfomi maligni). Benché il cancro non sia considerato di origine infettiva (sinora), numerosi dati suggeriscono la possibilità di combatterlo stimolando le reazioni immunitarie dirette contro gli antigeni associati ai diversi tumori.

E questa sarebbe ovviamente, al giorno d'oggi, una applicazione di enorme impatto sociale.

Le sperimentazioni terapeutiche sul fronte dei vaccini a DNA sono state sinora volte ad indagare la possibile tossicità dei plasmidi introdotti e l'eventualità che la risposta immune che si sviluppa verso il DNA somministrato coinvolga anche il DNA del paziente trattato.

L'ultimo "strillo" nel campo dei vaccini per le malattie infettive è il ritorno delle vaccinazioni terapeutiche, abbandonate forse anche perché le modalità "rudimentali" con cui venivano allestiti i vaccini non avevano permesso di constatarne una efficacia apprezzabile in questa indicazione. Oggi, sulla scorta di più approfondite, se pur certamente ancora incomplete, conoscenze dei meccanismi molecolari e genetici che sono alla base di molti fenomeni

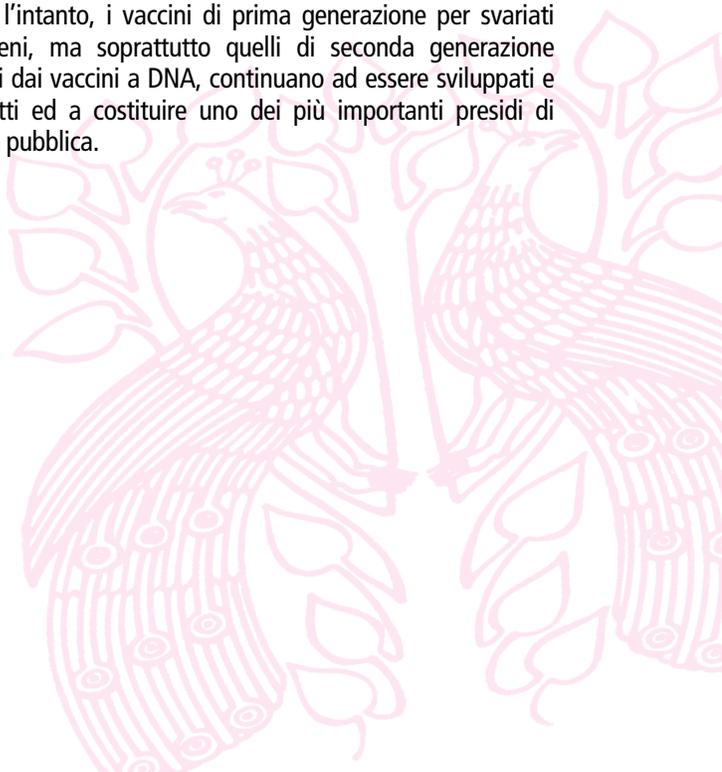
biologici, si sono ideati tipi di vaccini e programmi vaccinali basati sul presupposto che la stimolazione della immunità specifica mediante vaccini in aggiunta a quella spontanea, possa risultare in grado di potenziare la capacità del sistema immune di un ospite nel contrastare un agente infettivo la cui eradicazione non sia possibile per via iatrogena, eradicazione che si tenta di raggiungere con meccanismi immunologici di citotossicità specifica associata ad anticorpi protettivi, i quali ultimi sembrano particolarmente importanti nelle fasi precoci dell'infezione.

E' questo il caso dei vaccini contro l'HIV, malattia ad oggi curabile ma non guaribile, per la quale sono in fase sperimentale diversi approcci vaccinali, fra cui sembra promettente quello ideato da Barbara Ensoli all'Istituto Superiore di Sanità. Il fulcro di questo vaccino è la proteina tat, una proteina di HIV codificata dall'omonimo gene, che ha la importante funzione di transattivare la trascrizione e la traduzione delle proteine virus-specifiche grazie al suo selettivo legame con le sequenze LTR del genoma virale.

La vaccinazione, finora eseguita con risultati apprezzabili sulle scimmie infettate da SIV, consiste in due tipi di approccio: (a) l'inoculo della proteina tat in stato biologicamente attivo e (b) l'inoculo del tat DNA. In entrambi i casi si dovrebbe avere una risposta immunitaria diretta verso tutte le proteine tat presenti nell'organismo dei soggetti infettati - che impedisca a tali proteine di legarsi alle sequenze LTR e quindi di promuovere la sintesi delle proteine virali, comprese quelle regolatorie, indispensabili per la sopravvivenza del virus.

Il cammino dei vaccini a DNA è tuttavia ancora lento ed arduo, perché le sperimentazioni richiedono tempi prolungati e sono inoltre gravate da costi pressoché insostenibili.

Per l'intanto, i vaccini di prima generazione per svariati patogeni, ma soprattutto quelli di seconda generazione diversi dai vaccini a DNA, continuano ad essere sviluppati e prodotti ed a costituire uno dei più importanti presidi di sanità pubblica.



## Antropologia e Psicologia

### La costruzione della conoscenza nel ciclo di vita, soggettività e oggettività

#### Seconda parte - La costruzione del sé

Recenti contributi di ordine neurobiologico, come quelli di Damasio, hanno sottolineato la base soggettiva ed emozionale della coscienza. Riprendendo l'intuizione di Nicolas De Malebranche – secondo il quale la mente può conoscere la propria esistenza attraverso il sentimento – Damasio ha ricavato dalla clinica neurofisiologica le basi emozionali della conoscenza, che non è accessibile attraverso i sensi, si presenta come una sorta di configurazione costruita con i segni non verbali del corpo e si esprime, al tempo stesso, in modo netto e vacuo. La realtà, pertanto, non è qualcosa di conoscibile in maniera del tutto univoca ed oggettiva, quanto piuttosto qualcosa che non può mai essere considerata del tutto indipendente dal soggetto che la percepisce e la riordina nel corso del suo ciclo di vita.

La storia etimologica stessa del termine "scienza" (latino "scientia") è indicativa al riguardo: come ha osservato Semerano, essa deriva dall'accadico "se'u", ebraico "sa'a" (cfr. latino "sapio", tedesco "sehen", inglese "see"), per cui è un "vedere-sapere", un sapere derivante dal vedere, dall'aver cercato di scorgere. La conoscenza deriva quindi da un processo attivo e costante di osservazione e di ricostruzione della realtà percepita, attraverso il quale ciascun individuo attribuisce a sé e al mondo uno specifico significato, sul quale basa la propria coerenza interna e il proprio senso di identità e di unicità personale.

