



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

Alcuni dei contenuti di questo numero delle Lettere meritano di essere segnalati, non solo per il loro intrinseco interesse, ma per la loro attualità. Vorrei citare, tra questi, lo scritto di Ugo Sabbatini, che concentra la propria attenzione sulla sicurezza nei posti di lavoro; il tema, presente nelle cronache quotidiane, ha richiamato di recente l'attenzione del Ministero della Salute e di quello dell'Università e della Ricerca che hanno elaborato in questi giorni una proposta per inserire nella formazione universitaria il tema della sicurezza dei pazienti e della gestione del rischio clinico "al fine di assicurare competenze che rispondano in modo puntuale alle esigenze attuali e future dei Servizi Sanitari, in relazione alle competenze generali e specifiche dei medici". Nel documento sono anche individuate le aree didattiche del percorso formativo e la loro distribuzione all'interno del Corso di Laurea, nell'arco dei sei anni. Auspico che la Facoltà, sensibile alla necessità di garantire più sicurezza ai pazienti ed agli operatori, fornisca il massimo contributo per questa necessaria integrazione formativa.

Continua parimenti, a cura di Luisa Borgia e Laura Mazzarini, la pubblicazione puntuale delle relazioni tenute al Corso di Bioetica coordinato da Adriano Tagliabracci. In questo spazio, a partire dal Gennaio 2007 sono state pubblicate alcune delle relazioni tenute al Master dai nomi più rappresentativi della Bioetica italiana e internazionale, tra cui i componenti del Comitato Nazionale per la Bioetica Adriano Bompiani, Lorenzo D'Avack e Sergio Nordio ed altri docenti in Bioetica, su tematiche di grande attualità come il destino degli embrioni crioconservati e residui, la biogiuridica, l'infanzia e la sperimentazione in pediatria, la disabilità, le mutilazioni genitali femminili. In questo numero lo spazio è dedicato all'argomento delle malattie rare e dei farmaci orfani, la cui delicatezza e complessità costituiscono una sfida quasi insormontabile per il mondo delle biotecnologie e della ricerca pubblica e privata, poiché è il settore dove sembrano essere più incompatibili i principi della tutela della salute e dell'accesso equo alle cure.

Tra i contenuti di questo fascicolo vorrei segnalare anche lo studio di Stefano Papetti, uno dei massimi critici e storici d'arte italiani ed attuale Direttore della Pinacoteca Comunale di Ascoli Piceno; Papetti ha illustrato l'ampio materiale proveniente dall'antico ospedale ascolano di Sant'Angelo Magno custodito in Pinacoteca; questo studio fa seguito a quello di Aiudi e Paciaroni pubblicato nello scorso numero, relativo all'Ospedale Umberto I di Ancona; entrambi rientrano in una serie di interventi destinati a ricostruire il patrimonio storico-artistico degli ospedali marchigiani, nella visione più ampia di riscoperta delle arti sanitarie.

Un particolare significato assume poi il contributo degli studenti neolaureati che, con grande entusiasmo, ci affidano le loro tesi di laurea che hanno ricevuto la dignità di stampa: un giorno alcuni dei nostri neolaureati saranno essi stessi Docenti e Ricercatori, e certamente ricorderanno queste pagine del Bollettino che hanno ospitato la loro prima pubblicazione scientifica.

Tullio Manzoni
Presidente della Facoltà

EDITORIALE	2
La Medicina della sessualità nella coppia. Androgeni e funzione sessuale femminile di <i>Marco Boscaro, Giancarlo Balercia</i>	
VITA DELLA FACOLTÀ	7
Internato 2007-2008 - Attività Didattiche Elettive - Dai Poli periferici - Incontri di Scienza & Filosofia - Forum Multiprofessionali di Scienze Umane - Il libro e la sua storia a cura di <i>Giovanni Danieli</i>	
APPUNTI DAL SENATO ACCADEMICO	17
LE DELIBERE DEL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE	17
a cura di <i>Ugo Salvolini</i>	
DIGNITÀ DI STAMPA	18
Caratterizzazione di cellule staminali da liquido amniotico umano di <i>Cristina Martino, Roberto Di Primio, Andrea L. Tranquilli</i>	
UOMINI E LUOGHI DELLA CULTURA NELLE MARCHE	25
I beni artistici dell'antico Ospedale Sant'Angelo Magno custoditi nella Pinacoteca Comunale di Ascoli Piceno di <i>Stefano Papetti</i>	
FORUM MULTIPROFESSIONALI DI SCIENZE UMANE	33
Lo sviluppo emozionale di <i>Bernardo Nardi, Ilaria Capecci</i>	
MEMORIA ED ATTUALITÀ DELLA MEDICINA	36
Malattie infettive, radici e prospettive di <i>Andrea Giacometti</i>	
BIOETICA	40
Biotecnologie e malattie rare di <i>Stefano Bruni, Massimo Boriero, Lodovica Loschi</i>	
OSSERVATORIO	47
La percezione del rischio. Atteggiamenti e comportamenti in materia di sicurezza sul lavoro di <i>Ugo Sabbatini</i>	
LIBRI	51
Manuale di Bioetica per la sperimentazione clinica e i Comitati Etici, di <i>Luisa Maria Borgia</i> Un giorno con Lucia, di <i>Roberto Giulianelli</i>	
APRILE IN FACOLTÀ - AGENDA DELLO SPECIALIZZANDO 54	

La Medicina della sessualità nella coppia

Androgeni e funzione sessuale femminile

Introduzione

Il calo degli ormoni sessuali che si manifesta con la menopausa è causa dell'ampia gamma di sintomi che si manifesta nella maggioranza delle donne (Schultz-Zelden 2003). Secondo recenti stime, circa l'85% (Fugate Woods 2005) delle donne in menopausa manifesta uno o più sintomi, tra i quali vampate, stati depressivi o disturbi del sonno. In un terzo delle donne, questi sintomi della menopausa incidono in maniera significativa sulla qualità di vita (Schultz-Zelden 2003).

Tra questi sintomi è opportuno sottolineare l'elevata incidenza di riduzione del desiderio sessuale conseguente alla menopausa: in uno studio condotto su oltre 600 donne in menopausa, di età compresa tra 49 e 59 anni, il calo del desiderio è risultato essere il terzo sintomo più riportato in base alla scala di valutazione della menopausa (MRS) con la prevalenza dei dolori muscolari e delle vampate. Il calo del desiderio sessuale è riportato con la stessa frequenza delle vampate e dei dolori muscolari (58%), dopo il calo di energia (68%) e i disturbi del sonno (63%) (Schultz-Zelden 2003).

Alla riduzione del desiderio sessuale in menopausa, si accompagnano altri sintomi afferenti la sfera sessuale: il Melbourne Women's Health Project è uno studio di popolazione condotto su 438 donne, di età compresa tra 45 e 55 anni, valutate annualmente con l'ausilio dello strumento SPEQ (versione abbreviata del Personal Experiences Questionnaire) per otto anni. Tale studio ha dimostrato che la menopausa incide negativamente, oltreché sul desiderio sessuale, sulla reattività e la frequenza delle attività sessuali e che vi è un incremento dei casi di dispareunia e di problemi relazionali con il partner (Dennerstein 2001).

Il tema della sessualità è dunque centrale per un approccio adeguato alla donna in menopausa e, alla luce dei dati della letteratura, deve essere considerato fondamentale per una qualità di vita soddisfacente.

Ciò riveste oggi un'importanza ancora maggiore se si pensa al drastico aumento delle aspettative di vita cui si è assistito nelle ultime decadi in virtù del quale una donna passa ora in menopausa circa un terzo della vita; si comprende quindi perfettamente quindi la

necessità per la donna di vivere al meglio, anche dal punto di vista sessuale-relazionale, un periodo così lungo.

Cambiamenti ormonali associati alla menopausa

Estrogeni

Nelle donne sane i livelli di estrogeno si mantengono più o meno stabili sino alla perimenopausa. I principali cambiamenti ormonali associati al termine della fase riproduttiva sono il drastico calo dei livelli di estradiolo (E_2) circolante (il principale estrogeno della fase riproduttiva) e un conseguente aumento dei livelli di gonadotropine circolanti: l'FSH e l'LH (Burger 2000). Il calo dei livelli di estradiolo che si verifica con la menopausa è considerato la causa principale delle vampate, dei cambiamenti di umore, dei disturbi del sonno e della secchezza vaginale, associata a dispareunia: tutti sintomi riportati frequentemente dalle pazienti (Sarrell 2002, Utian 2005, Burger 2000).

Al contrario dell'estradiolo, i livelli di estrone rimangono pressoché invariati in quanto esso è prodotto dalla conversione per aromatizzazione a livello del tessuto adiposo degli androgeni di origine ovarica e surrenalica.

Androgeni

I livelli di androgeni nella donna sono più alti di quello che è considerato il tipico ormone sessuale femminile, ovvero l' E_2 ; i più importanti sono il Deidroepiandrosterone (DHEA) e il suo estere solfato (DHEA-S) di produzione surrenalica, l'androstenedione (A), il testosterone (T) e il diidrotestosterone (DHT).

DHEA, DHEA-S e A sono considerati pre-androgeni, in quanto devono essere convertiti a testosterone per esercitare le loro azioni. Quest'ultimo è l'androgeno più potente, il suo destino metabolico è la conversione in diidrotestosterone (DHT), il principale ligando del recettore per gli androgeni o l'aromatizzazione ad E_2 negli organi bersaglio.

La cessazione dell'attività follicolare che si verifica con la menopausa si accompagna ad un significativo decremento della produzione ovarica di A e, in misura minore, di T; il progressivo calo dei livelli di T deriva dalla ridotta conversione periferica a partire dal suo maggior precursore, oltreché dal DHEA e dal DHEA-S i cui livelli decrescono con l'età.

I livelli di T e degli altri androgeni dopo la menopausa si dimezzano e ed ad una riduzione ancora più drastica si assiste in caso di menopausa chirurgica (Lobo 2001):

	Donne in età riproduttiva	Menopausa naturale		Menopausa chirurgica (Ovariectomia)	
Estradiolo (pg/mL)	40±3	Minore dei limiti di rilevamento dell'analisi		Minore dei limiti di rilevamento dell'analisi	
Testosterone (pg/mL)	400±30	200±20	(- 50%)	100±20	(- 50%)
DHEA (pg/mL)	4200±210	1970±430	(- 53%)	1260±360	(- 70%)

Tab. 1 - Livelli medi dei principali steroidi gonadici e surrenalici nelle donne in età riproduttiva e post menopausa spontanea o chirurgica.

Conseguenze del calo dei livelli di androgeni sulla funzione sessuale

Gli androgeni rivestono una parte importante per il desiderio sessuale e altre componenti della risposta sessuale femminile quali eccitazione, orgasmo e soddisfazione sessuale. Tali effetti sono mediati dall'interazione con i recettori a livello del sistema nervoso centrale situati nell'ipotalamo e lungo la via dopaminergica, perciò la riduzione dei loro livelli cui si assiste nella menopausa fisiologica o chirurgica si accompagna a riduzione della funzione sessuale.

La "sindrome da deficienza/insufficienza androgenica" è un'entità puramente clinica che comprende sintomi specifici come riduzione del desiderio sessuale, affaticabilità persistente ed inspiegata, ridotta motivazione

e senso di malessere.

Una delle principali disfunzioni sessuali femminili (Female Sexual Dysfunctions- FSD) è il disturbo associato al calo del desiderio sessuale (Hypoactive Sexual Desire Disease - HSDD), ovvero la mancanza di desiderio sessuale che crea nella donna disagio personale e/o difficoltà interpersonali. Esso si presenta con carenza e/o assenza, persistente o ricorrente, di pensieri sessuali e/o di desiderio di attività sessuale.

Il calo del desiderio sessuale è la disfunzione sessuale più diffusa: il 26-30% delle donne europee di età compresa tra 40 e 80 anni lo manifesta (Laumann 2005). Nelle donne in menopausa chirurgica l'incidenza del calo del desiderio raggiunge quasi il 50% (Dennerstein 2006).

I criteri diagnostici generali per le FSD più usati sono

Disfunzioni sessuali femminili secondo DSM IV	
Disturbo generale	Disturbo specifico e/o definizione
Disturbi del desiderio sessuale	HSDD: Carenza (o assenza) persistente o ricorrente di fantasie sessuali, pensieri e/o desideri o ricettività nei confronti dell'attività sessuale, condizione che provoca disagio o difficoltà interpersonali.
Disturbo da avversione sessuale:	Avversione fobica, persistente o ricorrente e comportamento volto ad evitare contatti sessuali con il partner, condizione che provoca disagio personale.
Disturbo dell'eccitazione sessuale	Incapacità, persistente o ricorrente, di raggiungere o mantenere un'eccitazione sessuale sufficiente, manifestata tramite una mancanza di eccitazione soggettiva o di risposte somatiche genitali o di altro tipo, condizione che causa disagio personale.
Disturbo dell'orgasmo	Assenza, difficoltà o ritardo, persistente o ricorrente, nel raggiungimento dell'orgasmo in seguito a stimolazione ed eccitazione sessuale sufficiente, condizione che causa disagio personale.
Disturbi del dolore sessuale	Dispareunia: Presenza di dolore genitale, persistente o ricorrente, associato al coito. Vaginismo: Spasmo involontario, persistente o ricorrente, della muscolatura del terzo esterno della vagina, che interferisce con la penetrazione vaginale, condizione che causa disagio personale.

Tab. 2 - Classificazione dei disturbi sessuali femminili.

quelli del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM IV-American Psychiatric Association), unitamente alle definizioni sviluppate da un congresso multidisciplinare sulle FSD (Basson 2000). Le quattro principali classificazioni delle FSD sono di seguito descritte (è possibile una loro sovrapposizione): *Incidenza dell'HSDD*

La Women's International Sexuality and Health Survey (WISHeS) condotta su 1356 donne di età compresa tra 20 e 70 anni e provenienti da quattro paesi Europei (Germania, Gran Bretagna, Francia e Italia) era mirata a stabilire l'incidenza del calo del desiderio e dell'HSDD (Dennerstein 2006). L'HSDD è stato diagnosticato in base a strumenti psicometrici validati a livello internazionale: il Profile of Female Sexual Function (PFSF), concepito per misurare la funzione sessuale nelle donne in menopausa con calo del desiderio sessuale (Derogatis 2004a, McHorney 2004) e la Personal Distress Scale (PDS), scala sviluppata per misurare il disagio causato dal calo del desiderio sessuale (Derogatis 2004b):

La percentuale di donne affette da calo del desiderio era di circa il 30% nelle donne in menopausa chirurgica di età compresa tra 20 e 49 anni e di oltre il 40% nelle donne più anziane (50-70 anni) sia in menopausa fisiologica che chirurgica. Queste ultime hanno una maggiore probabilità di manifestare disagio associato al calo del desiderio e quindi di essere affette da HSDD rispetto a donne della stessa età non operate.

Impatto delle disfunzioni sessuali femminili sulla qualità di vita

Lo studio WISHeS (Dennerstein 2006) ha anche valutato la correlazione tra calo del desiderio sessuale, disagio e rapporto con il partner. Un interessante riscontro di questo studio era la correlazione positiva tra calo del desiderio e altri campi della funzionalità sessuale, quali difficoltà di eccitazione, orgasmo e piacere sessuale.

L'insoddisfazione relativa alla vita sessuale e, soprattutto, la paura degli impatti di tale condizione sulla relazione e sulla qualità di vita dei loro partner sono risultate essere le preoccupazioni principali di queste donne. Una percentuale significativamente superiore di donne affette da HSDD provava frustrazione, preoccupazione, infelicità, disperazione ed amarezza, rispetto alle donne con desiderio sessuale normale ($p < 0,001$). Inoltre, le donne affette da HSDD manifestavano più frequentemente emozioni o atteggiamenti personali negativi,

come sentirsi meno femminili ed insicure, delle "fallite" dal punto di vista sessuale o scarsa autostima, rispetto alle donne con desiderio sessuale normale.

La prima preoccupazione delle donne affette da HSDD, riportata come sensazione provata sempre o spesso e menzionata dal 90% di queste pazienti, consisteva nell'effetto della loro relazione intima e sulla qualità di vita dei partner ("stavo deludendo il mio partner").

Trattamento farmacologico delle disfunzioni sessuali femminili

Le strategie terapeutiche delle FSD comprendono:

- Terapia estrogenica (sistemica o locale)
- Tibolone
- DHEA
- Combinazione estrogeni e testosterone

Estrogeni

Gli estrogeni svolgono un ruolo essenziale per la componente periferica della funzione sessuale femminile, essi infatti contribuiscono al mantenimento e al funzionamento dell'epitelio vaginale, delle cellule stromali, dei muscoli lisci e del trofismo nervoso.

Gli estrogeni, inoltre, presentano effetti vasodilatatori ed aumentano il flusso ematico vaginale, clitorideo ed uretrale attraverso la sintesi dell'ossido nitrico (NO) e le vie del polipeptide intestinale vasoattivo (VIP) che determinano congestione genitale e lubrificazione vaginale.

Gli estrogeni, infine, modulano le soglie sensoriali.

Tibolone

È uno steroide sintetico con proprietà estrogeniche, androgeniche e progestiniche indicato per il sollievo dai sintomi climaterici nelle donne in menopausa.

I dati di efficacia suggeriscono un effetto sui sintomi sessuali comparabile alla terapia ormonale per quanto riguarda la sicurezza si è osservata una bassa incidenza di sanguinamento vaginale e di sensibilità al seno (Kanemans 2005).

I dati disponibili sul rischio di cancro endometriale e al seno non sono convincenti, il tibolone, inoltre, comporta un potenziale aumento del rischio di ictus (Kanemans 2005).