La costruzione della conoscenza è un processo evolutivo che attraversa l'intero ciclo di vita, in quanto ogni ulteriore apprendimento produce modificazioni che influenzano le successive esperienze. Il sé, come ha osservato LeDoux, rispecchia i processi di interconnessione tra i neuroni cerebrali, dato che le sinapsi rappresentano i canali di flusso e di immagazzinamento delle informazioni. A questo proposito, le ricerche di Singer hanno messo in evidenza che la plasticità neuronale rappresenta una sorta di "cultura partecipata": sistemi neuronali differenti infatti possono fare esperienza di una stessa situazione, codificandola in parallelo. Sono state individuate delle "zone di convergenza" che integrano l'elaborazione di sistemi indipendenti e la influenzano.

Come si può vedere dalla Fig. 1 (da Nardi B., *Processi Psicologici e Psicopatologia nell'Approccio Cognitivo*. Franco Angeli, Milano, 2001), l'informazione raggiunge sia in maniera più diretta le strutture sottocorticali (ove vengono attivati sistemi di difesa e di intervento rapido, implicito e inconsapevole) sia le strutture corticali (dove lo stimolo viene elaborato a livello esplicito e consapevole). Esistono ovviamente collegamenti nelle due direzioni tra strutture sottocorticali e strutture corticali. In particolare, dalla corteccia (nello specifico, dai sistemi responsabili delle rappresentazioni sensoriali di oggetti ed eventi) gli stimoli

BERNARDO NARDI

Psicologia Clinica e Psicopatologia  
Università Politecnica delle Marche

convergono nelle aree olfattorie (corteccia paraippocampale), dove avviene l'integrazione trasversale delle singole rappresentazioni sensitivo-sensoriali (visive, uditive, ecc.), consentendo la loro rappresentazione astratta, indipendente dallo stimolo concreto originario, e, quindi, la formazione di concetti. L'ippocampo, struttura cruciale nella formazione delle memorie esplicite – indipendenti dallo stimolo concreto di origine – dirige poi il processo di immagazzinamento (che avviene abbondantemente durante il sonno REM) verso i sistemi corticali coinvolti nell'elaborazione iniziale dello stimolo. Si formano in questo modo, secondo Tulvin, le memorie episodiche concernenti le esperienze personali e le memorie semantiche relative ai fatti che formano l'esperienza soggettiva.

Come hanno evidenziato le ricerche di Tomkins, dalle prime esperienze emotivamente significative iniziano a formarsi delle "scene prototipiche" o "scene nucleari", sulla cui base vengono progressivamente identificate analogie, somiglianze e differenze comportamentali. Infatti, il ripetersi durante le prime fasi dello sviluppo di situazioni analoghe ben caratterizzate, che si associano ad attivazioni emozionali dello stesso tipo, conduce gradualmente alla strutturazione di uno specifico modo di percepirsi e, quindi, alla elaborazione di un determinato concetto di sé. Queste scene si sovrappongono e diventano come un modello, cui ci si può riferire, di quelle specifiche situazioni; questo modello previsionale viene pertanto ad indicare al soggetto, da un lato, come lo percepiscono gli altri in certe situazioni e in certi specifici contesti, come tendono a trattarlo e cosa si aspettano da lui e, dall'altro lato, anche come egli si debba porre e cosa possa aspettarsi dagli altri in quella data situazione. Ogni scena prototipica ha una notevole rilevanza emotiva e consente la costruzione di modelli stabili dei vari tipi di esperienza, che entrano a far parte del repertorio comportamentale e della storia personale, per cui ciascun individuo tende a presentare, in circostanze simili, atteggiamenti tendenzialmente costanti.

Come hanno messo in rilievo ulteriori ricerche di Schank, Abelson e Carlson, nel corso della maturazione si vengono poi ad associare alle scene nucleari degli insiemi di ragionamenti, di schemi e di regole comportamentali – gli "scritti" – che consentono di ordinare e di riconoscere quei raggruppamenti coerenti di esperienze emotivamente significative che costituiscono le scene nucleari, stabilizzando e integrando il senso di sé. Reda ha messo in evidenza il fatto che gli scritti, che rappresentano una sorta di "copioni personali", derivano dalla integrazione di attivazioni affettivo-emotive con i sistemi di rappresentazione attraverso le immagini. In questo modo, come è stato eviden-

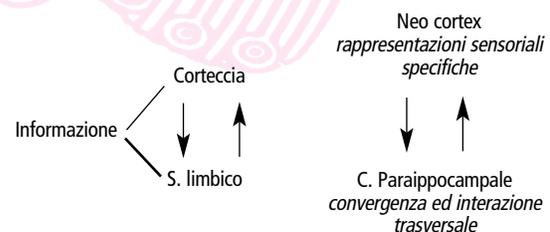


Fig. 1 - Schema di elaborazione cortico-sottocorticale dell'informazione.

ziato dai contributi di Villegas, grazie alla definizione delle scene nucleari e dei relativi scritti, il senso unitario di sé emerge dalla capacità di riconoscersi in una sorta di "trama" o "struttura narrativa" e, quindi, in una storia personale, nonostante il fatto che ciascun soggetto abbia un certo repertorio di possibili immagini di sé, cioè di differenti modi di porsi e di impersonare se stesso in situazioni e contesti differenti. Come hanno osservato ricercatori tra i quali Lewis e Reda, le modalità di narrativa sono strettamente connesse con quelle di attaccamento. Infatti, nelle relazioni di attaccamento di tipo "sicuro" si osservano generalmente abilità narrative che consentono di trattare in modo fluente i temi di vita. Nelle relazioni di tipo "evitante" la narrativa appare limitata, con temi impersonali focalizzati su attività e oggetti e con scarsa elaborazione dei dialoghi, mentre prevalgono risposte "chiuse" tipo "sì/no". Nelle relazioni di tipo ansioso "resistente", e con maggiore evidenza in quelle di tipo "disorientato", nelle quali non è stato possibile collegare in modo coerente sensazioni e significati, la conversazione viene controllata e "guidata" su argomenti che non producono ansia. La narrativa è ricca di errori, di esitazioni, di "false partenze", con discorsi focalizzati sulle tematiche relazionali, più che sulle attività e sugli oggetti. Tuttavia, sebbene l'infanzia rappresenti un periodo cruciale nella formazione del sé, lo sviluppo è un processo che copre l'intero ciclo di vita: occorre ricordare, come ha fatto Johnson, che i primi anni sono importanti non perché essi racchiudano lo spazio potenziale di maturazione, ma perché quello che si è appreso fa da base e condiziona gli apprendimenti successivi.