DHEA

Poiché gli estrogeni mediano solo la componente periferica della funzione sessuale femminile mentre gli steroidi sono responsabili della sua componente centrale, questi ultimi sono stati associati agli estrogeni al fine di

migliorare la risposta terapeutica. E' stato proposto l'utilizzo del DHEA in formulazioni galeniche ma i dati circa il suo ruolo specifico sulla funzione sessuale femminile sono contrastanti.

Il ruolo emergente del testosterone:

Molti studi riportati sempre più frequentemente in letteratura, dimostrano che la terapia supplementare con testosterone migliora tutti gli aspetti della sessualità, inclusi quelli su cui gli estrogeni hanno efficacia ridotta (Somboonporn 2005).

Tale ruolo del testosterone è stato riconosciuto recentemente in un position statement della North American Menopausal Society (NAMS 2005) secondo la quale le donne in menopausa (spontanea o chirurgica) con calo del desiderio sessuale associato a disagio personale sono candidate per tale terapia.

Sebbene il testosterone sia usato da più di 50 anni per la gestione delle disfunzioni sessuali femminili, i dati di sicurezza a lungo termine ricavate da studi clinici randomizzati in doppio cieco sono ancora limitati e contrastanti.

Una recentissima review della sicurezza del testosterone evidenzia come la somministrazione di testosterone in donne in menopausa che induce livelli ematici di testosterone fisiologici o lievemente soprafisiologici è da considerarsi sicura per almeno due anni (Braunstein 2007).

Secondo tale statement il dosaggio plasmatico dei livelli di testosterone non è utile per diagnosticare un'insufficienza androgenica; i cerotti al testosterone e i gel sono preferibili rispetto ai prodotti orali per evitare l'effetto epatico di primo passaggio. La terapia con testosterone dovrebbe essere somministrata alla dose più bassa e per il periodo di tempo più breve fino al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.

Recentemente è stato autorizzato in tutta l'Unione Europea un cerotto a basso dosaggio di testosterone per le donne in menopausa chirurgica in concomitante terapia estrogenica.

Il programma di sviluppo clinico comprendeva due sperimentazioni cliniche randomizzate di disegno simile in cui oltre 1000 donne in menopausa chirurgica che assumevano terapia estrogenica concomitante, orale o transdermica, sono state trattate con placebo o testosterone 300 µg/24 ore per sei mesi.

L'analisi combinata dei due studi (Simon 2005, Buster 2005) ha dimostrato che il trattamento con testosterone a basso dosaggio per via transdermica ha determinato un significativo aumento, rispetto al basale, di tutte le componenti della funzione sessuale (desiderio, atti-

vità soddisfacente, eccitazione, piacere, orgasmo, reattività ed immagine di sé) rispetto al placebo.

L'incidenza globale degli eventi avversi è stata simile in entrambi i gruppi di trattamento, la maggioranza di questi era di lieve entità, quello più comune era una reazione topica al sito di applicazione del cerotto (30,4%). L'incidenza globale degli eventi avversi androgenici nei due gruppi è risultata simile in uno studio e maggiore in maniera non statisticamente significativa nel gruppo testosterone nell'altro.

I livelli sierici di testosterone al termine della terapia sono risultati essere compresi nell'intervallo di riferimento riscontrato delle donne in menopausa.

L'estensione a tre anni dello studio del profilo di sicurezza del testosterone a basso dosaggio ha evidenziato che non vi sono state modifiche del suo favorevole profilo di tollerabilità (Nachtigall 2006):

I dati di sicurezza sono stati valutati mediante analisi time to first event (eventi avversi) e variazioni, rispetto al basale, dei parametri di laboratorio, del peso e segni vitali.

Al termine del periodo di follow-up non è stato osservato alcun incremento clinicamente significativo nel rischio di alcuna tipologia di evento avverso, inclusi quelli di natura androgenica.

Il testosterone transdermico nel dosaggio di 300 µg/die non ha prodotto variazioni significative della pressione arteriosa, dei trigliceridi, del colesterolo totale e dei parametri della funzionalità epatica (fosfatasi alcalina, alanin aminotrasferasi, bilirubina totale).

Al termine dei tre anni nei pazienti è stato riscontrato un lieve aumento ponderale (1,7 kg, $p < 0,05$).

L'efficacia e la sicurezza del testosterone transdermico a basso dosaggio è stata poi confermata in diverse tipologie di pazienti: donne in menopausa fisiologica in terapia sostitutiva estro-progestinica (Shifren 2006) e donne in menopausa fisiologica o chirurgica senza terapia ormonale concomitante (Studd 2006).

Il primo era uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato contro placebo che prevedeva un periodo di trattamento pari a 24 settimane con testosterone transdermico in cerotti nel dosaggio di 300 µg/die. L'efficacia è stata misurata mediante gli stessi strumenti psicometrici validati ed utilizzati per gli studi nelle donne in menopausa chirurgica.

L'obiettivo di efficacia primaria era di nuovo rappresentato dal numero di attività sessuali soddisfacenti rispetto al basale. Al termine dello studio, il testosterone ha aumentato significativamente rispetto al placebo tale

numero (rispettivamente + 73% e + 19% rispetto al basale; $p < 0,0001$).

Il testosterone ha indotto, inoltre, un aumento statisticamente significativo del desiderio sessuale rispetto al placebo (+ 48% e + 20% rispetto al basale, rispettivamente; $p < 0,0001$), ed ha ridotto il disagio personale delle pazienti partecipanti (- 52% e - 28% rispetto al basale, rispettivamente; $p < 0,0001$).

Un miglioramento statisticamente significativo è stato infine osservato in tutti gli altri campi del Profilo della Funzione Sessuale Femminile - PFSF.

Al termine del trattamento, i livelli medi di testosterone totale, libero e biodisponibile è rientrata nel range di normalità per le donne in età riproduttiva.

L'incidenza globale degli eventi avversi è stata simile in entrambi i gruppi di trattamento, la maggioranza di questi era di lieve entità, quello più comune era una reazione topica al sito di applicazione del cerotto (30,4%). L'incidenza globale degli eventi avversi androgenici nei due gruppi è risultata simile in uno studio e maggiore in maniera non statisticamente significativa nel gruppo testosterone nell'altro.

La maggior parte degli eventi avversi è stata di entità lieve o moderata, non ha causato l'interruzione della terapia e a giudizio degli sperimentatori, avevano un nesso di causalità dubbio con il farmaco oggetto dello studio. I tre eventi avversi più comunemente riportati erano: reazioni al sito di applicazione, infezioni delle vie respiratorie superiori e cambiamenti quantitativi della peluria facciale.

Bibliografia e letture suggerite

1. Nappi RE. Sexuality and Menopause. In: Erkkola R (ed). The menopause. Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2006; pp. 143-54.
2. Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F eds. Sexual Medicine - Sexual dysfunctions in men and women. Edition 2004, Paris, Editions 21, 2004.
3. Goldstein I et al eds. Women's sexual function & dysfunction, Taylor & Francis, Abington, UK, 2006.
4. Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal

sexuality: a literature review. Menopause. 2004;11:120-130.

5. Munarriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish AM. Biology of female sexual function. Urol Clin North Am 2002; 29: 685-693.

6. Sarrel PM. Sexuality and menopause. Obstet Gynecol 1990; 75: 265-355.

7. Rosen R, et al eds. Androgen Insufficiency in women: the Princeton Conference. Fertil Steril 2002; 77, Suppl 4.

8. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. Obstet Gynecol 2000; 96: 351-358.

9. Salonia A, Munarriz RM, Naspro R, et al. Women's sexual dysfunction: a pathophysiological review. BJU Int 2004; 93: 1156-1164.

10. Alexander JL, Kotz K, Dennerstein L, Kutner SJ, Wallen K, Notelovitz M. The effects of postmenopausal hormone therapies on female sexual functioning: a review of double-blind, randomized controlled trials. Menopause 2004; 11: 749-765.

11. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the International Consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. J Urol 2000;163:888-93.

12. Basson R, Leiblum SL, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, et al. Definitions of women's sexual dysfunctions reconsidered: advocating expansion and revision, J Psychosom Obstet Gynecol 2003;24:221-9.

13. Alexander JL, Kotz K, Dennerstein L, Kutner SJ, Wallen K, Notelovitz M. The effects of postmenopausal hormone therapies on female sexual functioning: a review of double-blind, randomized controlled trials. Menopause 2004;11:749-65.

14. Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. Menopause. 2004;11:120-30.

15. Nappi R, Salonia A, Traish AM, van Lunsen RH, Vardi Y, Kodiglu A, et al. Clinical biologic pathophysiology of women's sexual dysfunction. J Sex Med 2005;2:4-25.

16. Nappi RE, Detaddei S, Ferdeghini F, Brundu B, Sommacal A, Polatti F. Role of testosterone in feminine sexuality. J Endocrinol Invest 2003;26:97-101.

17. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5226-33.

18. Davis SR. The effect of tibolone on mood and libido. Menopause 2002;9:162-70.

19. Clayton AH. Female sexual dysfunction related to depression and antidepressant medications. Curr Womens Health Rep 2002;2:182-7.

20. Sandroni P. Aphrodisiacs past and present: a historical review. Clin Auton Res 2001;11:303-7.

21. Balercia G, Boscaro M. Anamnesi in sessuologia medica e tests psicometrici. In: Sessuologia Medica, Jannini EA, Lenzi A, Maggi M. Eds, Elsevier Masson, 2007, 141-147



Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia Internato 2007-2008 - Studenti ammessi

1° ANNO

Biologia

Cedrarò Matteo

Istologia

Bakam Kamga Edwige, Habiballah Tahani, Massom Koueko Chirstian, Merheb Fatme, Ngamga Max Ndelys

2° ANNO

Anatomia

Maravalle Denise, Paolucci Vittorio, Pedini Veronica

Biochimica

Montesi Luca, Shehaj Fjorida

Immunologia

Preshketa Admena

3° ANNO

Metodologia Chirurgica

Cena Isida, Colonna Roberta, Damiani Elisa, Fraccaroli Dino, Gerboni Sara, Leone Luca, Manarini Gloria, Marini Sara, Morone Paola, Piemontese Mariangela, Tinti Annamaria, Velardi Anna Elisa, Zanca Maria Cristina

Metodologia Medica

Colesnicenco Alexandra Teodora, D'Alleva Antonella, Delbianco Letizia, Falconi Valentina, Francini Vittoria, Ragaglia Claudia, Rosa Laura, Smerilli Alessia, Spagnoli Cristina

Patologia, Fisiopatologia Generale

Ercoli Marco, Indri Giovanni, Paolucci Fernanda, Papadopoulou Konsantinos, Symvoulidis Konstantinos

Patologia Sistemática I - Ematologia

Albani Lisa, Bernardi Beatrice, Costantini Benedetta, Fioranelli Agnese, Leonzio Annelise, Mallucci Francesco, Marchese Vincenzo, Morgese Francesca, Pierini Valentina, Pulita Cinzia, Rossi Simona, Savini Agnese

Patologia Sistemática I - Immunologia Clinica

Felici Silvia, Mori Simone, Scotucci Jacopo, Sderlenga Soccorsa

4° ANNO

Cardiologia

Amadori Monica, Annibali Roberta, Boncagni Federico, Brocanelli Emanuele, Carsetti Andrea, Catini Andrea, Ciarmatori Cristina, Corvaro Benedetta, Flori Marco, Gabrielli Marcello, Lolli Olimpia, Malatesta Michela, Marchesini Marco, Masiero Simona, Piangerelli Luca, Shkoza Matilda

Chirurgia generale INRCA

Maroni Luca

Chirurgia Vascolare

Sefi Nidhal

Diagnostica per Immagini

Battistelli Laura, Giantomasi Daniele, Mannello Lucia

Farmacologia

Illuminati Diego

Gastroenterologia

Maffei Simone, Vedruccio Jennifer

Igiene

Gori Giada, Marconi Morena, Mazzarini Giorgia, Stamelou Sofia, Stella Alberto, Zingaretti Laura

Patologia Sistemática II - Endocrinologia

Bertini Alessandra, Cecchi Lucia, De Angelis Letizia, Franceschini Elisa, Guidi Francesca, Mazzoni Cristina, Nobili Lorenzo, Paolini Silvia, Papiri Sara, Pellei Chiara, Renzi Rosita, Rossini Matteo, Rrapaj Edlira, Sansonetti Riccardo, Scali Silvia, Sulajova Jana

Patologia Sistemática II - Nefrologia

Lazzari Giulia

Patologia Sistemática II - Urologia

Catanzariti Francesco, Vici Alexia

Patologia Sistemática III - Chirurgia Toracica

Bernardini Alessio

Odontoiatria Otorinolaringoiatria

Bajraktari Arisa, Bevilacqua Martina, Catani Elisa, Cimadamore Monica, Ercoli Federica, Gioacchini Federico, Moscatelli Marco, Tarchini Paolo, Vici Filippo

Oftalmologia

Bambini Elisa, Celani Silvia, Cinti Francesca, Nicolai Michele



5° ANNO**Anatomia Patologica**

Agostini Andrea, Cappelli Valentina, Lodolini Paola

Chirurgia generale INRCA

Gemini Stefano, Marra Daniela, Perticarà Sara, Torresetti Matteo

Clinica Neurochirurgica

Cappiello Giuseppe, Cecconi Stefano, Nocchi Niccolò

Clinica Neurologica

Andrenelli Elisa, Angeloni Silvia, Balestrini Simona, Corradi Samanta, Fiamma Giovanni, Lupidi Francesca, Marconi Morena, Paparelli Manuela, Petrelli Cristina, Proietti Pannunzi Cecilia, Renzi Sara, Santini Viola, Scarpini Gaia, Sordani Elisa, Zallocco Federica

Clinica Ortopedica

Cianforlini Marco, Giampaolini Nicola, Leonelli Lorenzo, Morelli Marco, Schnitzler Tobias Stephan Augustin, Trono Daniele

Gastroenterologia

Sbrancia Monica, Stangoni Adele, Surace Giulia

Malattie Cutanee e Veneree

Corradini Cristiana, Di Biagio Laura, Dusi Daniele, Liberati Giulia, Meriggi Gae, Traversi Cristiana

Malattie Infettive

Brescini Lucia, Martina Emanuela, Staffolani Silvia

Medicina Interna e Geriatria

Ballatore Zelmira, Bellesi Daniele, Bordoni Valentina, Boria Francesca, Brambatti Michela, Castagnani Roberta, Castellini Stefania, Ceka Artan, Cipolletta Laura, De Rosa Nicoletta, Del Prete Michela, Faloppi Luca, Frastalli Daniela, Gallo Francesco, Giannoni Melania, Giuliani Letizia, Kolgjini Dritan, Manfredi Lucia, Matassini Maria Vittoria, Montesi Elena, Morettini Margherita, Paolini Luca, Pennacchietti Lucia, Pierini Valentina, Posanzini Anna, Ricciotti Jenny, Sforza Giulia, Superiori Roberta, Zucca Manuela

Medicina Legale

Alessi Alex, Catucci Francesca, Chiarucci Martina, Farinelli Lorenzo, Mancini Maila, Marini Alessandra, Ramberti Francesco, Tisè Marco

Psichiatria

Cecchini Luca, Cerquetti Ilaria, Gagliardini Giulia,

Gentilotti Alessia, Lucarelli Chiara, Marconi Morena, Marino Antonella, Monsè Anna Maria, Nocella Sara, Papamikrou Panagiota

Reumatologia

Maurizi Sonia

Servizio Neuroriabilitazione

Boscarato Virginia, De Berardinis Fabiana, Emanuelli Benedetta, Giacomini Stefania, Orni Chiara, Sollini Jacopo

6° ANNO**Clinica Chirurgica**

Bordoni Daniele, Cangenua Massimiliano, Cigna Valerio, Feliciotti Emilio, Gioacchini Matteo, Principi Emanuele, Pucci Michele, Ramazzotti Diego, Scuppa Daniele, Spuri Capesciotti Silvia

Clinica Medica

Balloni Andrea, Berdini Michela, Borgoforte Gradassi Silvia, Cori Elisa, Defranco Edoardo, Ferretti Lorenzo, Meco Leonard, Mazzanti Ilaria, Panfili Elisabetta, Pellegrini Ilaria, Postacchini Laura, Pugliese Maria, Ramazzotti Valentina, Rossi Renato

Clinica Ginecologica

Antoniadou Maria, Battista Maria, Cantarelli Giulia, Di Tizio Valentina, Febi Tamara, Liuti Federica, Lorenzi Sara, Ricotti Francesca, Scortichini Laura, Talebi Chahvar Solmas, Torniai Mariangela

Clinica Pediatrica

Bagalini Lorenza Sylvia, Candi Silvia, Capeci William, Contegiacomo Valeria, De Angelis Flavia, Dimitri Elisa, Faragona Camilla, Felicioli Alessandro, Ferrito Lucia, Gemini Margherita, Giorgetti Chiara, Manna Marco, Oriani Dora Angela, Palazzi Maria Laura, Palmas Giulia, Perini Letizia, Pierantonelli Irene, Pierdicca Laura, Urso Alessandra

Emergenze Medico-chirurgiche

Buglioni Lucia, Catozzo Vania, Falcinelli Luca, Genga Gino, Morresi Marta, Paoletti Claudia, Scorcella Claudia, Strovegli Samuela, Tedone Alessandra, Traini Sara

Medicina del Lavoro

Conti Alessandro, Gasparini Filippo, Latella, Paolo Scandali Valerio Mattia

Oncologia

Corradetti Mara, Faloia Lucia, Maccaroni Elena, Ridolfi Francesca, Sternardi Francesca



Attività Didattiche Elettive

CLM in Medicina e Chirurgia

1° Anno

Corsi Monografici

00012 - Biologia, Genetica e Biometria
Aspetti di biologia e biometria per lo studio del diabete
Prof. G. Principato, Prof.ssa F. Saccucci
7-21-28 Aprile 2008 ore 14.30 Aula S

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata
23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

2° Anno

Corsi Monografici

00014 - Anatomia
Anatomia dell'organo endocrino adiposo
Prof. S. Cinti
2-9-16-23-30 Aprile 2008 ore 16.30 Aula S

00015 - Anatomia
Biologia e sviluppo della placenta umana
Prof. M. Castellucci
7-21-28 Aprile 2008 ore 16.30 Aula D

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata
23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

3° Anno

Corsi Monografici

00019 - Metodologia Clinica
Laparoscopia diagnostica
Prof. M. Guerrieri
1-8-15-22-29 Aprile 2008 ore 14.30 Aula S

00020 - Metodologia Clinica
Elettrocardiografia clinica: metodologia, interpretazione e significato prognostico

Prof. P. Dessi Fulgheri, Prof. F. Carle
1-8-15-22-29 Aprile 2008 ore 16.30 Aula S

00021 - Patologia, Fisiopatologia Generale e Patologia Clinica
Neoplasie della tiroide

Prof.ssa A. Fazioli

3-10-17-24 Aprile, ore 14.30 Aula S

00022 - Patologia Sistemica I

Lo studio fenotipico delle cellule mononucleate. Linee guida all'impiego clinico, alla lettura ed all'interpretazione nelle diverse condizioni morbose

Prof.ssa M. Montroni

3-10-17-24 Aprile 2008 ore 16.30 Aula S

00023 - Patologia Sistemica I

Il trapianto di cellule staminali e la terapia cellulare

Prof. P. Leoni

2-9-16-23-30 Aprile 2008 ore 16.30 Aula A

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

Forum

00006 - Metodologia Clinica

Proff. P. Dessi Fulgheri, L. Cavasassi, D. Verducci, F. Salvi
2-9-16-23-30 Aprile 2008 ore 14.30 Aula S

4° Anno

Corsi Monografici

00010 - Emergenze Medico-Chirurgiche
Rianimazione cardio-polmonare

Dott.ssa E. Adrario

7-14-21-28 Aprile 2008 ore 16.30 Aula S

00028 - Diagnostica per Immagini e Radioterapia

Apparecchiature di diagnostica per immagini

Prof. A. Giovagnoni

1-8-15-22-29 Aprile 2008 ore 14.30 Aula A

00029 - Diagnostica per Immagini e Radioterapia

Radioprotezione

Prof. E. De Nigris

1-8-15-22-29 Aprile 2008 ore 16.30 Aula A

00030 - Odonto-otorinolaringoiatria

Emergenze ORL ed odontostomatologiche di interesse medico

Dott. M. Piemontese, Dott. M. Re

3-10-17-24 Aprile 2008 ore 14.30 Aula A

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22



5° Anno**Corsi Monografici**

00010 - Emergenze Medico-Chirurgiche
Rianimazione cardio-polmonare

Dott.ssa E. Adrario

7-14-21-28 Aprile 2008 ore 16.30 Aula S

00041 - Medicina Interna e Geriatria
Valutazione multidimensionale nell'anziano

Dott.ssa E. Espinosa

7-14-21-28 Aprile 2008 ore 16.30 Aula B

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

00008 - Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle infermiere volontarie della Croce Rossa Italiana

Etica delle Infermiere volontarie Sorella Giuseppina Breccia

2-16 Aprile ore 16.30-19.00, Aula B

6° Anno**Corsi Monografici**

00010 - Emergenze Medico-Chirurgiche
Rianimazione cardio-polmonare

Dott.ssa E. Adrario

7-14-21-28 Aprile 2008 ore 16.30 Aula S

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

00008 - Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle infermiere volontarie della Croce Rossa Italiana

Etica delle Infermiere volontarie, Sorella Giuseppina Breccia

2-16 Aprile, ore 16.30-19.00, Aula B

CLM in Odontoiatria e Protesi Dentaria**1° Anno****Corsi Monografici**

00012 - Biologia Medica

Aspetti di biologia e biometria per lo studio del diabete

Prof. G. Principato, Prof.ssa F. Saccucci

7-21-28 Aprile 2008 ore 14.30 Aula S

00014 - Anatomia Umana

Anatomia dell'organo endocrino adiposo

Prof. S. Cinti

2-9-16-23-30 Aprile 2008 ore 16.30 Aula S

Clinica Odontostomatologica, Aula 1

Forum

00006 - *Metodologia Clinica*

Proff. P. Dessì Fulgheri, L. Cavasassi, D. Verducci, F. Salvi

29-16-23-30 Aprile 2008 ore 14.30 Aula S

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

2° Anno**Corsi Monografici**

00028 - Radiologia generale e speciale odontostomatologica

Apparecchiature di diagnostica per immagini

Prof. A. Giovagnoni

1-8-15-22-29 Aprile 2008 ore 14.30 Aula A

00029 - Radiologia generale e speciale odontostomatologica
Radioprotezione

Prof. E. De Nigris

1-8-15-22-29 Aprile 2008 ore 16.30 Aula A

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

3° Anno**Corsi Monografici**

00055 - Anatomia ed istologia patologica

Fattori prognostici del carcinoma orale

Prof. Rodolfo Montironi - Dott. Corrado Rubini

16-23 Aprile 2008 ore 14.00-16.00

30 Aprile, 7 Maggio 2008 ore 14.00-17.00

c/o Anatomia patologica Aula G: Morgagni

00056 - Patologia speciale odontostomatologica

Anatomia, fisiologia e patologia delle ghiandole salivari

Prof. L. Lo Muzio

2 Aprile 2008 ore 14.00-17.30

Clinica Odontostomatologica, Aula 1

000057 - Pedodonzia

Sindromi malformative con coinvolgimento odontostomatologica maxillo-facciale ed otorinolaringoiatrica



Dott. Piemontese, Dott. Re
9-16-23-30 Aprile 2008 ore 14.30- 17.00
Clinica Odontostomatologica, Aula 1

00023 - Scienze Mediche

Il trapianto di cellule staminali e la terapia cellulare
Prof. P. Leoni

2-9-16-23-30 Aprile 2008 ore 16.30 Aula A

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

4° Anno

Corsi Monografici

00030 - Parodontologia

Emergenze ORL ed odontostomatologiche di interesse medico

Dott. M. Piemontese, Dott. M. Re

3-10-17-24 Aprile, ore 14.30 Aula A

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

5° Anno

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

CLS-M in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche

2° Anno

Corsi Monografici

00061 - Pratica Sanitaria in Chirurgia

Malattie infiammatorie croniche intestinali

Prof.ssa C. Marmorale, Dr. W. Siquini

2-9-16-23-30 Aprile 2008 ore 16.30 Aula C

00008 - Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle infermiere volontarie della Croce Rossa Italiana

Etica delle Infermiere volontarie, Sorella Giuseppina Breccia

2-16 Aprile, ore 16.30-19.00, Aula B

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

CLS-M in Scienze delle Professioni Sanitarie Tecniche Diagnostiche

2° Anno

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

CLS-M in Scienze delle Professioni Sanitarie della Riabilitazione

1° Anno

Forum

00006 - Metodologia Clinica

Proff. P. Dessi Fulgheri, L. Cavasassi, D. Verducci, F. Salvi

29-16-23-30 Aprile 2008 ore 14.30 Aula S

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

CdL in Educatore Professionale

POLO DIDATTICO DI ANCONA

1° Anno

Corsi Monografici

00063 - Diritto Pubblico

La deontologia professionale e la legislazione di privacy

Dott.ssa L. Trucchia

2-9-16-23-30 Aprile 2008 ore 16.30 Aula E

00064 - Psicologia sociale

Le metodologie di intervento nel lavoro con i gruppi

Dott. S. Polimanti

2-9-16-23-30 Aprile 2008 ore 14.30 Aula E

3° Anno

Corsi Monografici

00070 - Politica sociale





Immigrazione e tossicodipendenza: una realtà sociale in evoluzione

Prof. E. Pattarin

7-14-21-28 Aprile 2008 ore 14.30 Aula E

00071 - Progettazione degli interventi educativi

Il primo approccio con situazioni a rischio: i servizi a bassa soglia

Dott.ssa L. Volante

3-10-17-24 Aprile, 2008 ore 14.30 Aula E

00072 - Sociologia della devianza

Il gruppo di pari: l'adolescente come strumento di prevenzione

Dott. G. Giuli

7-14-21-28 Aprile 2008 ore 16.30 Aula E

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

CdL in Fisioterapia

1° Anno

Corsi Monografici

00075 - Fisiologia Generale e Filosofia della Scienza
I sistemi di controllo motorio

Dott. L. Bragina

2-9-16 Aprile 2008 ore 14.30-16.30, Aula Ex Ft

00076 - Scienze Neurologiche

Bilancio strumentale e trattamento dei disturbi dell'equilibrio

Dott. G. La Galla

23-30 Aprile 2008 ore 14.30-16.30, Aula F

2° Anno

Corsi Monografici

00079 - Prevenzione delle disabilità

Obiettivi e Strategie della gestione dell'adulto con tumore del S.N.C.

Prof.ssa M.G. Ceravolo

23-30 Aprile 2008 ore 16.30-18.30, Aula Ex Ft

00080 - Prevenzione delle disabilità

Terapie fisiche del III millennio

Ft. M. Pennacchioni

2-9-16 Aprile 2008 ore 14.30-16.30, Aula A

3° Anno

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani,

Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

CdL in Infermieristica

POLO DIDATTICO DI ANCONA

1° Anno

Corsi Monografici

00089- Infermieristica Clinica

Infezioni correlate alle pratiche assistenziali: cateterismo vescicale, venipuntura, medicazione della ferita chirurgica

Dott.ssa A. Cucchi, Dott.ssa C. Borgognoni

3-10-17-24 Aprile 2008 ore 14.00-16.30 Aula D

000135 - Fisiologia

La contraccezione

Prof. A. Turi

4-11-18 Aprile 2008 ore 16.30-19.00 Aula D

3° Anno

Corsi Monografici

00097 - Sanità Pubblica

Gli aspetti deontologici etici e giuridici delle professioni sanitarie

Prof. Tagliabracci

2-9-16-23-30 Aprile 2008 ore 14.00-16.30 Aula D

00098 - Sanità Pubblica

Malattie Infettive

Dott. Oscar Cirioni

1-8-15-22-29 Aprile 2008 ore 14.00-16.30 Aula D

00008 - Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle infermiere volontarie della Croce Rossa Italiana

Etica delle Infermiere volontarie, Sorella Giuseppina Breccia

2-16 Aprile, ore 16.30-19.00, Aula B

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata

23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

CdL in Ostetricia

1° Anno

Corsi Monografici

00135 - Fisiologia

La contraccezione





Prof. A. Turi
4-11-18 Aprile ore 16.30 -19.00 Aula D

3° Anno

00008 - Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle infermiere volontarie della Croce Rossa Italiana

Etica delle Infermiere volontarie, Sorella Giuseppina Breccia
2-16 Aprile Aula B, ore 16.30-19.00

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata
23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

CdL in Tecnico della prevenzione nell'ambiente e nei luoghi di lavoro

POLO DIDATTICO DI ANCONA

1° Anno

Corsi Monografici

00145 - Impianti industriali
Rischio da esposizione al rumore negli ambienti di lavoro
Prof. Simone Tascini
1-8-15-22-29 Aprile 2008 ore 16.30-18.30 Aula C
00146 - Impianti industriali
Analisi di rischio industriale (CPQRA): un caso di studio
Dott.ssa F. Beolchini
1-8-15-22-29 Aprile 2008 ore 14.30 -16.30 Aula C

CdL in Tecniche di Laboratorio Biomedico

2° Anno

Corsi Monografici

00152 - Microbiologia Clinica
I Virus neurotropi
Dott.ssa P. Pauri
2-9 Aprile 2008 dalle ore 9.00 alle ore 12.00
c/o Anatomia Patologica Aula G. Morgagni
00154 - Scienze Interdisciplinari Cliniche
Oncologia molecolare nella diagnosi clinica
Dott.ssa R. Berardi
16-23 Aprile 2008 dalle ore 8.00 alle ore 13.00
c/o Anatomia Patologica Aula G. Morgagni

3° Anno

Corsi Monografici

00156 - Tecniche Diagnostiche di Anatomia Patologica
Indagini di Biologia Molecolare nei tumori solidi
Dott.ssa Gaia Goteri
23-30 Aprile 2008 dalle ore 15.00 alle ore 18.00
c/o Anatomia patologica Aula G Morgagni

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata
23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22

CdL in Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia

1° Anno

Corsi Monografici

00159 - Apparecchiature dell'Area Radiologica
I Rivelatori nelle Attività di Fisica Sanitaria: Dosimetria in Radioterapia, Rivelatori a Termoluminescenza, Rivelatori a Stato Solido nella Registrazione dell'Immagine Digitale Radiologica
Dott.ssa M. Giacometti, Dott.sa S. Maggi
2-9-16-23-30 Aprile 2008 ore 14.30 Aula B

2° Anno

Corsi Monografici

00162 - Sistemi Informatici e Archiviazione II
Diagnostica per Immagini Integrata nello Studio dell'Apparato Osteo-Articolare
Dott. G. Valeri
2-9-16-23-30 Aprile 2008 ore 16.30 Aula B

3° Anno

Corsi Monografici

00166 - Tecniche ed Apparecchiature di Diagnostica per Immagini IV
Progressi in Radiologia Interventistica
Dott. E. Antico
2-9-16-23-30 Aprile 2008 ore 8.30-10.30

00001 - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale

Regole ed emozioni in finanza, Eliano Lodesani, Università di Macerata
23 Aprile 2008, ore 17.30 Aula del Rettorato Piazza Roma, 22





Dai Poli periferici Attività Didattiche Elettive

POLO DIDATTICO DI JESI

CdL per Educatore Professionale

2° Anno

00067 - Psicologia dello sviluppo e dell'educazione
L'intervento psicoeducativo rivolto all'utente con disabilità psichica

Dott.ssa A. Gardini

7 Aprile 2008 ore 14.30-16.30

POLO DIDATTICO DI PESARO

CdL in Infermieristica

1° Anno

00103 - Fisiologia

Basi teoriche e pratiche dell'ECG

Dr. M. Melone

9-16 Aprile 2008 ore 14.00-20.00

00104 - Patologia

Diagnostica di Laboratorio di pertinenza infermieristica

Prof. A. Procopio

23-30 Aprile 2008 dalle ore 13.30 alle ore 19.30

2° Anno

00107 - Medicina Interna Specialistica

Gestione clinica della malattia infiammatoria cronica intestinale

Prof. Benedetti, Prof. Di Savio

22-29 Aprile 2008 ore 14.30-17.30

00105 - Metodologia assistenziale

La qualità dell'assistenza infermieristica

Dott.ssa P. Colasanti

23-30 Aprile 2008 ore 14.30-18.30

3° Anno

00111 - Infermieristica applicata all'area dell'emergenza

Paediatric Basic Life Support (PBLs)

Dott. A. Paolini

8-15 Aprile 2008 ore 13.30-19.30

00112 - Sanità Pubblica

Aspetti etici, deontologici e giuridici della professione

Prof. A. Tagliabracci

7 - 14 Aprile 2008 ore 10.00 alle 12.30

00113 - Sanità Pubblica

Il rischio da movimentazione manuale dei pazienti

Dott.ssa M. Amati

3 Aprile 2008 ore 14.30-18.30

POLO DIDATTICO DI MACERATA

CdL in Infermieristica

1° Anno

00116 - Fisiologia

Il metabolismo basale e la fisiologia della funzione nutritiva

Dott.ssa Mara Fabri

1-3-8-10-15-17-22-24-29 Aprile 2008 ore 12.30-13.45

00117 - Infermieristica clinica

La responsabilità professionale infermieristica nella somministrazione dei farmaci

Sig.ra S. Stefani

2 Aprile 2008 ore 15.00-19.00

00118 - Patologia

Aspetti etiopatogenetici delle malattie autoimmuni organo specifiche e sistemiche

D.ssa Maria Rita Rippon

16-23-30 Aprile 2008 ore 14.30-18.30

2° Anno

00121 - Pediatria e neonatologia

Il care in neonatologia

Dott. P.F. Perri

9-23-30 Aprile 2008, ore 15.00-19.00

POLO DIDATTICO DI ASCOLI PICENO

CdL in Infermieristica

1° Anno

00126 - Infermieristica clinica

La lettura dei bisogni e i livelli essenziali di assistenza

Dott.ssa M.T. Nespeca

9-16-23 Aprile 2008 ore 14.00-18.00

2° Anno

00129 - Medicina interna specialistica

Modalità di acquisizione e di interpretazione del segnale elettrocardiografico

Dott. V.M. Parato

23-30 Aprile ore 14.00-18.00

POLO DIDATTICO DI FERMO

CdL in Infermieristica

1° Anno

00132 - Infermieristica clinica

Prove d'efficacia per il nursing degli accessi vascolari

Dott. G. Angeloni, Dott. A. Santarelli

14-21 Aprile 2008 ore 14.30-17.30, 28 Aprile 2008 ore 11.30-15.30, 29 Aprile 2008 ore 17.00-19.00

00134 - Patologia

La risposta immunitaria contro i tumori ed i trapianti

Prof.ssa F. Fazioli

2-9 Aprile 2008 ore 14.30-17.30, 16-30 Aprile 2008 ore 14.30-17.30

CdL in Tecnico della prevenzione nell'ambiente e nei luoghi di lavoro

2° Anno

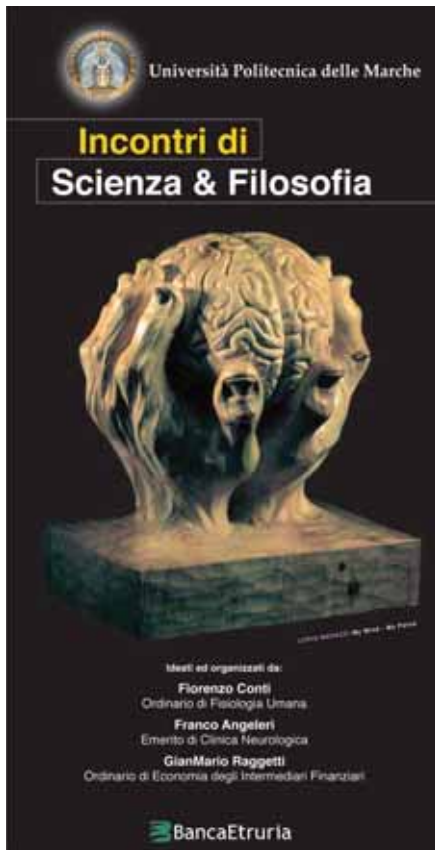
00151 - Diritto penale

La tutela penale nella sicurezza del lavoro

Dott. G. Zampini

1-8 Aprile 2008 ore 14.30-18.00, 15 Aprile 2008 ore 14.30-17.30





Il concetto di Homo oeconomicus, cioè l'idea che l'agente economico sia una persona che agisce in maniera perfettamente razionale e finalizzata al proprio interesse, ha rappresentato uno dei modelli più utilizzati per spiegare la natura delle decisioni di natura economico-finanziaria, da quando fu introdotto nel XIX secolo.