Esiste poi un sistema integrato di memoria di lavoro ("working memory") che consente di compiere operazioni mentali legate a ciò che si sta pensando o facendo, per cui i suoi contenuti vengono costantemente aggiornati: in particolare, le regioni prefrontali laterali vengono coinvolte nell'elaborazione delle decisioni basate sulle informazioni cognitive, mentre quelle orbitarie e mediali vengono coinvolte nella elaborazione delle informazioni basate sulle informazioni emotive; la corteccia parietale, connessa con le aree prefrontali laterali, interviene nei processi localizzatori ("dove") e partecipa ai processi decisionali concernenti aspettative e ricompense (Fig. 2, da Nardi B., cit.).

### Letture interna ed esterna

Una delle caratteristiche derivanti dalle modalità di attaccamento è la tendenza individuale a ricavare l'immagine di sé utilizzando una *lettura prevalentemente interna* ("sono ciò che mi sento di essere") oppure prevalentemente esterna ("sono ciò che gli altri mi fanno capire chi io sia"). In altre parole, la percezione della realtà oscilla tra due atteggiamenti opposti: da un lato, la percezione di sé può essere ricavata da un contesto esterno ("se il soggetto x si comporta in un certo modo o pensa certe cose di me, chi sono io?"); dall'altro lato, la percezione di sé viene scissa dagli altri ("se x si comporta in quel modo e pensa quelle cose di me, chi è lui/lei?"). Entrambe queste modalità consentono di cogliere alcuni aspetti del mondo interno ed esterno, e presentano quindi vantaggi e svantaggi sul piano adattivo, che dipendono dalle modalità più o meno flessibili o

rigide con cui tale lettura viene integrata nella coerenza interna durante il ciclo di vita. La lettura interna consente di mettere meglio a fuoco il mondo psichico, sebbene ciò possa essere fatto cogliendo solo alcuni aspetti e ignorandone altri: ad esempio, si può tendere ad escludere dalla consapevolezza e a non riconoscere il repertorio emozionale, specie quando esso si manifesta con emozioni disturbanti rispetto al senso di sé in cui ci si riconosce. Inoltre, anche la lettura razionale di sé, se non tiene conto di verifiche esterne, può portare a modalità acritiche ed assolute di valutare la realtà, fino ad essere inaccessibile ad ogni correzione di rotta e a percepire il mondo esterno solo in funzione propria. Viceversa, una lettura esterna della realtà, costantemente attenta a ciò che gli altri si aspettano da sé e ad identificarsi con le loro aspettative, porta a trascurare e a sottovalutare il mondo interno, fino al punto di mettere in discussione il fatto di avere emozioni e pensieri propri. Ciò può determinare una crescente insicurezza, con paura di esporsi se non si è sicuri di essere approvati dalle figure significative e con un atteggiamento ambivalente di fondo: da un lato, si cerca costantemente da loro conferme; dall'altro, le si vive come intrusive e condizionanti. Un soggetto equilibrato e duttile sa modulare la tendenza verso l'interno e quella verso l'esterno, tra ciò che sente e come si vede e ciò che sente di mostrare agli altri, in rapporto a quello che può essere apprezzato e condiviso da loro. *La coscienza di sé e del mondo o "autocoscienza"*

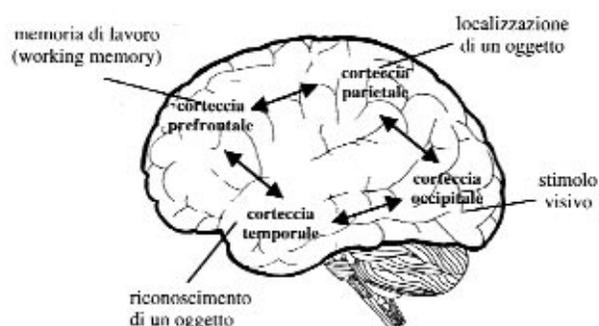


Fig. 2 - Memoria di lavoro.

La "coscienza di sé e del mondo" o "autocoscienza" esprime un insieme complesso di processi psichici, legati alle aree associative della corteccia cerebrale (in particolare, a quelle prefrontali), che assicurano la consapevolezza di sé e del mondo, permettendo quindi la costruzione attiva di un significato personale. La complessità della consapevolezza è stata messa a fuoco dalle ricerche di vari studiosi, tra cui Edelman, comportando processi, dell'ordine di millisecondi, che consentono di: a) selezionare l'attenzione su qualcosa che viene messo in primo piano rispetto allo sfondo; b) di operare un autoriconoscimento; c) di continuare a costruire una trama autobiografica; d) di interpretare la realtà in modo da mantenere la coerenza interna: il soggetto, attraverso la sequenza dei fotogrammi del suo "film

interno", arricchiti dai contenuti emozionali e dalle valutazioni razionali, diviene spettatore e regista della propria conoscenza, vedendo le scene dal proprio punto di vista. La consapevolezza delle proprie percezioni, del proprio comportamento e della propria coscienza dipende, per Edelman, da un processo adattivo di comparazione tra la storia delle categorizzazioni delle esperienze fatte, immagazzinate nella memoria, e la categorizzazione dell'esperienza attuale legata agli stimoli in ingresso; questi stimoli diventano significativi una volta che sono stati inseriti nel quadro di riferimento e di attribuzione di significati dell'individuo, cioè – per dirla con Guidano – nel senso di sé in corso. Il concetto di coscienza è strettamente legato a quelli di cervello e di mente; questi ultimi, come si è già detto, più che concetti astratti nettamente separati o contrapposti, esprimono il diverso punto di vista da cui si studiano due livelli di base, quello anatomo-fisiologico e neurochimico e quello relativo all'espressione delle funzioni psico-comportamentali, che trovano proprio nella coscienza la proprietà emergente dalla complessità costitutiva di ciascun individuo.

Sotto il profilo evolutivo ontogenetico, il riordinamento consapevole dell'immagine di sé e del mondo emerge attraverso le spiegazioni e la lettura esplicita dell'esperienza attraverso una trama narrativa che utilizza solo una parte dell'insieme di senso-percezioni, di immagini e di emozioni, in larga parte inconsapevoli, che caratterizzano il fluire dell'esperienza nel ciclo di vita. La natura soggettiva della coscienza ne rende difficile lo studio ed ha portato ad attribuire a questo termine significati diversi, sia nell'ambito delle neuroscienze che in quello della psicologia clinica. La coscienza è espressione di un processo evolutivo continuo, ha basi emozionali ed affettive (come ha sottolineato Damasio, è anzitutto un "sentire di conoscere"), coinvolge l'attività mentale nel suo complesso ed è qualitativamente differente nello stato di veglia rispetto a quello di sonno. Essa è selettiva, in quanto è il risultato di una selezione e di un ordinamento soggettivo, attraverso cui l'individuo attribuisce un valore specifico al flusso delle proprie rappresentazioni o immagini mentali. Pertanto, come aveva già osservato James, pur essendo collegata a situazioni esterne "oggettive", se ne distingue proprio in quanto è irriducibilmente personale e interna, quindi non percepibile e osservabile dall'esterno.

Diversi ricercatori hanno distinto, nell'ambito della coscienza, aspetti di base ("coscienza primaria" per Edelman, "coscienza nucleare" per Damasio) da aspetti complessi ("coscienza superiore" per Edelman, "coscienza estesa" per Damasio). La "coscienza di sé" è l'aspetto autoreferenziale della coscienza; essa ha una base neurobiologica, come hanno dimostrato le ricerche di Dement, Edelman, Gazzaniga ed altri, per cui l'atteggiamento intrinsecamente narrativo della mente arriva ad esprimersi nel corso dello sviluppo attraverso il *sé autobiografico*. In particolare, la coscienza emerge quando il flusso sensitivo-sensoriale, inizialmente costituito da segnali corporei non verbali percepiti e fissati nella memoria, consente di iniziare a raccontarsi attraverso le immagini in termini di storia. Nelle prime fasi dello sviluppo, da una "proto coscienza di sé" emerge una "coscienza di sé nucleare": il senso di sé viene ricavato, momento dopo momento, dalle singole senso-percezioni che

accadono nel "qui e ora" di un determinato contesto spazio-temporale. Successivamente si arriva ad una "coscienza di sé estesa", per cui i ricordi di singole situazioni vengono organizzati ed elaborati nel contesto di una storia e di una identità personale ("sé autobiografico"). È utile infine ricordare che la maturazione delle funzioni cognitive avviene passando da iniziali schemi senso-percettivo-motori più o meno semplici ad una rappresentazione concreta, univoca e contingente della realtà, per giungere ad una concezione astratta, relativistica ed articolata del mondo esterno e di quello interno. Le capacità di astrazione si basano su modalità operativo-funzionali degli emisferi cerebrali che consentono di tradurre le informazioni raccolte dall'ambiente in rappresentazioni interne o "simboli": "funzioni simboliche". Queste funzioni simboliche sono essenzialmente di tipo fasico (sviluppo di un linguaggio verbale), di tipo prassico (acquisizione della prensione manuale e della capacità di compiere sequenze di gesti complessi, finalizzati al conseguimento di uno scopo) e di tipo gnosico (riconoscimento dei vari aspetti della realtà). Esse permettono di costruire gradualmente uno schema corporeo interno, di accrescere l'interesse per l'ambiente entrando in rapporto attivamente dialettico con esso, di esprimere le proprie competenze finalizzandole al conseguimento di un fine scelto come importante per la propria realizzazione.

Come hanno messo in evidenza vari contributi epistemologici tra cui quelli di Kuhn, Rucker, Edelman, Mithen e Barrow, ogni costruzione conoscitiva umana che prende forma di modello esplicativo e interpretativo della realtà – quindi, ogni formulazione sistematica di ipotesi in una *teoria* finalizzata a spiegare determinati fenomeni – è *autolimitante* a causa dei limiti della natura stessa della conoscenza e, quindi, del funzionamento della mente. Questi limiti sono un inevitabile prodotto secondario dei processi di conoscenza: il cervello, che è la struttura più complessa tra quelle in cui gli umani si siano finora imbattuti, può essere studiato solo "dal suo interno", utilizzando gli stessi sistemi anatomo-funzionali attraverso i quali hanno origine nel corso del ciclo di vita tutti i processi conoscitivi e la stessa consapevolezza di sé e del mondo esterno. La conoscenza è d'altra parte il prodotto di funzioni finalizzate alla sopravvivenza, evolutesi sia filogeneticamente che nel corso dello sviluppo ontogenetico individuale.

Risalendo la scala filogenetica dalle specie più semplici a quelle più complesse si osserva infatti un incremento prevalentemente quantitativo nelle abilità di comportarsi in modo flessibile e mirato rispetto ad una molteplicità di scopi diversi. Inoltre l'evoluzione dei sistemi conoscitivi è anche il frutto della cooperazione e della interazione sociale, che consente lo sviluppo di nuove forme di conoscenza. La vita stessa è espressione di questa complessità organizzata, dalle macromolecole proteiche alla struttura sociale. Per quanto riguarda lo sviluppo ontogenetico, il cervello si costruisce una immagine del sé ed una mappa del territorio in rapporto ad informazioni chiave, inizialmente legate ai sistemi comportamentali motivazionali, come quelli che gestiscono la ricerca di cibo e di accudimento, la difesa del proprio territorio, ecc. Ciò avviene realizzando un modello spazio-temporale semplificato, tale da attivare risposte adattive rapide



che privilegiano simmetria e regolarità. Nella costruzione soggettiva di un modello della realtà viene operata una stretta correlazione tra gli aspetti senso-percettivi attuali e le esperienze precedenti memorizzate. Con il fluire dell'esperienza nel ciclo di vita, vengono progressivamente individuati modelli più complessi e integrati, passando da modalità concrete a forme astratte di pensiero. Come ha osservato Barrow, il cervello opera una sorta di "editing" per rappresentarsi il mondo interno e quello esterno, selezionando e comprimendo le informazioni disponibili, sfolgendole enormemente e riorganizzandole sulla base del proprio assetto ideo-affettivo, cercando quindi di integrarle nel continuum dell'esperienza in modo da mantenere la propria coerenza interna. Attraverso la conoscenza vengono espressi i bisogni, antitetici e coesistenti, di continuità e di cambiamento che connotano l'esperienza umana nell'intero ciclo di vita ("chiusura organizzativa implicita" o "tacita" e "apertura strutturale esplicita"). Il fluire in larga misura inconsapevole ("implicito" o "tacito") delle senso-percezioni, che dà origine al film continuo di *immagini mentali* associate alle rispettive *attivazioni emozionali*, si articola costantemente con la loro elaborazione consapevole, esplicita e razionale ("spiegazioni dell'esperienza"). Questo flusso che scorre, attimo dopo attimo, e che costituisce l'esperienza *presente*, da un lato viene proiettato all'indietro ricreando il *passato* dal confronto attraverso la memoria con le esperienze trascorse e, dall'altro lato, viene proiettato in avanti, sotto forma di aspettative e previsioni che danno lo spessore di esperienza mentale al futuro. La direzionalità del tempo è finalizzata non tanto a individuare una corrispondenza univoca tra pensiero e ciò che accade, quanto piuttosto a dare continuità e coerenza al senso di sé, generando l'identità attraverso il mantenimento della coerenza interna; ciò avviene a prescindere dalla maggiore o minore "veridicità" e "attendibilità" con cui viene assimilata, riprodotta e interpretata una situazione esterna (dimensione "oggettiva" del contesto spazio-temporale).