Il modello dell'homo oeconomicus non sembra tuttavia capace di spiegare totalmente le decisioni economico-finanziarie, com'è dimostrato dall'esistenza di numerose discrepanze tra i comportamenti effettivi e quelli "razionali". Il più noto dei numerosi casi di discrepanza tra comportamenti effettivi e razionali è certamente il framing effect studiato da Kahneman (Premio Nobel per l'Economia nel 2002) e Tversky, ovvero il fatto che quando gli individui devono prendere una decisione rischiosa mostrano un comportamento ambiguo che dipende dal modo in cui percepiscono il contesto della scelta.

Comportamenti di questo tipo sono comunissimi e riguardano la vita quotidiana di tutti noi.

Le basi neurofisiologiche di una decisione, economica o di una qualunque altra natura, non sono ancora note, ma i progressi delle neuroscienze permettono di iniziare a studiare questi processi, cercando di identificare quali regioni del cervello si attivano quando prendiamo decisioni, studiando l'attività di determinati neuroni, le principali cellule del nostro cervello, o correlando l'effetto di determinate lesioni cerebrali con alterazioni di specifici test.

Questa possibilità si è rapidamente trasformata in una nuova disciplina che sta attualmente suscitando grande interesse, la neuroeconomia, ovvero lo studio dell'attività cerebrale quando prendiamo decisioni, categorizziamo i rischi e le gratificazioni etc., che ha già prodotto una serie di importantissime osservazioni.

Il ciclo di conferenze proposto questo anno da Scienza & Filosofia mira appunto a chiarire la effettiva portata delle nuove conoscenze e a riconsiderare alcuni dei problemi classici alla luce dei nuovi dati e delle nuove metodologie di studio. L'alto profilo scientifico dei relatori assicura un notevole approfondimento della materia.

Firenze Conti, Franco Angeleri, GianMario Raggetti

**Le Conferenze si svolgeranno presso la Sala del Rettorato dell'Università Politecnica delle Marche, Piazza Roma, 22
Un credito formativo universitario per gli Studenti partecipanti**

Neuroeconomia

MERCOLEDÌ 23 APRILE 2008 ORE 17,30

Regole ed emozioni in finanza

Eliano Lodesani - Università di Macerata, Macerata

GIOVEDÌ 8 MAGGIO 2008 ORE 17,30

Homo oeconomicus o homo cerebrialis? Come le neuroscienze stanno cambiando le scienze sociali

*Francesco Guala - University of Exeter, Exeter, UK
e Università Vita e Salute San Raffaele*

GIOVEDÌ 15 MAGGIO 2008 ORE 17,30

La rappresentazione neuronale del valore economico

Camillo Padoa Schioppa - Harvard University, Boston, USA

GIOVEDÌ 22 MAGGIO 2008 ORE 17,30

Emozioni e decisioni

Angela Sirigu - CNRS Lione, F

UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA



SCIENZE UMANE

Forum Multiprofessionali coordinati da Tullio Manzoni
Facoltà di Medicina e Chirurgia · Polo Murri, Aula S · ore 14,30 - 16,00

Metodologia Clinica

Corso Integrato di Metodologia Clinica

PROF. PAOLO DESSI FULGHERI

*Riservato agli Studenti del terzo anno del CLM in Medicina e
Chirurgia e del primo anno di Odontoiatria e Protesi Dentaria e dei
CLM delle Professioni Sanitarie*

2 Aprile 2008

Epistemologia, la Medicina ed il Metodo Scientifico

LAURA CAVASASSI

9 Aprile 2008

L'empatia perduta, una questione aperta
nella formazione alle professioni di cura

DANIELA VERDUCCI

16 Aprile 2008

Introduzione al Metodo Clinico

PAOLO DESSI FULGHERI

23 Aprile 2008

Il ruolo della Semeiotica Medica nell'era
della Diagnostica per Immagini

PAOLO DESSI FULGHERI

30 Aprile 2008

L'approccio clinico all'anziano fragile

FABIO SALVI

Il libro e la sua storia

di Giovanna Rossolini

Il libro o volume (dal latino *volumen*, da *volvere*, avvolgere) indicava anticamente il rotolo di papiro avvolto per mantenere protetta la parte scritta. Con l'avvento della pergamena in età romana si passò al libro come oggi lo intendiamo.

La pergamena era fatta di pelle di animali: vitelli, capre, pecore (cartapeccora sinonimo di pergamena). Tale pelle veniva raschiata per renderla liscia e sbiancata, presentava un lato chiaro e un lato scuro e nel confezionare il libro la pagina di sinistra e quella di destra erano tutte e due di colore omogeneo per facilitare il controllo di una scrittura senza alterazioni.

La pergamena era un materiale molto costoso ma anche molto robusto e serviva per proteggere libri e registri. Per quello che riguarda la carta (dal latino *charta*) era quella superficie sottile dove si scriveva. Nel senso moderno della parola fu inventata dai cinesi e diffusa dagli arabi nel XII secolo. Alla fine del duecento il successo della carta in Italia è assicurato e proprio in Italia a Fabriano sorgono molti centri di produzione.

Fino alla fine del settecento la pasta della carta è ottenuta da stracci macerati, essa viene messa su un telaio con fili di ottone che lasciano filtrare l'acqua, le vergelle parallele al lato più lungo del telaio, sono fitte e legate ai filoni ortogonali, i quali producono la vergatura della carta. Asciugata tra feltri e poi all'aria aperta, pressata e levigata la carta entra in commercio e dalla fabbrica di provenienza reca un contrassegno impresso mediante un filo metallico sulla parte molle: la filigrana.

Per scrivere, alla fine del Medioevo, non si usava più la cannucchia aguzza, prevaleva la penna di volatile man mano sostituita da strumenti metallici anche preziosi. L'inchiostro nero conteneva sali minerali che persistevano sulla carta anche quando, soprattutto per l'umidità, scompariva il colore.

La stampa a caratteri mobili fu inventata dall'orafo Magonza Johannes Gutenberg e inaugurata stampando dopo la metà del Quattrocento una Bibbia, con caratteri metallici (piombi). Quest'ultimi vengono prelevati da appositi cassettoni, si compongono le parole, poi le righe ed infine le pagine del libro, due, tre, quattro pagine tenute insieme da un telaio metallico bloccato da cunei di legno. Quest'insieme di pagine costituisce la forma tipografica, inchiostrata e impressa mediante il torchio.

All'inizio il libro a stampa non ha sostituito il manoscritto ma gli si è affiancato, si incontrano, infatti, alla fine del Quattrocento manoscritti copiati da stampe. In questo periodo poco meno della metà dei libri stampati in Europa resta di argomento religioso e sono designati con il nome di "incunabili".

Nascono gli archivi con l'organizzazione stessa del vivere sociale (archivi di famiglia, di Comune, di Stati, di imprese commerciali), nascono anche le Biblioteche che raccolgono libri veri e propri contenenti opere letterarie, scientifiche, giuridiche, religiose prodotte da un'attività creativa per la massima parte individuale.

Appunti dal Senato Accademico

Seduta del 15/2/2008

Notizie sulle principali decisioni

Il Presidente ha dato le seguenti comunicazioni:

- La cerimonia di inaugurazione dell'anno accademico 2007/2008 si svolgerà mercoledì 27 febbraio 2008 alle ore 17.00, presso l'Aula Magna di Ateneo Guido Bossi - Polo Montedago - Ancona.

La prolusione verrà tenuta dal Prof. Tullio Rozzi, Ordinario di Campi Elettromagnetici presso la Facoltà di Ingegneria.

- Il calendario provvisorio delle prossime sedute del Senato Accademico è il seguente:

28 Marzo, 22 Aprile, 20 Maggio, 17 Giugno, 15 Luglio

Programmazione triennale 2007/2009

Il punto all'odg viene rinviato poichè sono stati prorogati i termini al 30.06.2008.

Contratti e convenzioni

Sono stati approvati i seguenti contratti e convenzioni:

1) Accordo tra l'Università Politecnica delle Marche (Facoltà di Medicina e Chirurgia) e l'Università dello Zambia (Facoltà di Medicina e Chirurgia);

2) Protocollo d'intesa tra l'Università Politecnica delle Marche (Dipartimento di Management e Organizzazione Industriale) e il Forum delle Camere di Commercio dell'Adriatico e dello Ionio;

3) Convenzione tra l'Università Politecnica delle Marche (Facoltà di Medicina e Chirurgia) e Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti "Umberto I, G. M. Lancisi, G. Salesi (Finanziamento due posti di ricercatore sul settore s. d. MED/06 Oncologia);

4) Convenzione tra l'Università Politecnica delle Marche (Facoltà di Ingegneria) e Indesit Company S.p.A.. (Finanziamento un posto di ricercatore).

Varie ed eventuali

Sono stati adottati i seguenti provvedimenti:

1) Ratifica D.R. n. 360 del 6/02/2008;

2) Proposta costituzione Spin off denominato ALPIQUADRO;

3) Richiesta proroga utilizzo fondi ricerca scientifica;

4) Autorizzazioni a risiedere fuori sede - professori;

5) Deroga attribuzione incarico di Coadiutore Didattico;

6) Deroga contratto per attivazione corso di insegnamento retribuito;

7) Parere sul documento del Consiglio Studentesco;

8) Ricerca Scientifica: penalizzazioni per consegna in ritardo verbali di esami.

Provvedimenti relativi alla copertura posti personale docente

Sono state approvate: 1) Procedure di valutazione compara-

tiva per il reclutamento di professori universitari di ruolo di 1° e di 2° fascia - Facoltà di Agraria e di Ingegneria. 2) Copertura posto di I fascia SSD BIO/19 "Microbiologia Generale" mediante mobilità interna.

Le delibere del Consiglio di Amministrazione

Seduta del 19/2/2008

Notizie sulle principali decisioni

Il Presidente ha dato le seguenti comunicazioni:

Il calendario provvisorio delle prossime sedute del Consiglio di Amministrazione è il seguente:

1 Aprile, 6 Maggio, 23 Maggio, 20 Giugno, 18 Luglio

E' stata autorizzata la spesa per seminari in deroga al regolamento - Dip.to di Ingegneria Informatica, Gestionale e dell'Automazione.

Sono stati approvati i seguenti contratti e convenzioni:

1) Convenzione tra l'Ist.to di Scienze Odontostomatologiche e l'Azienda Sanitaria Unica Regionale Zona Territoriale n. 11 di Fermo.

2) Donazione dal MDM di Monza al Dip.to di Neuroscienze.

3) Convenzione tra il Dip.to di Patologia Molecolare Terapie Innovative e la Sinthes Italia.

4) Convenzione con l'ATMA S.p.A. Ancona per il trasporto pubblico del personale tecnico - amministrativo e docente dell'Università.

E' stato autorizzato il conferimento ed il rinnovo di alcuni assegni di ricerca richiesti dalle strutture.

E' stata accertata la copertura finanziaria per le procedure di valutazione comparativa per posti di professore universitario di ruolo Facoltà di Agraria e di Ingegneria, nonché per la procedura di mobilità interna del posto di professore universitario di ruolo di 1^ fascia per il settore scientifico disciplinare BIO/19 "Microbiologia Generale" presso la Facoltà di Scienze.

Sono stati adottati i seguenti provvedimenti:

1) Contributo di € 14.102,50 dalla ASUR Marche al Dip.to di Patologia Molecolare e Terapie Innovative.

2) Proroga contratto di Ricercatore a tempo determinato.

3) Regolamento ricerca internazionale.

4) Aumento contributo esami di stato Facoltà di Medicina e Chirurgia.

Caratterizzazione di cellule staminali da liquido amniotico umano

Introduzione

Le cellule staminali (CS) sono cellule primitive non specializzate dotate di singolare capacità di trasformarsi in qualunque altro tipo di cellula e di riprodursi un numero indefinito di volte durante il corso della vita di un organismo. Tutte le CS, a prescindere dalla loro provenienza, possiedono le seguenti proprietà principali: non sono specializzate (cellule indifferenziate), sono in grado di replicarsi indefinitamente, possono generare diversi tipi di cellule specializzate (differenziarsi irreversibilmente). Le CS non hanno tutte le stesse potenzialità: la loro versatilità dipende dal loro stato di maturazione. Sono quindi state classificate in CS Totipotenti (per definizione si tratta dello zigote), Pluripotenti (CS embrionali, dei tessuti fetali¹, adulti²⁻¹³, realizzabili in vitro¹⁴), Multipotenti e Unipotenti (Midollo osseo, Sangue periferico, Cordone ombelicale¹⁵). Ognuna di queste fonti è gravata da numerose problematiche di natura etica¹⁶ e scientifica che in numerosi casi e in molti paesi ne limitano l'utilizzo.

La scienza negli ultimi anni ha permesso di intravedere altri campi di ricerca e recupero delle cellule staminali: il liquido amniotico¹⁷ (LA) rappresenta una eccellente sorgente alternativa di CS pluripotenti¹⁸, priva delle problematiche attualmente oggetto di dibattito a livello mondiale¹⁹. Il LA viene prelevato mediante amniocentesi: la metodica invasiva più frequentemente utilizzata ai fini diagnostici di citogenetica prenatale per un ampio raggio di anomalie causate da mutazioni genetiche. Un insieme di aspetti morfologici, criteri biochimici e caratteristiche di crescita hanno condotto alla classificazione delle AFCs (Amniotic Fluid Cells), che aderiscono e formano colonie in condizioni di routine in 3 gruppi principali: le cellule Epiteloidi (tipo-E), le cellule Fibroblastiche (tipo-F), le cellule specifiche del Liquido Amniotico (tipo-AF)²⁰. È stato individuato anche un quarto tipo cellulare, la cellula amniotica epiteliale umana. Questa è stata quindi studiata perché può differenziare in un'ampia varietà di diversi organi, caratteristica che ha suscitato grande interesse.

Il nostro studio si è posto come obiettivo l'analisi di cellule staminali ottenute da liquido amniotico (AFMSCs, Amniotic Fluid Mesenchymal Stem Cells), l'individuazione di nuove metodiche per l'isolamento, l'espansione, la con-

CRISTINA MARTINO, ROBERTO DI PRIMIO, ANDREA L. TRANQUILLI

Clinica Ginecologica
Università Politecnica delle Marche

servazione e il differenziamento di AFMSCs e il loro possibile utilizzo in campo terapeutico. È stata quindi condotta un'indagine su cellule isolate da campioni di liquido amniotico prelevato mediante amniocentesi precoce a 16 s.g. (settimane di gestazione) e da parto cesareo elettivo a 40 s.g., quale fonte eticamente corretta di cellule staminali per la sperimentazione e per eventuali impieghi terapeutici; ne è stata studiata l'espansione, l'isolamento, la differenziazione ed eventuali metodiche di conservazione.

Lo studio è stato effettuato presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica, Istituto di Scienze Materne ed Infantili, in collaborazione con il Dipartimento di Patologia Molecolare e Terapie Innovative, Sezione Istologia, della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Ancona.

Materiali e metodi

PRELIEVO DEL LIQUIDO AMNIOTICO

Sono stati analizzati campioni di LA ottenuti mediante amniocentesi precoce a 16 s.g. (n° 6 campioni) e mediante parto cesareo elettivo, a 40 s.g. (n° 2 campioni) da donne donatrici aventi un'età compresa tra i 34 e i 36 anni e non portatrici di anomalie cromosomiche, con il consenso informato della paziente e nel rispetto della privacy.

Il liquido ottenuto da parto cesareo è stato prelevato in un caso subito dopo il taglio della cavità amniotica, prima delle manovre di estrazione del feto, in un altro direttamente dal telo impermeabile dove vengono raccolti la placenta e i liquidi, una volta avvenuta l'estrazione del feto. Tutte le procedure sono state eseguite mantenendo le norme di igiene e sterilità.

ISOLAMENTO E COLTURA

In laboratorio i campioni sono stati centrifugati a 400 g (giri) per 5 minuti; dopo centrifugazione, nei campioni prelevati a 16 s.g. era facilmente identificabile un pellet cellulare equivalente agli amniociti che, dopo aver aspirato il liquido sovrastante, sono stati messi in coltura con tre diversi terreni (RPMI-1640, MSCGM, Pc-1), ciascuno su un pozzetto di una piastra per colture cellulari, in incubatore a 37°C con 5% CO₂.

Nei campioni a 40 s.g. invece sono state individuate tre fasi: fase superiore, costituita prevalentemente dal liquido amniotico, e cioè da acqua (99%), proteine, lipidi (lecitine e sfingomieline in maggior percentuale), glucidi, sodio, potassio, calcio, ferro e cristalli di ossalati e urati; fase centrale, in cui si ipotizzava la presenza di amniociti; fase inferiore, costituita prevalentemente da sangue e contaminanti del liquido al momento del prelievo. Un'aliquota di ciascuna delle tre fasi è stata messa in coltura con le stesse modalità descritte per i prelievi a 16 s.g.

Tesi di Laurea della Dott.ssa Cristina Martino discussa nella seduta dell'11 Ottobre 2007 e premiata con la Dignità di stampa. Relatore il Prof. Andrea L. Tranquilli, Co-Relatore il Prof. Roberto Di Primio.

Ogni tre giorni il terreno nei pozzetti del LA di 16 s.g. è stato sostituito con mezzo di coltura fresco fino all'isolamento di cellule adese. Arrivate a confluenza, le cellule sono state tripsinizzate e messe in coltura in fiasche prima da 25 cm², poi da 75 cm² per ottenere un numero sufficiente di cellule per l'analisi citofluorimetrica e per il congelamento.

Successivamente, le cellule sono state messe in coltura con altri terreni: Stemline Keratinocyte Medium, F12, NPDM e NPMM.

CARATTERIZZAZIONE IMMUNOFENOTIPICA

È stata effettuata la caratterizzazione immunofenotipica mediante FACS analisi (Fluorescence-Activated Cell Sorter), più evoluta dal punto di vista tecnologico rispetto alla tradizionale citofluorimetria; permette la misurazione multiparametrica di caratteristiche fisiche e/o chimiche delle cellule che possono essere marcate precedentemente con delle sonde fluorescenti e che è in grado di separare le sottopopolazioni cellulari.

Le popolazioni cellulari isolate dalla messa in coltura dei liquidi amniotici nei vari terreni sono state espanse e sottoposte ad analisi citofluorimetrica per la valutazione dell'espressione dei seguenti marker di superficie: HLA-ABC e HLA-DR (caratteristici dei complessi maggiori di istocompatibilità HLA rispettivamente di classe I e II), CD29, CD44, CD73, CD105 (marker di cellule mesenchimali e/o nervose ma non di cellule staminali embrionali), CD49d (marker di adesione linfocitaria), CD34 (marker di differenziazione emopoietica), CD14 (appartenente alle cellule del sistema macrofagico e monocitario), CD10 (antigene di membrana epiteliale), CD38 (espresso dalla linea granulocitaria), CD11b (marker di differenziazione del sistema immunitario cellulo-mediato).

Una popolazione cellulare è definita staminale solo se fortemente positiva per HLA-ABC, CD29, CD73, CD44, leggermente positiva per CD105 e talvolta HLA-DR e negativa per CD38, CD11b, CD49d, CD34, CD14, CD10.

METODICHE DI CONGELAMENTO

Si sono sperimentate metodiche alternative a quelle già esistenti per la conservazione degli amniociti a lungo termine. Quelle attualmente in uso infatti, non garantiscono di riuscire a conservare la vitalità cellulare e il potenziale differenziativo per un periodo superiore ai 20 anni.

Basandoci sui dati ottenuti dall'isolamento e coltura delle AFMSC, i terreni risultati più idonei al congelamento sono sembrati MSCGM e Pc-1. Cellule dello stesso prelievo amniotico ma cresciute in MSCGM e in Pc-1, sono state congelate nello stesso mezzo di crescita e poi riavviate dopo alcune settimane per valutare se i due terreni influissero sulla vitalità cellulare. Nella fase di congelamento le cellule, dopo trattamento con tripsina, sono state risospe-

se nel mezzo di crescita diluito 1:1 con altro terreno contenente 20% DMSO (Dimetilsolfossido) e 2% glucosio. Il processo di congelamento è stato effettuato abbassando la temperatura gradualmente portandola a -20°, poi a -80°, e in un terzo tempo ponendo le colture in azoto liquido, cioè alla temperatura di -196°. Le colture sono state ivi mantenute per tempi diversi.

Risultati

ISOLAMENTO E COLTURA DI AMFSCs A 16 S.G. (Fig. 1)

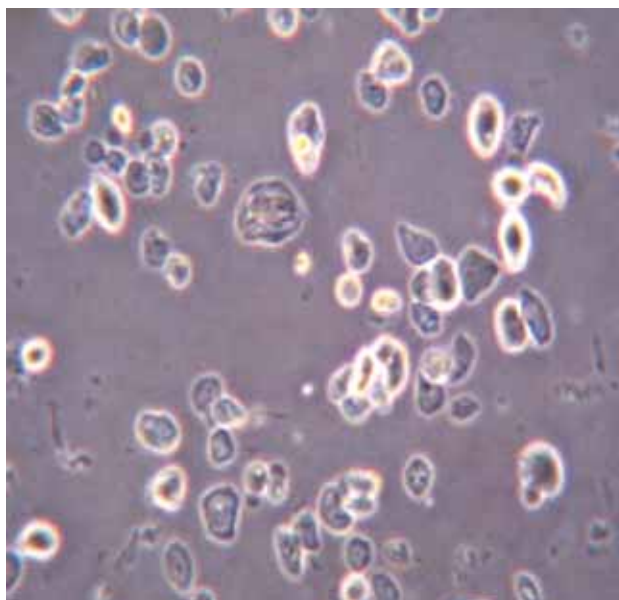


Fig. 1 - Liquido amniotico subito dopo il prelievo.

Dopo circa 14 giorni di coltura su MSCGM, Pc-1 e RPMI-1640 si sono osservate le prime cellule aderenti che hanno poi dato origine a popolazioni cellulari omogenee. Da una

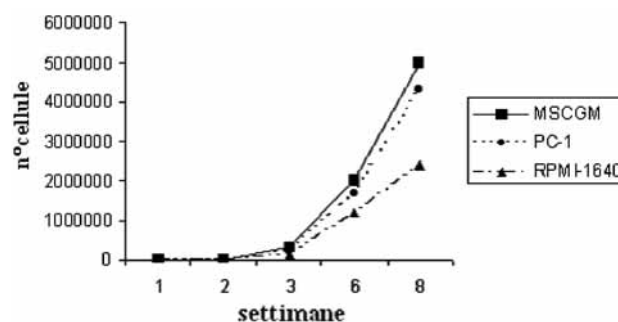


Fig. 2 - Differente proliferazione delle AFMSCs isolate e coltivate nei terreni MSCGM (■), PC-1 (●) e RPMI-1640 (▲). Dopo 2 settimane di coltura dei liquidi amniotici, le cellule hanno iniziato una fase di crescita esponenziale, più evidente in MSCGM.

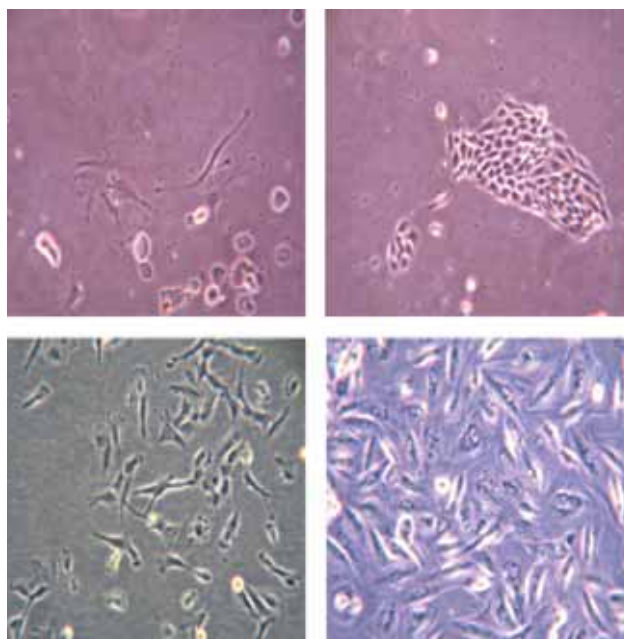


Fig. 3 - Cellule di liquido amniotico isolate e cresciute in MSCGM.

prima osservazione al microscopio, le cellule mostravano differente morfologia e velocità di crescita (Fig. 2), aumentata nel terreno MSCGM (Fig. 3) rispetto a Pc-1 (Fig. 4) e RPMI-1640 (Fig. 5); le cellule sono state mantenute in col-

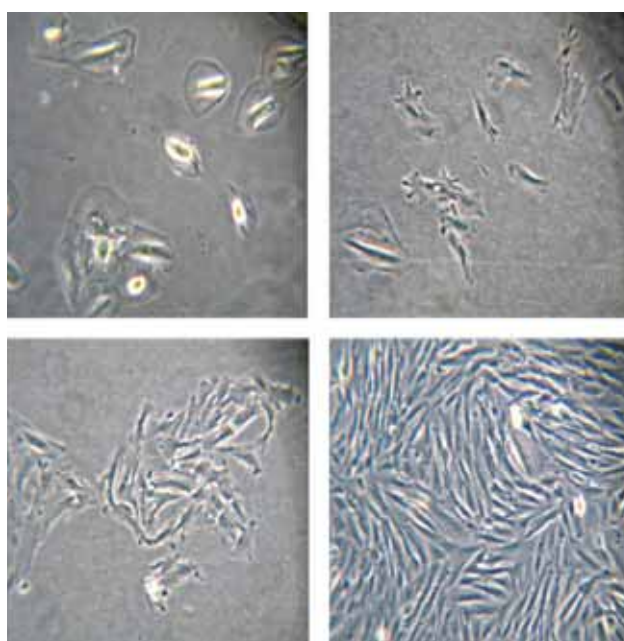


Fig. 4 - Cellule di liquido amniotico isolate e cresciute in Pc-1.

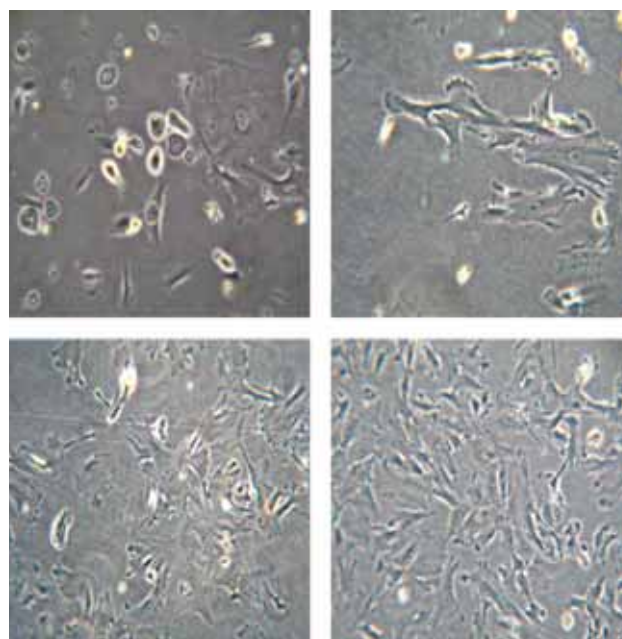


Fig. 5 - Cellule di liquido amniotico isolate e cresciute in RPMI-1640.

tura per mesi, mostrando di possedere la proprietà di auto-rinnovamento tipica di CS.

Parte delle cellule è stata mantenuta in coltura nei terreni d'origine, parte è stata utilizzata per avviare colture su altri terreni per valutare possibili cambiamenti fenotipici, morfologici e nel processo differenziativo. Per ogni prelievo sono state quindi allestite diverse colture, nei terreni F12, Stemline Keratinocyte Medium (SKM), NPDM e NPM.

ISOLAMENTO E CULTURA DI AMFSCs A 40 s.g.

Dai liquidi amniotici prelevati a 40 s.g. sono state messe in coltura le tre diverse componenti in tre terreni iniziali (MSCGM, Pc-1 e RPMI-1640). Dopo 2 settimane di coltura, al microscopio nessun pozzetto presentava cellule adese, indipendentemente dal terreno usato. Tali campioni sono stati mantenuti in coltura per altri 14 giorni, con cambio di terreno ogni tre giorni facendo attenzione a non aspirare eventuali cellule in sospensione presenti nel pozzetto. Dopo un mese, si è accertato che nessun amniocita era stato isolato.

ANALISI CITOFLUORIMETRICA

Le cellule isolate dai 6 liquidi amniotici prelevati a 16 s.g. e coltivate in MSCGM, Pc-1 e RPMI-1640 sono state caratterizzate per la presenza di specifici marker di superficie con analisi al citofluorimetro (Fig. 6). Le cellule da noi iso-

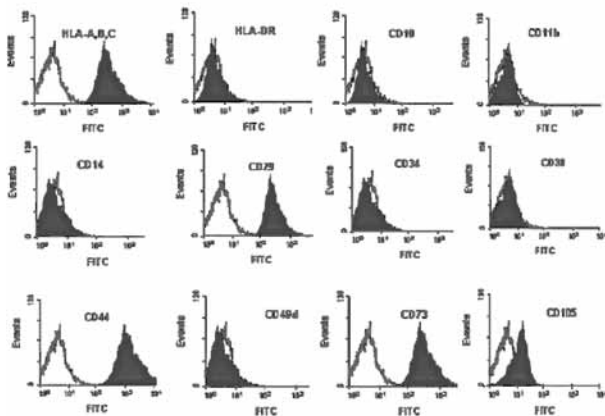


Fig. 6 - FACS analisi dell'espressione dei marker: HLA-ABC, HLA-DR, CD38, CD11b, CD29, CD49d, CD73, CD44, CD105, CD34, CD14 e CD10 (istogrammi grigi) in AFMSCs isolate in MSCGM. L'istogramma bianco è riferito all'isotipo di controllo, ovvero un anticorpo sicuramente non espresso dal campione da testare coniugato con lo stesso fluoroforo (FITC). La stessa analisi è stata eseguita per le AFMSCs coltivate in MSCGM, Pc-1 e RPMI-1640 dopo 6 settimane di coltura e ripetute dopo 2 settimane, confermando i precedenti risultati. Tale figura è rappresentativa di tutte le analisi citofluorimetriche eseguite.

late dai diversi campioni di liquidi amniotici hanno mostrato lo stesso immunofenotipo, caratterizzato da una forte positività per HLA-ABC, CD29, CD73, CD44 e debole positività per CD105. Sono risultate negative per HLA-DR, CD11b, CD49d, CD34, CD14, CD10.

Il successivo trasferimento in altri terreni di coltura (F12 e SKM) non sembra aver inciso sull'immunofenotipo. Anche le cellule derivanti da queste sotto-colture mostrano infatti una spiccata positività per HLA-ABC, CD38, CD29, CD73, CD44, debole positività per CD105 e sono negative per HLA-DR, CD11b, CD49d, CD34, CD14, CD10.

L'analisi citofluorimetrica è stata ripetuta su tutti i campioni a distanza di 15gg e i risultati sono stati confermati.

Complessivamente, per quanto riguarda i risultati ottenuti dall'analisi citofluorimetrica di tutti i campioni suddetti, si può osservare che il terreno non risulta un fattore determinante nella processo di caratterizzazione e differenziamento delle cellule staminali amniotiche.

DIFFERENZIAMENTO IN SENSO NEURONALE

Le cellule isolate in MSCGM, Pc-1 e RPMI-1640 hanno mostrato differenti risultati quando coltivate in NPDM e NPMM. AFMSCs isolate in RPMI-1640 e poi trasferite in NPMM e in NPDM non si sono differenziate e dopo 4 giorni hanno iniziato a staccarsi dalla fiasca e sono andate incontro a morte. Non sono state osservate differenze tra le due sub-colture. AFMSCs isolate in MSCGM e in Pc-1 hanno mostrato cambiamenti morfologici a distanza di

due giorni dal trasferimento. Le cellule hanno acquisito una morfologia allungata con espansioni tipiche dei neuroni. Questi cambiamenti sono risultati maggiori nelle sub-colture derivanti da MSCGM piuttosto che da Pc-1, e più evidenti nel terreno NPMM (Fig. 7) rispetto a NPDM (Fig. 8) in entrambi i casi. Successivamente le cellule si sono disposte a formare strutture simili a cordoni, tra loro collegate seguendo un modello a rete tipico del sistema nervoso che avrebbe previsto, come passo successivo, la creazione di neurosfere. La formazione di tali network simil-neuronali è comparsa dopo 2 giorni nelle cellule derivanti dalla coltura in MSCGM, e dopo 5 giorni in quelle da Pc-1. Dopo 3 giorni le cellule hanno rallentato la propria crescita e sono andate incontro a morte. Le cellule simil-neuronali cresciute in NPDM, quando trasferite in NPMM, non sono sopravvissute più di 1 settimana.

Dato il breve arco di tempo intercorso tra l'inizio del differenziamento e la morte della coltura stessa, non è stato possibile ottenere un numero sufficiente di cellule da

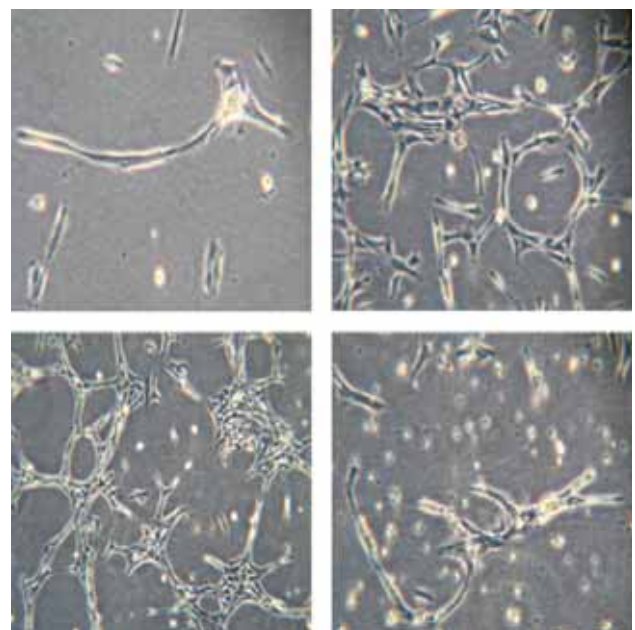


Fig. 7 - Cellule di liquido amniotico isolate in MSCGM e trasferite poi in NPMM.

caratterizzare in citofluorimetria per valutare l'effettiva espressione di marker tipici del differenziamento in senso neuronale.