### L'individuo come sistema complesso

Maturana ha osservato che ciò che contraddistingue gli esseri viventi, differenziandoli ad esempio da un computer, non va cercato tanto nella *forma*, nella *struttura* o nelle *circostanze* in cui operano, ma nel fatto che essi sono il risultato di una *storia evolutiva* in cui esseri viventi e ambiente si sono modificati reciprocamente e sono *co-evoluti*, con continuo emergere di nuovi aspetti e con possibilità di conservare le variazioni intercorse nel tempo. Ogni essere vivente occupa in un determinato momento un certo luogo, una "*nicchia*", e solo nell'ambito di tale nicchia può agire; così, quando interagisce con un altro, quest'ultimo entra a fare parte, più o meno provvisoriamente, della sua nicchia. Le nicchie sono quindi dinamiche, cambiando a seconda del modo di agire – e di interagire – dell'individuo. Come ha dimostrato Macphail in studi di etologia evolutiva comparata condotti sui mammiferi, in tutte le nicchie ecologiche la formazione di associazioni attraverso i processi cognitivi è fondamentale nella soluzione dei problemi, consentendo di stabilire relazioni causali tra eventi diversi. D'altra parte gli umani, fino dalla

loro comparsa, si sono adattati a *nicchie ecologiche* estremamente diverse – per tipologia, clima, morfologia, ecc. – senza per questo dare origine a specie diverse, ma potendo differire l'uno dall'altro sia fisicamente che nel modo di pensare e di comportarsi, con una *variabilità* che non ha riscontri, sul piano quantitativo e qualitativo, nella storia della vita sulla terra. Ciascun individuo è quindi, sia per caratteristiche genetiche che per quelle legate all'apprendimento, una *persona unica e irripetibile*. Ciò che ha consentito che questa grande variabilità non determinasse la comparsa di sottospecie o di altre specie – cosa che è avvenuta frequentemente nel mondo animale – è la cultura, fino dalle sue prime manifestazioni nel corso dell'evoluzione che ha condotto alla comparsa dell'attuale homo sapiens (cultura della pietra, del fuoco, della ceramica, dei metalli). Come ha osservato Arsuaga, proprio la capacità di attribuire valori emozionali agli oggetti e alle situazioni, di prestare attenzione ai propri simili cercando di prevederne il comportamento e di riconoscersi e definire dei ruoli sociali anche tramite l'uso di accessori ha consentito ai discendenti di *Cro-Magnon* provenienti dall'Africa di soppiantare gradualmente i più robusti *Neandertal*, meno dotati nelle funzioni simboliche e immaginative. La conoscenza, pertanto, è possibile solo nell'ambito del campo dell'esistenza dell'individuo che la opera attivamente, cioè all'interno della sua nicchia; un osservatore esterno non può percepire oggettivamente tale conoscenza, ma può dividerne in parte la nicchia, a seconda della significatività e dell'empatia del rapporto; in questo modo, non solo si allarga la nicchia – che diventa una *nicchia condivisa* – ma si amplia anche il punto di vista soggettivo dei due individui che interagiscono. Inoltre, l'esperienza umana è caratterizzata dalla modalità di recepire e riordinare particolari aspetti della realtà e non altri, dando ad essi specifici significati ed una soggettiva coloritura emotiva in stretto rapporto con il senso di sé e con le aspettative ad esso correlate. Così, uno stesso evento, una stessa frase, uno stesso atteggiamento possono essere vissuti in maniera profondamente diversa e possono dare luogo a reazioni emotive particolari a seconda del soggetto che li vive. Un ambiente stressante per un soggetto può essere piacevole e gratificante per un altro; la fine di una storia affettiva o di una attività lavorativa può essere vissuta da due individui diversi come una perdita irreparabile o come una liberazione. Pertanto, quanto più un aspetto tocca la sfera soggettiva, come avviene soprattutto nel campo affettivo e in quello della realizzazione professionale, tanto più sono importanti le componenti soggettive e naufragano i tentativi di attribuire un "peso" oggettivo, uguale per tutti, a determinate situazioni standard.

### Autopoiesi ed autoreferenzialità, tra soggettività e oggettività

Come è stato evidenziato dai contributi di Maturana, Varela, Zeleny, Mahoney e Guidano, la capacità di "*autopoiesi*" deriva dal fatto che ogni sistema conoscitivo complesso ha la capacità di autoprodursi e di rinnovarsi. Scopo di un essere vivente anzitutto è proprio quello di esistere per realizzarsi. Ciò consente di trasformare le perturbazioni incontrate nel ciclo di vita, dovute all'interazione con l'ambiente, in livelli sempre più integrati di



consapevolezza di sé e, quindi, di identità personale. La capacità di "autoreferenzialità" consente ad ogni individuo di riferire a sé le esperienze che vive, elaborando progressivamente un senso irriducibile di identità personale e di continuità storica. Grazie alla autoreferenzialità, le modalità soggettive di ordinare l'esperienza consentono di percepirsi con continuità e con coerenza. Alla autoreferenzialità è connessa anche la cosiddetta "ricorsività del sé", che è la capacità di considerarsi come un oggetto di osservazione, cercando di cogliere il senso e la continuità storica soggettiva, guardandosi, come potrebbe fare un osservatore esterno, all'interno del proprio film. Esiste quindi una corrispondenza tra il mantenimento della coerenza e dell'ordine interno, da un lato, e il significato personale, dall'altro. In situazioni di equilibrio, le sollecitazioni ambientali portano a *cambiamenti "viabili"* – cioè progettuali, adattivi e, quindi, percorribili – quando consentono di ottenere, all'interno del proprio ordinamento autoreferenziale dell'esperienza, l'emergere di livelli più complessi e integrati di consapevolezza di sé. Il sé non va infatti visto come una struttura, più o meno unitaria o frazionata, ma come un *processo organizzativo in continuo divenire*, che consente all'individuo di mantenere la propria coerenza interna, percependosi, da osservatore, come individuo unico e diverso dagli altri. Inoltre il sé è *bilivellare*, articolandosi continuamente tra il fluire continuo dell'esperienza immediata ed il riordinamento di essa tramite le spiegazioni e la riflessione, sotto forma di sequenze linguistiche che forniscono una immagine consapevole di sé.