METODICHE DI CONGELAMENTO

Popolazioni cellulari omogenee di cellule staminali ottenute da liquidi amniotici prelevate a 16 s.g. sono state

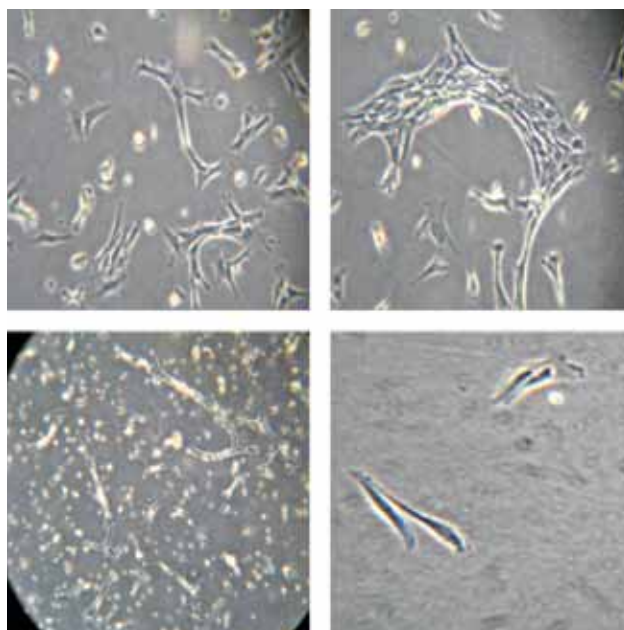


Fig. 8 - Cellule di liquido amniotico isolate in MSCGM e trasferite poi in NPDM.

congelate in due diversi terreni (MSCGM, Pc-1). La scelta di questi due terreni è stata supportata dalle osservazioni durante la coltura cellulare: le cellule infatti presentavano una migliore capacità proliferativa in questi due mezzi di coltura. Le cellule sono rimaste congelate per periodi diversi, compresi tra una settimana e 6 mesi.

Dopo scongelamento, le cellule sono state messe in coltura nello stesso terreno di provenienza e di congelamento. Si è osservato una differenza tra le popolazioni congelate in MSCGM e quelle in Pc-1: le prime mostravano una minore vitalità e, di conseguenza, tempi notevolmente più lunghi per la ripresa della coltura stessa, che nei casi più sfavorevoli non ha avuto esito positivo. Gli amniociti congelati in terreno Pc-1 invece, hanno mostrato una buona vitalità e tempi ridotti nella ripresa.

Commento

Il campo della ricerca sulle cellule staminali attualmente vede coinvolti ricercatori di tutto il mondo impegnati nello studio dei loro meccanismi differenziali, sdifferenziali e transdifferenziali, dei possibili utilizzi terapeutici e delle possibili fonti eticamente corrette, per arrivare un giorno a manovrare arbitrariamente, a seconda della necessità del paziente, questo tesoro di versatilità. La scoperta di cellule staminali nel liquido amniotico, con capacità rigenerative pari a quelle dell'embrione e con fenotipo e potenziale differenziale analogo alle cellule di ori-

gine midollare post-natale, ha aperto nuovi orizzonti per la cura di molte malattie²¹⁻²⁴ e nel campo dei trapianti²⁵. Le CS amniotiche si collocano a metà strada tra le CS embrionali e le CS adulte: si moltiplicano più facilmente e velocemente rispetto a quelle adulte e non richiedono supporti per crescere; analogamente alle CS embrionali hanno dimostrato di differenziarsi in almeno 6 tipi diversi di tessuti, ma a differenza di queste, che inoltre comportano la distruzione dell'embrione, hanno il vantaggio di non aumentare il rischio di tumore una volta impiantate in un organismo²⁶. Risultano prive delle problematiche legate all'immunogenicità²⁷ e quindi al rigetto tipiche di molte altre fonti di cellule staminali; infine la metodica richiesta per il campionamento di LA è tecnicamente più accessibile e meno dispendiosa rispetto a quanto previsto per le CS dei tessuti periferici o realizzabili in laboratorio. L'isolamento e l'espansione in vitro di cellule staminali da liquido amniotico rappresenta una grande speranza: a questo scopo, sono essenziali efficienti metodi per crescere grandi numeri di cellule staminali e per differenziarle appropriatamente in vitro prima del trapianto.

Lo studio condotto si era proposto di approfondire le conoscenze riguardanti le caratteristiche degli amniociti: ancora non ci sono linee guida universalmente valide per quanto riguarda il loro isolamento, la coltura, le metodiche di conservazione e l'utilizzo terapeutico, né sono completamente noti i meccanismi molecolari differenziali, non solo per gli amniociti ma per le cellule staminali in genere. Abbiamo analizzato e messo in coltura in terreni distinti liquidi amniotici prelevati a 16 s.g. mediante amniocentesi; lo stesso è stato fatto con liquidi prelevati a 40 s.g. mediante taglio cesareo elettivo. Sono state analizzate le caratteristiche di crescita delle cellule isolate a 16 s.g., il loro immunofenotipo mediante analisi citofluorimetrica e sono stati effettuati tentativi di congelamento.

Le cellule prelevate a 16 s.g. si sono mostrate in grado di proliferare nei diversi terreni in cui sono state poste (F12, Pc-1, RPMI-1640, MSCGM, SKM) anche se con differente morfologia e velocità di crescita.

All'analisi citofluorimetrica le popolazioni adese e cresciute nei terreni Pc-1, RPMI-1640 e MSCGM hanno dimostrato di possedere un immunofenotipo di superficie omogeneo e caratteristico delle cellule staminali (positive per HLA-ABC, CD29, CD73, CD44, debolmente positive per CD105 e negative per HLA-DR, CD11b, CD49d, CD34, CD14, CD10).

Lo stesso si può dire per i campioni inizialmente posti in un terreno (MSCGM e Pc-1) e successivamente trasferiti (il primo in F12 e SKM, il secondo in F12): non si sono notati cambiamenti significativi. Da questi primi dati è possibile supporre che il terreno non rappresenti un fattore deter-

minante per l'isolamento di cellule staminali da liquido amniotico e per il loro successivo mantenimento.

Successivamente, abbiamo effettuato un tentativo di differenziamento in senso neuronale, già descritto in letteratura²⁰, utilizzando terreni specifici per lo scopo: NPDM e NPMM. La progenie da noi ottenuta ha formato strutture cordonali tra loro collegate in una rete di tipo neuronale, più evidenti nelle colture isolate in MSCGM, piuttosto che in Pc-1. Cellule isolate e cresciute in RPMI-1640, invece, non hanno evidenziato nessun cambiamento e sono andate subito incontro a morte. Non sappiamo in che tipo di struttura neuronale le sub-colture di MSCGM e Pc-1 si stessero differenziando; per proseguire lo studio sarebbe stato necessario aggiungere fattori di crescita o elementi nutritivi (da identificare) la cui carenza ha probabilmente condotto alla morte cellulare. Queste diverse risposte cellulari al differenziamento, insieme alla diversa velocità di crescita e morfologia già osservate in sede di mantenimento delle AFMSCs, potrebbero invece indicare che il terreno usato in fase di isolamento, pur non compromettendo la capacità di ottenere cellule con immunofenotipo riconducibile a quello delle staminali, costituisca un parametro importante nella realizzazione di una coltura di AFMSCs che mostri grande velocità proliferativa e possibilità di differenziamento, almeno in senso neuronale. È nostra intenzione ampliare il pannello di anticorpi per caratterizzare le colture di AFMSCs provenienti da terreni diversi, con la possibilità di riscontrare differenze nell'espressione di marker "secondari".

Per quanto riguarda i liquidi prelevati a 40 s.g. non è stato possibile effettuare gli studi di cui sopra in quanto non sono state isolate cellule nei pozzetti di coltura.

Per spiegare questo accaduto, abbiamo ipotizzato che si sia utilizzata una metodica del prelievo non adatta; o una coltura difettosa metodologicamente, oppure una effettiva assenza di linee cellulari isolabili a 40 s.g., laddove l'età gestazionale rappresenterebbe un fattore che influenza la raccolta cellulare da liquido amniotico.

Abbiamo eseguito poi delle prove di congelamento usando terreni diversi per valutare eventuali differenze nella vitalità delle cellule dopo scongelamento: la prospettiva di un futuro utilizzo degli amniociti impone la creazione di banche di conservazione analogamente a quanto è attualmente in uso con il cordone ombelicale. Le cellule sono state congelate nei terreni MSCGM e Pc-1 per un periodo compreso tra una settimana e sei mesi al termine del quale sono state riavviate.

Le cellule cresciute in terreno Pc-1 rispetto a quelle in MSGBM hanno mostrato una vitalità e una velocità di ripresa maggiore. La durata del congelamento non ha inci-

so sulla vitalità delle cellule; gli amniociti scongelati dopo una sola settimana hanno mostrato le stesse problematiche di quelli scongelati dopo sei mesi.

Da queste prime osservazioni, si evince che per congelamenti di breve termine (massimo sei mesi) da noi condotti, il terreno MSCGM non preserva in maniera adeguata gli amniociti, che risultano meglio conservati in Pc-1. È inoltre da valutare la possibilità di usare miscele di crioprotettori diverse dal solo DMSO.

Da tutto quanto sopra esposto, le prospettive di questa ricerca sono diverse. Anzitutto la sperimentazione dei processi di conservazione a lungo termine di amniociti, ponendosi come obiettivo di individuare quale sia la fase più adatta per il congelamento, il crioprotettore ideale, i terreni ottimali per tale scopo e le tecniche di congelamento efficaci nel mantenimento della vitalità cellulare e, nei limiti del possibile, economici ed accessibili per i vari centri di stoccaggio. Poi, l'ampliamento del pannello anticorpale in modo da ottenere un profilo immunofenotipico il più possibile informativo; ma anche il provare nuovi fattori di crescita per migliorare il differenziamento in senso neuronale; verificare cosa accade in cellule portatrici di anomalie cromosomiche o genetiche.

L'ampliamento finale di questa ricerca dovrà coinvolgere il liquido amniotico a termine di gestazione, modificando le metodiche di prelievo e di coltura, ed effettuando anche prelievi di liquido ottenuti in seguito alla rottura delle membrane, allo scopo di verificare possibili differenze in vitalità e potenziale differenziativi legati all'epoca gestazionale.

Bibliografia

1. Ilancheran S, Michalska A, Peh G, Wallace EM, Pera M, Manuelpillai U. Stem cells derived from human fetal membranes display multi-lineage differentiation potential. *Biol Reprod* 2007;77:577-88.
2. Caplan AI. The mesengenic process. *Clin Plast Surg* 1994;21:429-35.
3. Bjornson CRR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. Turning brain into blood: an hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 1999;283:534-37.
4. Slack JMW. Stem Cells in Epithelial Tissues. *Science* 2000;287:1431-33.
5. Taylor G, Lehrer MS, Jensen PJ, Sun TT, Lavker RM. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell* 2000;102:451-61.
6. Kerkis I, Kerkis A, Dozortsev D, Stukart-Parsons GC, Massironi SMG, Pereira LV, Caplan AI, Cerruti HF. Isolation and Characterization of a Population of Immature Dental Pulp Stem Cells Expressing OCT-4 and Other Embryonic. *Stem Cell* 2006;184:105-16.
7. Booth C, Potten CS. Gut instincts: thoughts on intestinal epithelial stem cells. *J Clin Invest* 2000;105:1493-99.
8. Beauchamp JR, Heslop L, Yu DS, Tajbakhsh S, Kelly RG, Wernig A, Buckingham ME, Partridge TA, Zammit PS. Expression of CD34 and Myf5 defines the majority of quiescent adult skeletal muscle satellite cells. *J Cell Biol* 2000;151:1221-34.
9. Nuttall ME, Patton AJ, Olivera DL, Nadeau DP, Gowen M. Human tra-

becular bone cells are able to express both osteoblastic and adipocytic phenotype: implications for osteopenic disorders. *J Bone Miner Res* 1998;13:371-82.

10. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7:211-28.

11. Vessey CJ, Hall PM. Hepatic stem cells: a review. *Pathology* 2001;33:130-41.

12. Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000;287:1433-38.

13. Seandel M, James D, Shmelkov SV, Falcatori I, Kim J, Chavala S, Scherr DS, Zhang F, Torres R, Gale NW, Yancopoulos GD, Murphy A, Valenzuela DM, Hobbs RM, Pandolfi PP, Rafii S. Generation of functional multipotent adult stem cells from GPR125+ germline progenitors. *Nature* 2007;449:346-50.

14. Cibelli JB, Kiessling AA, Cunniff K, Richards C, Lanza RP, West MD. Somatic nuclear transfer in humans: pronuclear and early embryonic development. *The journal of regenerative medicine* 2001;2:25-31.

15. Romanov YA, Svintsitskaya VA, Smirnov VN. Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord. *Stem Cells* 2003;21:105-10.

16. Commissione Dulbecco. Relazione della commissione di studio sull'utilizzo di cellule staminali per finalità terapeutiche 2000.

17. De Coppi P, Bartsch G, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, Mostoslavsky G, Serre AG, Snyder EY, YOO JJ, Furth ME, Soker S, Atala A. Isolation of amniotic stem cell lines with potential of therapy. *Nature Biotechnology* 2007;25:100-06.

18. Bossolasco P, Montemurro T, Cova L, Zangrossi S, Calzarossa C,

Buiatitot S, Soligo D, Bosari S, Silani V, Deliliers GL, Rebulli P, Lazzari L. Molecular and phenotypic characterization of human amniotic fluid cells and their differentiation potential. *Cell Res* 2006;16:329-36.

19. Taupin P. Stem cells engineering for cell-based therapy. *J Neural Eng* 2007;4:59-63.

20. Prusa AR, Hengstschläger. Amniotic fluid cells and human stem cell research- a new connection. *Med Sci Monit* 2002;8:253-57.

21. Wu DC, Boyd AS, Wood K. Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine. *Frontiers in Bioscience* 2007;12: 4525-35.

22. Bianco P, Robey PG. Stem cells in tissue engineering. *Nature* 2001;418:118-21.

23. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, Grünwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.

24. Sugaya K. Potential use of stem cells in neuroreplacement therapies for neurodegenerative diseases. *Int Rev Cytol* 2003;228:1-30.

25. Siegel N, Rosner M, Hanneder M, Freilinger A, Hengstschläger M. Human amniotic fluid stem cells: a new perspective. *Amino Acids* 2007.

26. Miki T, Lehmann T, Cai H, Stolz DB, Strom SC. Stem Cell Characteristics of Amniotic Epithelial Cells. *Stem cells* 2005;23:1549-59.

27. Akle KA, Adinolfi M, Welsh KI, Leibowitz S. Immunogenicity of human amniotic epithelial cells after transplantation into volunteers. *Lancet* 1981;2:1003-05.



STEFANO PAPETTI

Direttore

Pinacoteca Comunale di Ascoli Piceno

I beni artistici dell'antico Ospedale Sant' Angelo Magno custoditi nella Pinacoteca Comunale di Ascoli Piceno

Prima che la mente perversa di un urbanista felsineo mettesse mano al piano regolatore di Ascoli negli anni settanta creando l'orrendo quartiere di Monticelli, dove ha sede il nuovo ospedale, le magistrature ascolane del passato avevano scelto, per gli ospedali che hanno preceduto nel tempo quello odierno, dei luoghi di grande fascino e di grande bellezza, convinti che il soggiornare in luoghi architettonicamente piacevoli e anche salubri dal punto di vista della collocazione geografica, agevolasse il decorso delle malattie e soprattutto facilitasse la guarigione dei malati.

Il primo ospedale civile voluto dalle istituzioni cittadine ad Ascoli venne infatti creato nel complesso monastico di Santa Margherita che le monache francescane avevano abbandonato nel Seicento; era, uso l'imperfetto perchè non c'è più, un luogo che conosciamo attraverso le descrizioni degli storici dell'arte ascolani del Settecento e dell'Ottocento e che si segnalava per contenere un importantissimo ciclo di affreschi di Cola dell'Amatrice: purtroppo il ciclo del grande pittore architetto ascolano del Rinascimento venne distrutto nel 1880 durante la trasformazione dell'Ospedale in carcere.

Dopo l'insediamento nell'ex struttura di Santa

Margherita, l'ospedale cittadino venne trasferito, siamo intorno agli anni 1863-1864, nel convento abbandonato da pochi anni dai Camaldolesi di Sant'Angelo Magno.

Sant'Angelo è la contrazione di San Michele Arcangelo; questo convento era stato fondato durante la dominazione longobarda di Ascoli e dedicato a San Michele Arcangelo, il santo guerriero che i Longobardi avevano eletto come loro protettore e la cui effigie compariva nella monetazione longobarda; questo antichissimo monastero (Fig. 1), destinato inizialmente a monache benedettine, ristrutturato nel 1200 ed ultimato nel 1292, come ricorda una lapide sulla facciata, venne affidato alle monache diamianite, che avevano preso la regola di Santa Chiara. Verso la fine del XV secolo le monache diamianite furono per il loro stile di vita piuttosto libero cacciate dal vescovo di Fermo, il quale le relegò in un monastero *extramoenia*, fuori dalle mura di Ascoli, molto più modesto, mentre il convento veniva da Sisto IV asse-

gnato ai Camaldolesi che lo occuparono fino all'Unità d'Italia, fino al 1861. L'interno della chiesa, oggi di proprietà comunale, conserva ancora alcuni importantissimi dipinti realizzati proprio per committenza degli abati camaldolesi nel corso del XVII secolo, un altare (Fig. 2) in legno intagliato da Scipione Paris di Matelica attivo nel XVII secolo, un capolavoro giovanile di Carlo Maratta del 1651, che raffigura Santa Francesca Romana e che è il primo dipinto, eseguito da Maratta a Roma, giunto nelle Marche.

I quadri sono stati conservati all'interno della chiesa, mentre per quanto riguarda le opere d'arte che si trovavano all'interno del monastero fino al 1861, in parte furono trasferite nella Pinacoteca Civica fondata e aperta al pubblico il 5 agosto, giorno di Sant'Emidio, patro-



Fig. 1 - Chiesa del Convento di Sant'Angelo Magno.

Il testo ripropone, senza modifiche, quello della Lettura tenuta ad Ancona il 6 Giugno 2007 al X Convegno Annuale della Facoltà di Medicina e Chirurgia.



Fig. 2 - Altare in legno intarsiato nella chiesa del Convento di Sant'Angelo Magno.

no di Ascoli, dello stesso anno, mentre altre opere d'arte giudicate allora di poco rilievo rimasero nella struttura utilizzata come ospedale sino agli anni '70 quando vennero trasferite nella Pinacoteca; non conosciamo invece la sorte di una ricchissima collezione di strumenti chirurgici che erano stati donati nel corso del tempo all'ospedale e che fino agli anni sessanta del novecento si trovavano ancora nell'antico nosocomio prima del trasferimento nel nuovo ospedale di Monticelli e di cui si è persa memoria. Erano strumenti donati all'ospedale da Antonio Ceci, celebrato chirurgo e collezionista dei primi anni del novecento e da un altro famoso chirurgo ascolano, Costanzo Mazzoni a cui è dedicato peraltro l'ospedale.

Quindi, nè gli strumenti chirurgici di Ceci, nè di quel-

li di Mazzoni sono oggi rintracciabili perchè all'epoca non fu giudicato opportuno trasferirli nella Pinacoteca e mancano anche tutti i libri che sia Ceci che Mazzoni avevano donato all'ospedale.

Delle opere d'arte presenti nell'ex convento trasformato in ospedale, alcune sono ancora conservate all'interno di questa struttura, altre invece trasferite in quanto mobili in Pinacoteca.

Tra i recenti ritrovamenti effettuati all'interno dell'antico ospedale di Sant'Angelo Magno c'è un affresco, piuttosto malconcio, che reca in basso delle scappellature perchè nel Settecento gli fu sovrapposto un nuovo intonaco per una nuova decorazione che, essendo nel frattempo caduta, ha consentito poi il recupero della grande scena originale che raffigura



Fig. 3 - Berardino Gentili (sec. XVIII), Mattonella raffigurante la morte di Didone, Ascoli Piceno, Museo dell'Arte Ceramica (dal convento di S. Angelo Magno).



Fig. 4 - Benedetto Luti (1666-1724) Cena in Emmaus, Ascoli Piceno, Pinacoteca Civica (dal convento di S. Angelo Magno).

l'attività di San Benedetto; il convento infatti nasceva come un convento benedettino e nel corso del XVII secolo il chiostro venne decorato con una serie di affreschi che illustravano in maniera molto completa la vita di San Benedetto, in modo molto più capillare rispetto a tanti altri che si trovano nei monasteri benedettini d'Italia.

I lavori furono iniziati da un pittore ascolano, Sebastiano Ghezzi, successivamente intervenne Andrea Lilli, pittore nato e vissuto ad Ancona, operoso tra Roma e Ancona, tra la fine del Cinquecento e i primi anni del Seicento che morì ad Ascoli proprio mentre eseguiva la decorazione del Chiostro di Sant'Angelo Magno proseguita poi da un pittore fermano, Francesco Fiorelli. In una delle lunette dipinte da Andrea Lilli si vede San Benedetto che sta studian-

do la scuola di Roma; di questa immagine si conserva un bellissimo disegno preparatorio quadrettato nella collezione Ferretti.

Tra le altre opere d'arte mobili trasferite dall'antico ospedale alla Pinacoteca compare una serie straordinaria di oggetti in ceramica prodotti da una delle più interessanti manifatture del centro Italia che è quella abruzzese di Castelli; sappiamo dagli inventari risalenti al XVIII secolo che l'appartamento dell'abate di Sant'Angelo Magno ed un secondo appartamento utilizzato come foresteria, quindi per ospitare gli ospiti di grande prestigio che transitavano da Ascoli, avevano le pareti rivestite di cuoi dorati, come si usava fare all'epoca, e su queste pareti di cuoio dorato erano appese a mo' di quadri delle mattonelle e dei piatti



Fig. 5 - Augusto Mussini (1870-1918), Ritratto di popolana, Ascoli Piceno, Pinacoteca Civica (dal convento di S. Angelo Magno).



Fig. 6 - Carlo Antonio Grue, mattonella raffigurante la Madonna del latte (1678), Ascoli Piceno, Museo dell'Arte Ceramica (dal convento di S. Angelo Magno).



Fig. 7 - Bottega dei Grue, Mattonella raffigurante Sant'Emidio che battezza Polisia, Ascoli Piceno, Museo dell'Arte Ceramica (dal convento di S. Angelo Magno).

istoriati, dipinti dai maiolicari dei Castelli ed incorniciati, che completavano la decorazione di questi ambienti risaltando sul fondo d'oro.

Questa serie di mattonelle, in una delle quali è raffigurata la morte di Didone, (Fig. 3) della bottega dei Gentili, quindi siamo all'inizio del Settecento, è stata di recente trasferita ad un nuovo museo, il Museo della ceramica inaugurato ad Ascoli il 1° giugno scorso; questo grande complesso di quadri in maiolica dipinta realizzati a Castelli nel XVIII secolo, rappresenta un' importante testimonianza di quello che si conservava all'interno di questa struttura, prima quand'era abitata dai monaci e successivamente quando è stata utilizzata come ospedale, e rende attraente il Museo della Ceramica ad Ascoli, che merita certamente una visita.

Venendo ai quadri una delle opere più importanti che siamo riusciti a recuperare prima che andasse definitivamente perduta è una teletta, la Cena di Emmaus (Fig. 4) di un grande pittore fiorentino del Settecento, Benedetto Luti, nato a Firenze, ma attivo a Roma nell'ambito dello studio di Carlo Maratta; è una tela di piccolo formato che come tale era sfuggita al trasferimento da Sant'Angelo Magno in Pinacoteca nel 1861 ed è stata da noi rintracciata in un deposito; è un'opera tra l'altro documentatissima, molto apprezzata dai monaci che ne avevano fatto, all'interno della piccola cappella dell'ospedale nella prima metà dell'Ottocento, una versione in grande di questo tema, proprio prendendo spunto dalla brillante ed elegante interpretazione che ne dà Benedetto Luti.

Tra le opere recentemente salvate e trasferite in Pinacoteca, intendo dire negli anni ottanta, c'è un pastello di Fra Paolo di Augusto Mussini, artista sul quale ha scritto Giulia Bonarelli Modena, è un ritratto

di una popolana ascolana (Fig. 5) eseguito appunto a pastello, firmato nel periodo in cui questo stravagante artista, che era nato a Reggio Emilia, poi aveva studiato a Firenze, viveva nei conventi dei cappuccini, ma non era cappuccino e si faceva chiamare Fra Paolo vestendo l'abito dei cappuccini senza essere in regola con l'uso dell'abito e la denominazione di Fra Paolo.

A Firenze aveva avuto una vicenda, di cui avevano parlato i giornali, in quanto respinto da una fidanzata, aveva minacciato di sparire ed in effetti sparì, rinchiudendosi nel convento dei cappuccini di Trieste, che prima cercarono di addolcirne il carattere, successivamente lo indirizzarono ai cappuccini di Ascoli.

Qui Mussini incontrò padre Gavasci, priore del convento, che seppe ammansirne il temperamento turbolento e gli permise di vivere nella comunità, peraltro in maniera piuttosto ambigua, e di lavorare sia all'interno del convento, sua la decorazione della tribuna, sia l'esterno, presso altre chiese, tra queste, su commissione dei conti Pallotta, nel 1915, la chiesa del castello di Caldarola.

Del Mussini, come si è detto, abbiamo recuperato, fortunatamente come avvenne per l'opera di Benedetto Luti, gettato in un armadio, all'interno della struttura di Sant'Angelo Magno, un bellissimo pastello (Fig. 5), che conserva ancora la sua cornice ottocentesca e che è stato recentemente restaurato.

Oggi la struttura di Sant'Angelo Magno è visitabile, con il suo chiostro e la serie di affreschi di Andrea Lilli e di Francesco Fiorelli, che si possono ammirare nei corridoi dove un tempo si aggiravano medici e infermieri.

Certo, vedendo questa struttura e confrontandola con quella attuale dell'ospedale di Monticelli, ci accorgiamo con rammarico che la convinzione che la bellezza salverà il mondo non è di tutti.

BERNARDO NARDI, ILARIA CAPECCI

Psicologia Clinica e Psicopatologia
Università Politecnica delle Marche

Lo sviluppo emozionale

Le emozioni compaiono molto precocemente nel corso dello sviluppo e già durante la vita intrauterina il feto esprime delle reazioni a stimoli perturbanti (stati di attivazione generalizzati). Nelle loro espressioni di base (*basic emotions*), esse sono osservabili precocemente dopo la nascita; vengono poi progressivamente inserite in schemi emozionali sempre più complessi e integrati (*emotional schemata*), in stretta connessione con i sistemi comportamentali motivazionali, le scene nucleari e gli scritti. Occorre a questo proposito tenere presente che le esperienze emotive scaturiscono da pattern espressivi sensoriali, da immagini rappresentative di sé e da specifici episodi memorizzati.

A partire dall'attaccamento, gli schemi emotivi, con successiva ricostruzione soggettiva del loro significato cognitivo, vengono integrati tra loro e confrontati con la memo-

ria; l'insieme di questi processi conferisce continuità all'esperienza delineando uno stile relazionale individuale. Esiste quindi una continua interdipendenza tra sviluppo affettivo-emotivo e cognitivo, con le emozioni che rappresentano la base di qualunque conoscenza soggettiva.

Solo recentemente sono stati avviati studi fisiologici miranti a chiarire i rapporti tra emozioni e costruzione della conoscenza. Studiando la paura (che si ritrova in diversi scompensi clinici, specie nelle organizzazioni controllanti) si è indagato come hanno origine i ricordi legati ad eventi vissuti con questa attivazione emozionale (*memoria emozionale*).

A questo proposito, Aggleton (1992), Davis (1992) e Le Doux (2002) hanno messo in evidenza che, tra le strutture del sistema limbico, l'amigdala svolge un ruolo chiave sul comportamento emozionale, sia per quanto riguarda la fissazione che la rievocazione di un'esperienza vissuta come paurosa (ad es., riconoscimento di sequenze di facce paurose). Infatti, gli stimoli sensoriali visivi ed uditivi sono dapprima elaborati, secondo modalità filogeneticamente primitive, a livello dei nuclei specifici del talamo (rispetti-

Forum previsto per il 13 maggio 2008, ore 14,30, nel Polo Murri della Facoltà.



Fig. 1 - Metamorphosis of Narcissus, S. Dalí, 1937.

vamente, nei corpi genicolati laterali e mediali) e inviati alla corteccia cerebrale visiva (occipitale) e a quella uditiva (temporale), dove avviene un'elaborazione fine e discriminativa dell'esperienza vissuta. Tuttavia, per una via collaterale, gli stimoli elaborati dal talamo vengono inviati anche direttamente all'amigdala (al nucleo laterale, da questo ai nuclei basale e basale accessorio e, infine, al nucleo centrale). In questo modo l'amigdala (in particolare, attraverso il suo nucleo centrale), essendo collegata con le strutture del tronco encefalico, può intervenire in molte risposte condizionate neurovegetative, determinando variazioni della frequenza cardiaca, dell'attività respiratoria, della pressione arteriosa, della vasoregolazione periferica, del tono muscolare, ecc., e consentendo all'individuo, prima ancora che arrivi il messaggio corticale, di attivare una prima risposta rapida di fronte ad una situazione potenzialmente pericolosa.

Come hanno documentato gli studi sperimentali di Le Doux (2002), il fatto che il talamo attivi l'amigdala e la corteccia cerebrale più o meno contemporaneamente consente all'amigdala di iniziare una risposta emozionale prima ancora che la corteccia abbia operato un riconoscimento esplicito consapevole dell'esperienza (cioè, cosa stia provando il soggetto o a cosa stia già reagendo). In sintesi, gli studi di neurofisiologia condotti da Le Doux (2002) e da altri hanno dimostrato che esistono due modalità di risposta cerebrale ad un pericolo imminente. La prima coinvolge il paleoencefalo (in particolare, l'amigdala) ed è immediata, generica e non richiede la partecipazione consapevole del soggetto. La seconda coinvolge la corteccia cerebrale - in particolare, i lobi frontali - è meno precoce e consente di discriminare e di valutare a livello cosciente la natura del pericolo ed i rapporti di causa effetto ad esso correlati. Tuttavia il coinvolgimento emozionale legato alla attivazione amigdaloidica è così



Fig. 2 - Dead Mother, E. Munch, 1897-99 (particolare).

forte che gli aspetti razionali non sempre riescono a gestire quelli emozionali, anche quando il soggetto si ripete che la situazione sperimentata non giustifica "oggettivamente" la paura provata.

Attaccamento ed emozioni

Considerando la storia di sviluppo individuale, anche le emozioni sperimentate nel ricordare un evento traumatico - quali tensione, ansia, paura, depressione dell'umore - vengono riattivate attraverso l'amigdala. In questo modo alcuni eventi infantili emotivamente significativi, memorizzati in maniera non consapevole, possono successivamente interferire sullo sviluppo e sulle modalità

psico-comportamentali nel corso della vita adulta.

Pertanto, le esperienze emotive ed affettive (emozioni, affetti, sentimenti, ecc.) sono il risultato esplicito di esperienze soggettive tacite, legate all'attivazione di sistemi di adattamento comportamentale che si sono evoluti e finalizzati nel corso dello sviluppo filogenetico della specie ed ontogenetico dell'individuo. A partire dalle prime fasi dell'attaccamento, le attivazioni emotive vengono gradualmente strutturate in una configurazione d'insieme, organizzata nel ciclo di vita con crescente complessità. Questa configurazione consente di ordinare l'esperienza in modo da ricavare una percezione stabile e definita di sé e della realtà esterna.

Entro il secondo anno di vita il soggetto acquisisce la capacità di riconoscersi allo specchio e, come hanno evidenziato le osservazioni di Lewis (1993, 1994), accanto alle *attivazioni emotive di base*, emergono le prime *emozioni autocoscienti* (ad es., vergogna), che implicano la capacità di iniziare a valutare il proprio comportamento in riferimento alle richieste esterne. Attraverso gradualità processi di *assimilazione* e di *accomodamento*, gli originali schemi di attaccamento divengono veri e propri *schemi*

cognitivi, che costituiscono anche modelli rappresentativi interni di sé, delle figure di attaccamento e della relazione tra sé e le figure di attaccamento.

Come è noto, le varie forme di attaccamento rimandano quindi a modalità comportamentali che, gradualmente, nell'interazione reciproca con le figure significative, selezionano specifiche tonalità di attivazione emozionale e di lettura cognitiva dell'esperienza. I soggetti con attacca-



Fig. 3 - Due ragazzi con Mastino, F. Goya, 1786.

mento di tipo evitante o difeso (*pattern A*) privilegiano il canale cognitivo nello stabilire le relazioni con le figure significative, avendo sperimentato un impatto negativo sul piano della reciprocità affettiva: appaiono inibiti o indifferenti, mantengono la distanza (A1-2); si prendono cura dei genitori (A3); si adeguano alle loro richieste (A4); si responsabilizzano e imparano a gestirsi da soli precocemente (A5-6). Al contrario, i soggetti con attaccamento coercitivo (*pattern C*) sperimentano che, di fronte alla marcata imprevedibilità del contesto relazionale significativo, l'utilizzo preferenziale dei segnali emotivi ed affettivi consente di risintonizzare e rendere più stabili e affidabili l'attenzione e la disponibilità delle figure accudenti: piangono, protestano e fanno i capricci (C1-2); appaiono fragili e bisognosi di conforto (C3-4); ricercano affetto con atteggiamenti accattivanti e "seduttivi" (C5-6). I soggetti con modalità più sicure di attaccamento (*pattern B*) riescono ad armonizzare e ad integrare bene le espressioni di tipo sia emozionale che cognitivo (nei confronti di figure accudenti che appaiono equilibrate, empatiche, sensibili e responsive), cosa che non riesce affatto nelle forme più insicure e disorganizzate (*pattern D*) (Nardi, 2001; Attili, 2001; Lambruschi, 2004, Nardi, 2007).

Come ha messo a fuoco Guidano (1987, 1991), le emozioni negative non solo prevalgono tra quelle cosiddette primarie, ma appaiono anche più specifiche di quelle positive, che mostrano un profilo molto più globale, generico e diffuso. Esse quindi consentono di riconoscere e, se pos-

sibile, evitare o, almeno, gestire la sofferenza. D'altra parte, esse forniscono anche quei "vincoli negativi" poggiando sui quali è possibile muovere, nel corso dello sviluppo, verso la selezione delle modalità evolutive più vantaggiose sotto il profilo adattivo, connessa con la definizione di una specifica organizzazione di significato personale (Nardi, 2007).