Come ha osservato Guidano, la consapevolezza, che delinea i contorni del sé, emerge dalla circolarità ricorsiva tra "io" e "me", tra "sé protagonista" e "sé narratore". L'*io (senso tacito di sé)* è l'espressione del fluire continuo della *esperienza immediata*, attraverso la registrazione attimo dopo attimo delle analogie percepite nel proprio essere nel mondo. Nella trama narrativa della storia personale l'io esprime il *sé protagonista*, che percepisce e agisce in prima persona nell'immediatezza dell'esperienza che sta vivendo. Il *me (senso esplicito di sé)* è l'espressione autoreferenziale del riordinamento, della valutazione e della *spiegazione dell'esperienza*, in modo coerente con l'immagine di sé in corso, che consente il riconoscimento e la comprensione di sé. Nella trama narrativa il me esprime il sé narratore, che attraverso le spiegazioni che si dà dell'esperienza vissuta mantiene il senso di continuità di se stesso, prevenendo ogni possibile discontinuità. Guidano e Arciero hanno anche descritto una circolarità ricorsiva tra medesimezza ed ipseità. La *medesimezza* esprime la costruzione della propria identità attraverso la messa a fuoco della propria interiorità e attraverso il conseguente mantenimento del senso di sé, mentre la *ipseità* deriva dalla costruzione della propria identità mediante la sintonizzazione con i riferimenti esterni. Questi processi autoreferenziali sono strettamente connessi con i pattern di attivazione affettivo-emotiva e si articolano progressivamente nel corso del ciclo di vita, con una graduale attenzione verso le novità sperimentate, in modo che queste amplino senza alterarlo il proprio senso di continuità. Per questo, gli input sensoriali non percepiti in precedenza vengono vissuti come se non fossero mai del

tutto estranei. Ciò assicura una *continuità* tra *processi di mantenimento* e *processi di cambiamento*.

## Bibliografia

- Arciero G.: Studi sull'Identità Personale. Boringhieri, Bollati Boringhieri, Torino, 2003.
- Arzuaga J.L.: I Primi Pensatori e il Mondo perduto di Neandertal. Feltrinelli, Milano, 2001.
- Barrow J.D.: Impossibility. The Limits of Science and the Science of Limits. Oxford University Press, Oxford, 1998 (Ed. it.: Impossibilità. I Limiti della Scienza e la Scienza dei Limiti. Rizzoli, Milano, 1999).
- Damasio A.R.: The Feeling of What Happens. Body and Emotion in the Making of Consciousness, 1999 (Ed. it.: Emozione e Coscienza. Adelphi, Milano, 2000).
- Dement W.: A personal history of sleep disorders medicine. Clinical Neurophysiology, 7, 17, 1990.
- Edelman G.: On the Matter of the Mind. Penguin Books, London, 1992 (Ed. it.: Sulla Materia della Mente. Adelphi, Milano, 1995).
- Gazzaniga M.S.: Funzioni divise per gli emisferi cerebrali. Le Scienze, 361, 43-47, 1998.
- Guidano V.F.: Complexity of the Self. Guilford, New York, 1987. (Ed. it.: La Complessità del Sé. Bollati Boringhieri, Torino, 1988).
- Guidano V.F.: The Self in Progress. Guilford, New York, 1991. (Ed. it.: Il Sé nel suo Divenire. Bollati Boringhieri, Torino, 1992).
- Johnson M.H.: Developmental Cognitive Neuroscience. Blackwell Publishers, Oxford, 1997.
- LeDoux J.: Il Sé Sinaptico. Raffaello Cortina, Milano, 2002.
- Lewis M.: Myself and me. In: Taylor Parker S., Mitchell R.W., Boccia M.L. (Eds.), Self-Awareness in Animals and Humans. Cambridge University Press, Cambridge, Mass., 1994.
- Luria A.R.: Higher Cortical Functions in Man. Basic Books, New York, 1980.
- Macphail E.M.: Cognitive function in mammals: The evolutionary perspective. Cognitive Brain Research, 3, 279-290, 1996.
- Mahoney M.J.: Human Change Processes. The Scientific Foundation of Psychotherapy, Basic Books, New York, 1991.
- Maturana H., Varela F.: Autopoiesis and Cognition. The Realization of the Living. Reidel, Dordrecht, 1980. (Ed. it.: Autopoiesi e Cognizione. Marsilio, Venezia, 1988).
- Mithen S.: The Prehistory of the Mind. Thames and Hudson, London, 1996.
- Nardi B.: Processi Psicici e Psicopatologia nell'Approccio Cognitivo. Franco Angeli, Milano, 2001.
- Popper K.R., Eccles J.C.: The Self and its Brain. Springer, New York, 1977 (Ed. it.: L'io e il suo Cervello. Armando, Roma, 1981).
- Reda M.A.: Psicopatologia evolutiva e psicoterapia costruttivista. Quaderni di Psicoterapia Cognitiva, 6 (3,1), 10-25, 2000.
- Rezzonico G., Strepparava M.G.: How do you dream? A research on dreams and personality organisation. In: Bondolfi G., Bizzini L. (Eds.), 7th International Congress on Constructivism in Psychotherapy. Université de Genève, Genève, 2000.
- Rucker R.: Infinity and the Mind. Harvester, Sussex, 1982 (Ed. it.: La Mente e l'Infinito. Scienza e Filosofia dell'Infinito. Muzzio, Padova, 1991).
- Safran J.D., Greenberg L.S. (Eds.): Affective Change Events in Psychotherapy. Academic Press, New York, 1988.
- Schank R.C., Abelson R.P.: Scripts, Plans, Goals and Understanding. Erlbaum, Hillsdale, 1977.
- Searle J.R.: The Rediscovery of the Mind. MIT Press, Cambridge (Mass.), 1992 (Ed. it.: La Riscoperta della Mente. Bollati Boringhieri, Torino, 1994).
- Tomkins S.S.: Script theory: Differential magnification of affects. In: Howe H.E., Page M.M. (Eds.), Nebraska Symposium on Motivation. University of Nebraska Press, Lincoln, 1978.
- Varela F.J., Thompson E., Rosche E.: La Via di Mezzo della Coscienza. Feltrinelli, Milano, 1996.
- Winograd T., Flores F.: Understanding Computers and Cognition. Ablex, Norwood, 1986. (Ed. it.: Calcolatori e Coscienza. Mondadori, Milano, 1987).
- Zeleny M. (Ed.): Autopoiesis: A Theory of Living Organisation. North Holland Press, New York, 1981.



GRAZIELLA BIAGINI

Istologia

Università Politecnica delle Marche

## Antropo-poiesi e “fabbricazione” di una identità scientifica

I Romani attribuivano alla cultura un ruolo decisivo nella fabbricazione dell'essere umano e non tanto come giudizio moralistico ma piuttosto antropologico.

La necessità dell'antropo-poiesi è infatti per i Romani la diretta ed inevitabile conseguenza delle carenze naturali dell'essere umano. La cultura, per come la vedevano i Romani, è la sostanza che va a colmare le lacune di una natura umana di per sé tanto povera da essere paragonata alla materia inanimata.

Ma non si può diventare uomini da soli. Così l'Occidente ha spesso privilegiato le strade formative solitarie, eroiche costruzioni innalzate con il lavoro del singolo.

L'emblema di questa scelta dell'Occidente risiede nel mito platonico della caverna in cui il filosofo, in perfetta solitudine si libera dalle catene che lo legavano ai suoi simili e si incammina verso la luce senza essere accompagnato o seguito da altri.

Anche la tradizione giudaico-cristiana sembra aver contribuito alla valorizzazione della persona individuale in termini formativi attraverso la centralità attribuita alla contemplazione rispetto all'azione. Ed allora “la fabbricazione” del ricercatore, dello scienziato quali strade percorre? E' comunque evidente come anche la “fabbricazione” di una identità scientifica - culturale non porti ad un edificio statico, in quanto noi tutti non siamo impermeabili al tempo. Il dissenso, il conflitto, l'entropia, l'oscillazione tra ordine e disordine caratterizzano tutte le società degli individui.

Le società pure nel loro contesto scientifico sono configurazioni che si fanno e si definiscono continuamente.

Ma la metafora architettonica non va respinta *in toto* ma piuttosto inquadrata in un'ottica generativa, operante in maniera permanente, quasi un perenne cantiere in cui si realizzano attività di costruzione, decostruzione, ricostruzione.

Anzi, la riflessione antropo-poietica pone in evidenza come nelle varie società la cultura non si limiti a sovrapporsi ad una natura biologica definita e completa in se stessa ma intervenga a colmare le lacune e le incompletezze organiche che sembrano caratterizzare l'uomo più di ogni altro essere appartenente al regno animale. E così i riti di iniziazione ancora così diffusi presso varie società del nostro pianeta vanno interpretati non tanto come riti di passaggio, ma piuttosto come veri e propri riti di “trasformazione” che intervengono sul corpo-ecco la rilevanza della circoncisione, delle escissioni di altre mutilazioni rituali- e sulla mente. Al termine delle prove a cui sono sottoposti gli iniziandi avranno subito una conformazione precisa: essi sono divenuti esseri umani a pieno titolo perdendo la loro incompletezza e la loro precarietà originarie.

Ma proprio perché così importante e decisiva, l'azione di modellamento della natura biologica da parte della cultura si presta ad essere manovrata a fini egemonici e rischia e/o può ad ogni passo intrecciarsi con le strategie mediante le quali parti di una società tendono ad imporre il loro potere.

In vero questi riti di iniziazione raccolgono entrambe le anime: danno forma e scolpiscono ma nel contempo non sono privi di aspetti “finti”. Il termine latino “fingo” traduce bene questa oscillazione tra l'incisiva funzione di “modellamento” degli esseri umani da parte della cultura e il suo carattere arbitrario e, perché no, ideologico. Ma l'intero ciclo antropo-poietico si sviluppa in vero lungo

l'intero arco della vita e possiamo ritenere che gli esseri umani nascano più volte nella vita.

Così il confine tra natura e cultura nella filogenesi dell'uomo è apparso sfuocato ma i “lacci” o le “dotazioni” biologiche restano. Così la plasticità che l'uomo mostra possedere deve essere letta nel suo doppio significato. Nella sua forma passiva, essa definisce un materiale che può essere facilmente modellato, ma nel contempo nella sua forma attiva dove con “plastico” si intende che plasma, che da forma.

Questa concezione oscillatoria della natura umana (insieme condizionante e condizionata) consente di andare oltre la forma di determinismo biologico e culturale e indebolisce in modo forte la distinzione ontologica tra natura e cultura. Questa ambiguità dicotomica trova ampia risonanza nel mondo e nel “mestiere” degli scienziati (i.e. dei ricercatori) con la loro oggettiva ambivalenza tra rivendicazione (della priorità della scoperta) e dedizione (al progresso delle conoscenze). Per dirlo in altre parole: l'iniziazione scientifica oscilla tra centralità del bene collettivo e centralità dell'affermazione di una propria superiorità.

Quale allora è il messaggio che dallo scienziato filtra nella società? Innanzitutto il mondo scientifico tende (o dovrebbe tendere) a proporre un sistema di ricompense che ha una sua funzione, una funzione utile se non necessaria, in modo da incoraggiare i ricercatori creativi ad essere produttivi.

Inoltre la scienza, per quanto concerne la sua autonomia, non può prescindere dalle altre forme di cultura. Ma l'autonomia non è un dato, ma una conquista che, anche se storica, va sempre ricominciata. Cosa dire però della pressione delle domande esterne che in particolare in certi ambiti della ricerca minacciano il “disinteresse” degli scienziati?

Si viene a sviluppare, così, una tensione tra il disinteresse anche “obbligato” perché sollecitato dalle censure incrociate che il campo scientifico esercita su tutti coloro che operano al suo interno e una domanda sociale forte che invoca concessioni anche economicamente stimolanti.

Ma detto questo ciò di cui più si sente l'esigenza ai nostri giorni è di introdurre “il tempo” nel modo di fare scienza.

Se non succede niente non c'è “il tempo”.

I conservatori vogliono abolire il tempo, eternizzare lo *status* delle condizioni, che è conforme ai loro interessi, mentre gli innovatori senza neppure preoccuparsi di entrare in concorrenza con chichessa introducono i cambiamenti e fanno la temporalità.

Bisogna perciò riflettere per non trasformare tutto in una logica del calcolo o quanto peggio del cinismo.

Il successo di una disciplina dell'ambito scientifico è legato infatti ad una miriade di variabili tra cui il determinismo rappresentato dall'attrazione sociale delle questioni oggetto di studio e dalla capacità di avere allievi. Nei confronti degli allievi (i.e. studenti) i ricercatori hanno comunque il dovere di presentare loro le risorse oggettivamente accumulate (libri, strumenti, etc.) incitandoli ad appropriarsene per rendere sempre più veloce il progresso scientifico.

E con questo fare didattico il ricercatore può valorizzare al meglio il suo impegno per il progresso della conoscenza.

E alla domanda: *quid est veritas?* vorrà rispondere: *est vir qui adest.* e questo è forse anche il messaggio più immediato che il ricercatore può far arrivare alla Società

Nota. Questa riflessione è frutto di una sintesi da due libri recenti: *Forme di Umanità*, Ed. Bruno Mondadori-2002 e *Il Mestiere di Scienziato*, Ed. Feltrinelli-2003.



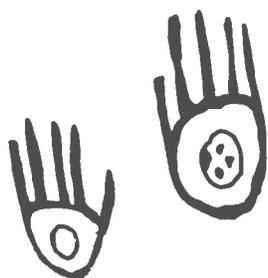


## AGENDA DELLO SPECIALIZZANDO

GIUGNO

Data	Ora	Sede	Argomento	Docenti	Scuole
3-6-2003	8.00-14.00	Polo Didattico Torrette-Aula G	Corso di perfezionamento	Prof. G. Muzzonigro, Dott. D. Minardi ed altri	Per soli iscritti al corso
4-6-2003	17.00	Polo Didattico Torrette	La valutazione del rapporto causale dopo la sentenza delle sezioni unite penali della Cassazione n. 30328 del 10/7 e 11/9/2002	Prof. M. Marigo	DS: LL
4-6-2003	15.00-17.00	Polo Didattico Torrette-Aula N	Ruolo degli ormoni femminili nel maschio	Prof. G. Forti (Univ. Firenze)	DS: CC, DD, H, V
5-6-2003	8.30-10.00	Biblioteca Radiologia Clinica	Seminario di casistica clinica	Proff. U.Salvolini L.Provinciali M.Scarpelli M.Scerrati F.Rychlicki	O, P, R, T, U, CC, DD, EE
9-6-2003	15.00	Polo Didattico Torrette-Aula M	Le urgenze in Urologia e Andrologia	Prof. G. Muzzonigro, Dott. M. Polito	DS: J,R,V,AA,CC,II
10-6-2003	14.00-16.00	Aula Didattica Clinica Reumatol.	Discussione casi clinici	Dott.ssa R. De Angelis	DS: FF, O, S, CC
10-6-2003	14.00-18.00	Facoltà- Cattedra di Igiene	La prevenzione delle malattie sessualmente trasmissibili	Prof. M.M. D'Errico	L,M
11-6-2003	11.00	Polo Didattico Torrette Aula B	Vantaggi e svantaggi della dieta mediterranea	Prof.ssa L. Perèz Gallardo, Prof.ssa M.G. Ceravolo	O, P, DD, II, CC D.L. in Fisioterap.
11-6-2003	17.00	Polo Didattico Torrette	Delinquenza minorile	Prof. G.B. Traverso	DS: LL
12-6-2003	8.30-10.00	Biblioteca Radiologia Clinica	Seminario di casistica clinica	Proff. U.Salvolini L.Provinciali M.Scarpelli M.Scerrati F.Rychlicki	O, P, R, T, U, CC, DD, EE
14-6-2003	9.00 - 13.00	Polo Didattico Torrette-Aula N	Tiroide e malattie dell'apparato gastroenterico	Prof. A. Pinchera (Univ. Pisa), Prof. M. Boscaro	DS:CC, DD, H, V
17-6-2003	14.00		Ecografia 3D	Prof. A.L. Tranquilli	DS: I, CC, T
19-6-2003	8.30-10.00	Biblioteca Radiologia Clinica	Seminario di casistica clinica	Proff. U.Salvolini L.Provinciali M.Scarpelli M.Scerrati F.Rychlicki	O, P, R, T, U, CC, DD, EE
23-6-2003	15.00	Polo Didattico Torrette-Aula M	Tecniche di biologia molecolare nell'isolamento e nell'analisi del gene per l'NMN adeniltrasferasi umana	Prof. A. Emanuelli, Prof. G. Muzzonigro	Dottorato in Oncologia Urolog.
25-6-2003	16:00	Biblioteca Radiologia Clinica	Seminario di aggiornamento in Neuroradiologia Clin.	Prof. C. Colosimo	DS: EE
26-6-2003	14.00-18.00	Facoltà- Cattedra di Igiene	Requisiti igienico sanitari dei blocchi operatori	Prof. M.M. D'Errico	D,I,L,Q
26-6-2003	08.30-10.00	Biblioteca Radiologia Clinica	Seminario di casistica clinica	Proff. U.Salvolini L.Provinciali M.Scarpelli M.Scerrati F.Rychlicki	O, P, R, T, U, CC, DD, EE
27-6-2003	14.00-16.00	Aula Didatt. Clinica Reumatol..	Discussione casi clinici	Prof. W. Grassi	DS: FF, O, S, CC
30-6-2003	14.00-18.00	Facoltà-Cattedra di Igiene	La prevenzione del rischio biologico in ospedale	Prof. M.M. D'Errico	L,M
30-6-2003	15.00	Polo Didattico Torrette-Aula M	La litotrixxia extracorporea (ESWL)	Prof. G. Muzzonigro, Dott. Dellabella, Dott. Milanese	DS: D,V,AA
30-6-2003	14.00-16.00	Aula Didatt. Clinica Reumatol.	Discussione casi clinici	Prof. W. Grassi	DS: FF, O, S, CC

**DL:** Diploma di Laurea, **DU:** Diploma Universitario **DS:** Diploma di specializzazione, **A:** Anatomia Patologica, **B:** Chirurgia Vascolare, **C:** Cardiologia, **D:** Chirurgia Generale, **E:** Chirurgia Plastica e Ricostruttiva; **F:** Chirurgia Toracica, **G:** Ematologia, **H:** Gastroenterologia, **I:** Ginecologia ed Ostetricia, **L:** Igiene e Medicina Preventiva, **M:** Malattie Infettive, **N:** Medicina del Lavoro, **O:** Medicina Fisica e Riabilitazione, **P:** Neurologia, **Q:** Oftalmologia, **R:** Oncologia, **S:** Ortopedia e Traumatologia, **T:** Pediatria, **U:** Psichiatria, **V:** Urologia, **AA:** Anestesia e Rianimazione, **BB:** Dermatologia e Venerologia, **CC:** Endocrinologia e Malattie del ricambio, **DD:** Medicina Interna, **EE:** Radiodiagnostica, **FF:** Reumatologia, **GG:** Scienza dell'alimentazione, **HH:** Allergologia e Immunologia, **II:** Geriatria, **LL:** Medicina Legale, **MM:** Microbiologia e Virologia.



All'interno:  
particolare di un graffito  
preistorico dove l'immagine  
della mano compare non più come  
impronta ma come disegno vero  
e proprio, definendo  
una nuova fase della scrittura  
e quindi della comunicazione

(da I. Schwarz-Winkhofer,  
H. Biedermann  
"Le livre de signes et des symboles."  
Parigi, 1992)

LETTERE DALLA FACOLTA  
Bollettino della Facoltà  
di Medicina e Chirurgia  
dell'Università Politecnica  
delle Marche  
Anno VI - n° 6  
Giugno 2003  
Aut. del Tribunale  
di Ancona n.17/1998  
Spedizione in abbonamento postale  
70% - Div. Corr. D.C.I. Ancona

Progetto Grafico Lirici Greci  
Stampa Errebi srl Falconara

Direttore Editoriale  
Tullio Manzoni

Comitato Editoriale  
Maurizio Battino, Antonio Benedetti, Fiorenzo  
Conti, Giuseppe Farinelli, Stefania Fortuna,  
Ugo Salvolini, Marina Scarpelli

Redazione  
Maria Laura Fiorini, Lucia Giacchetti,  
Daniela Pianosi, Daniela Venturini  
Via Tronto 10 - 60020 Torrette di Ancona  
Telefono 0712206046 - Fax 0712206049

Direttore Responsabile  
Giovanni Danieli