Riferimenti bibliografici

- 1) Aggleton J.P.(Ed.), *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. Wiley-Liss, New York, 1992.
- 2) Attili G., *Ansia da Separazione e Misura dell'Attaccamento Normale e Patologico*. Unicopli, Milano, 2001.
- 3) Crittenden P.M., *Pericolo, Sviluppo e Adattamento*. Masson, Milano, 1997.
- 4) Davis M., "The role of amygdala in fear and anxiety". *Ann Rev Neurosci*, 15, 353-375, 1992.
- 5) Guidano V.F., *Complexity of the Self*. Guilford, New York, 1987. [Ed. it.: *La Complessità del Sé*. Bollati Boringhieri, Torino, 1988].
- 6) Guidano V.F., *The Self in Progress*. Guilford, New York, 1991b. [Ed. it.: *Il Sé nel suo Divenire*. Bollati Boringhieri, Torino, 1992].
- 7) Guidano V.F., *Psicoterapia Cognitiva Post-Razionalista. Una Ricognizione dalla Teoria alla Clinica*. Note e commento al testo di Álvaro T. Quiñones Bergeret; prologo di Furio Lambruschi. Franco Angeli, Milano, 2007.
- 8) Lambruschi F. (a cura di), *Psicoterapia Cognitiva dell'Età Evolutiva. Procedure di Assessment e Strategie Psicoterapeutiche*. Bollati Boringhieri, Torino, 2004.
- 9) LeDoux J., *Synaptic Self: How our Brains Become Who We Are*. Viking Penguin, New York, 2002. [Ed. it.: *Il Sé Sinaptico. Come il Nostro Cervello ci fa Diventare Quello che Siamo*. Cortina, Milano, 2002].
- 10) Lewis M., "The emergence of human emotions". In: Lewis M., Haviland J.M.H. (Eds.), *Handbook of Emotion*. Guilford, New York, 1993.
- 11) 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.
- 12) Nardi B., *Processi Psicologici e Psicopatologia nell'Approccio Cognitivo. Nuove Prospettive in Psicologia e in Psichiatria Clinica*. Franco Angeli, Milano, 2001.
- 13) Nardi B., *CostruirSi. Sviluppo e Adattamento del Sé nella Normalità e nella Patologia*. Franco Angeli, Milano, 2007.

ANDREA GIACOMETTI

Malattie Infettive
Università Politecnica delle Marche

Malattie infettive, radici e prospettive

L'importanza delle malattie infettive nella storia dell'umanità e nell'immaginario collettivo è completamente basata su una visione egocentrica: noi uomini viviamo in un ecosistema che pullula di piccoli organismi, i quali possono risultare a noi utili, innocui o, peggio, dannosi. L'uomo, nel corso dei millenni, ha ovviamente focalizzato la propria attenzione su quelli dannosi, in quanto ha ritenuto che questi giocassero un ruolo più importante sulla sopravvivenza della specie.

Oggi la stessa ricerca scientifica ci ha indotto a riconsiderare questo nostro atteggiamento e ad adottare un po' di sana umiltà. In effetti, i procarioti (come i batteri) esistono da molto prima dei loro ospiti eucariotici, di cui, quindi, potevano fare a meno. Dovremmo quindi ricordare che senza questi precursori noi (e tutti gli organismi superiori) non saremmo mai esistiti. Infatti, la comparsa e la diversificazione dei primi eucarioti ha avuto luogo solo in seguito all'origine, per endosimbiosi, dei mitocondri, organelli indispensabili, presenti all'interno delle nostre cellule. La pressione selettiva operata dall'ambiente ha indotto gli esseri viventi ad attuare, ove possibile, associazioni tese a migliorare la capacità di procurarsi il sostentamento, a volte a danno di uno dei partners. Dalla simbiosi fra microrganismi sub-cellulari (che sembra essere all'origine delle stesse cellule eucariotiche), al rapporto simbiosi/parassitismo, fino alle malattie infettive, sembra esistere un *continuum* biologico, che spazia dalla cooperazione all'aggressione fatale. In breve, potremmo dire che simbiosi, commensalismo o parassitismo sono "scelte di vita".

L'osservazione e lo studio dei parassiti, con metodi che potremmo definire scientifici, inizia nella Grecia del V-IV secolo a.C. Ovviamente l'oggetto di queste prime osservazioni erano i macroparassiti, visibili ad occhio nudo.

Meritano di essere segnalate le figure di Ippocrate (460-375 a.C.) e di Aristotele (384-322 a.C.), entrambi sostenitori della generazione spontanea dei parassiti.

Secondo Ippocrate, gli endoparassiti, mirabilmente descritti con una terminologia ancora in uso, si sarebbero generati in seguito ad un prolungato ristagno delle feci nell'intestino, mentre gli ectoparassiti sarebbero derivati dagli umori dell'organismo.

Le osservazioni scientifiche di Aristotele hanno un più largo respiro rispetto a quelle del suo predecessore, ma su queste egli speculò cerebralmente, ignorando completa-

mente la fase sperimentale e giungendo a conclusioni errate. Del resto, pur conoscendo perfettamente il ciclo evolutivo degli insetti, che descrive utilizzando una terminologia ancora attuale (larva, ninfa, crisalide), Aristotele non riesce a fornire altra spiegazione, se non quella della generazione spontanea, per gli animali inferiori.

Non risulta che Ippocrate, Aristotele e altri autori minori, avessero mai sospettato l'esistenza di esseri piccolissimi, invisibili ad occhio nudo, ai quali attribuire la causa delle malattie. Infatti, pur intuendo la contagiosità di alcune di queste, ne avevano attribuito l'eziologia a cause cosmo-telluriche (terremoti, inondazioni, eclissi, ecc.) che avrebbero causato alterazioni dell'aria (aria cattiva).

L'opera di Aristotele venne per secoli considerata perfetta ed accettata acriticamente (*Ipse dixit*). In tal modo il progresso che la Grecia fece compiere alle scienze biologiche, ed alla parassitologia in modo particolare, finì con il condizionare per più di duemila anni l'evoluzione del pensiero scientifico, costituendone una remora ad ulteriori progressi.

Differentemente dai Greci, i Romani compresero la contagiosità di alcune malattie, anche se da taluni tale contagio fu attribuito ad "untori" che avrebbero trasmesso il morbo pungendo di nascosto le vittime.

A Celso (53 a.C.-7 d.C.), considerato l'Ippocrate della latinità, dobbiamo l'individuazione delle forme malariche, che già distinse in quartana, terzana lieve e pernicioza, e della loro epidemiologia, la descrizione di lesioni cutanee di origine micotica, che da lui ancora oggi prendono il nome di "cherion di Celso" e la descrizione di una sindrome cutanea riconducibile alla scabbia. Nei confronti di quest'ultima, come pure per le teniasi (infestazioni da "verme solitario"), suggerisce anche razionali metodi di cura.

Tuttavia, sia Celso sia il più grande naturalista latino dell'epoca, Plinio il vecchio (23-79 d.C.), seguivano pedissequamente la teoria della generazione spontanea sostenuta da Ippocrate e da Aristotele.

L'incontestabile merito di aver intuito la natura dei contagi e di aver compreso l'esistenza di animaletti infinitamente piccoli ed invisibili, va, comunque, riconosciuto a Terenzio Varrone (116-27 a.C.). Egli ammetteva, cioè, l'esistenza di animali di minute dimensioni che non si possono vedere con gli occhi ma che, per mezzo dell'aria, penetrano tramite la bocca e le narici nel corpo e vi causano malattie. A Roma, dunque, duemila anni prima dell'era microbiologica, erano stati intuiti l'eziologia di alcune malattie infettive e certi meccanismi con cui i microrganismi si trasmettono da uomo a uomo.

Questi aspetti positivi esistenti nella letteratura medica romana non ebbero alcuna influenza sul futuro evolversi delle scienze. Per molti secoli Celso fu dimenticato e le



geniali intuizioni di Terenzio Varrone furono accantonate: solamente fecero scuola le pagine di Plinio, contenenti nozioni erranee, fantasiose, ai confini con la magia.

Le conoscenze infettivologiche del primo Medioevo erano molto limitate: nulla di nuovo si aggiunse al sapere scientifico e si dimenticarono nozioni già note ai dotti di un tempo. Erano diffuse, in questo periodo, credenze ampiamente basate sulla fantasia e terapie magiche o mistiche.

Le conoscenze naturalistiche non erano evolute: gli insetti venivano confusi con i vermi e viceversa.

Si distinguevano nove specie di vermi; il numero nove pare dipenda più da ragioni magiche che da osservazioni zoologiche: nove erano, infatti, le sostanze che componevano i decotti delle streghe.

Il più grande naturalista del Medioevo, Albert von Bollstaedt (1193-1280), dominicano, noto come Albertus Magnus, fu un allievo spirituale di Aristotele, di cui cristianizzò i concetti filosofici. Contribuì però al perpetuarsi di errori aristotelici: primo fra tutti quello relativo al concetto della generazione spontanea.

Durante tutto il Medioevo terribili epidemie sconvolsero il mondo: peste, vaiolo, tifo, influenza, lebbra. Tali epidemie, per il loro continuo succedersi, convinsero medici e profani che fossero dovute a morbi che si trasmettevano direttamente da uomo malato a uomo sano o, indirettamente, per mezzo delle cose toccate dagli ammalati e venute a contatto con gli indenni. Sorse, in tal modo, profondo e radicato, il concetto del contagio, accettato non soltanto dagli uomini di scienza, ma anche da letterati, artisti e uomini di governo.

Con l'idea del contagio prese piede la convinzione che l'aria venisse contaminata dall'alito, carico di veleno, dei malati. Ammesso questo principio, si pensò di purificare l'aria malsana bruciando grandi quantità di incenso e di fiori di camomilla.

Peraltro, era ampiamente diffusa la credenza che le malattie contagiose non fossero originate soltanto dalla contaminazione dell'aria da parte dell'alito dei malati: erano in molti a ritenere che queste fossero dovute ad un'alterazione dello stato normale dell'atmosfera a seguito della presenza di elementi o esalazioni terrestri che vi si spargono e vi rimangono sospesi venendo, infine, assorbiti dagli uomini.

L'esistenza di organismi infinitamente piccoli, già prospettata in epoca romana da Terenzio Marrone, non fu mai stata neppure sospettata.

Per difendersi dalle pestilenze venivano isolati gli ammalati, in particolar modo i lebbrosi, e si proibiva l'ingresso nelle città agli uomini ed alle merci sospette crean-

do stazioni di sosta quarantenarie come fu fatto, per la prima volta, a Marsiglia nel 1383.

La peste bubbonica arrivò in Europa nel 1347, dopo il raffreddamento del clima e le carestie dei primi decenni del Trecento. Fino al 1350 la cosiddetta "Morte nera" uccise un terzo della popolazione Europea con pesanti conseguenze sociali e politiche.

La peste divenne quindi pandemica in Europa, con esplosioni ogni 10 anni circa per un secolo, e rimanendovi per i successivi 5 secoli. In questo contesto, la malnutrizione e le pessime condizioni igieniche favorirono la frequente esplosione di epidemie. In Italia, ad esempio, ci furono grandi epidemie di peste nel 1348-50, nel 1360-63, nel 1371-74, nel 1381-84, nel 1388-90 e nel 1398-1440.

La popolazione europea che nel 1300 era di circa 73 milioni, nel 1400 era calata a 45 milioni e il livello del 1300 venne nuovamente raggiunto solo verso il 1550. A seconda dei luoghi dal 30 al 50% della popolazione europea scomparve a seguito delle varie affezioni epidemiche.

Sul piano demografico, infatti, l'impatto delle epidemie fu devastante, più nelle città che nelle campagne. Ciò è spiegabile con il fatto che le concentrazioni urbane favorivano il contagio. Tutta una serie di piccoli centri, ripetutamente falciati dalle epidemie tre-quattrocentesche, scomparvero. È il cosiddetto fenomeno dei "villaggi abbandonati", particolarmente forte in Germania, dove i 170.000 insediamenti umani del 1300 divennero 130.000 nel 1500.

Anche in Italia, e particolarmente in Sardegna e nel Mezzogiorno, molti centri abitati vennero meno. Secondo stime attuali, morì da un terzo a metà della popolazione dell'Europa, del Medio Oriente, del Nord Africa e dell'India. Per un confronto, basti ricordare che durante la seconda guerra mondiale le morti conseguenti ad eventi bellici interessarono "soltanto" il 5% della popolazione.

Nel periodo rinascimentale le credenze sulla generazione spontanea erano ancora in auge, ma le osservazioni di Ulisse Aldrovandi (1522-1605), che seguì tutto il ciclo di sviluppo delle mosche, fornirono a Francesco Redi, nel secolo seguente, l'arma per demolire tali teorie.

Nuovi parassiti furono scoperti (botriocefalo, filarie), monografie furono scritte su di essi, comparvero i primi trattati e le prime illustrazioni. Gli antichi scritti vengono riletti con attenzione e spirito critico; *l'ipse dixit* cominciò lentamente ad essere intaccato ed a sgretolarsi, l'osservazione scientifica si sostituì all'elucubrazione intellettuale. Peraltro, in questo periodo l'invenzione della stampa contribuì al diffondersi dei primi trattati scientifici e delle nuove conoscenze.

Un'altra grande conquista venne fatta in questo periodo: i vermi non furono più considerati come una conse-

guenza di stati morbosi, ma piuttosto ritenuti essi stessi causa di malattia.

Jacques Oullier (?-1562) formulò un aforisma che sintetizza questo nuovo approccio scientifico: "*Lumbricus non est morbus sed morbi causa*".

Sebbene il concetto fondamentale dell'origine parassitaria delle malattie fosse stato intuito nel I secolo avanti Cristo da Terenzio Varrone, esso si riaffacciò, infine affermandosi, solamente nel Rinascimento. Il merito di questo va indiscutibilmente riconosciuto a Girolamo Fracastoro (1478-1553).

Le malattie contagiose, scrive Fracastoro, sono sostenute da semenze vive (*seminaria* o *virus*) che contaminano gli uomini e in questi si riproducono. Lo studioso descrisse queste semenze come particelle impercettibili che passano dall'uomo malato a quello sano come i germi dell'acino d'uva putrefatto passano a quello sano. L'organismo può essere raggiunto da queste particelle per contatto diretto, tramite oggetti inanimati, oppure per mezzo dell'aria respirata nella quale i *virus*, con meraviglia dell'autore, sopravviverebbero molto a lungo. Essi poi, continua Fracastoro, penetrano attraverso piccoli pori, vene ed arterie arrivando sino al cuore. Perché la malattia si manifesti, occorre che i *seminaria*, fissatisi a particelle che non sono visibili ai nostri occhi (cellule ?), si moltiplichino dando vita a nuovi esseri, aventi le stesse caratteristiche dei primi, che infetteranno l'intero organismo.

Fracastoro, dunque, con una chiarezza sorprendente, si rende conto dell'eziologia infettiva delle malattie contagiose comprendendo, oltre 300 anni prima di Pasteur, che la fermentazione acetica e quella casearia sono sostenute da esseri viventi, che generano altri esseri viventi simili a se stessi e che si spostano da un luogo all'altro o per contatto o in quanto veicolati dall'aria o da un altro mezzo.

Egli si spinge anche oltre, rilevando che esistono malattie contagiose delle piante che non si trasmettono agli animali e malattie che colpiscono solamente una specie animale e non altre. Fracastoro descrive persino, o meglio ipotizza, l'esistenza di *virus* organo-specifici, cioè che presentano affinità solo per determinati organi, dei quali egli sembra aver intuito la struttura cellulare.

A questo punto, al lettore sorgerà sicuramente un dubbio: Fracastoro è stato una specie di veggente che ha semplicemente intuito l'esistenza di cellule, virus e *seminaria* o fu uno sperimentatore che per primo li vide? In effetti egli descrive, in una sua opera (1538), un "istrumento a due lenti" che permette di vedere le cose da vicino e molto più grandi. Aveva forse inventato il microscopio circa 80 anni prima di Galileo? Non ci è dato saperlo.

Dal XV secolo gli abitanti del continente europeo iniziarono a esportare, oltre alle merci consuete, anche i loro agenti patogeni nelle Americhe e, successivamente, nel sud Pacifico e, infine, in Australia e in Africa, con esiti letali per tante popolazioni che fino a quel momento erano rimaste immunologicamente isolate per circa migliaia di anni.

Durante questa prolungata fase epidemica, circa il 90% delle popolazioni native venne sterminato sia da malattie gravi e letali, come il vaiolo, ma sia anche da malattie "banali" per i popoli esportatori, come l'influenza ed il morbillo.

D'altro canto, il XVII secolo fu caratterizzato, in Europa anche dalla diffusione della sifilide, arrivata dal Nuovo Mondo e diffusasi inizialmente soprattutto fra soldati e prostitute.

Sul continente europeo, nei secoli successivi, si determinano nuove condizioni ecologiche per gli agenti infettivi. Tali condizioni, legate alla pressione selettiva esercitata dalle guerre, dai processi di industrializzazione e di urbanizzazione e dal commercio con le colonie, favorirono fortemente la diffusione di tubercolosi, tifo e colera. Il commercio degli schiavi introdusse nelle Americhe la malaria da *Plasmodium falciparum* e la febbre gialla. Gli abitanti delle Hawaii crollarono da 300.000 a 30.000 in 80 anni, dopo l'arrivo di Cook nel 1778. Inoltre, durante il XVIII e il XIX secolo gli esploratori europei introdussero varie malattie infettive tra le popolazioni indigene dell'Australia, ovviamente con pesanti conseguenze per le popolazioni indigene.

D'altro canto, è doveroso ricordare che contemporaneamente si andavano affermando i concetti sperimentali della microbiologia medica e tali progressi avevano portato, ad esempio, alla diffusione della variolazione contro il vaiolo. Nel contempo veniva ormai chiaramente dimostrata l'efficacia dell'igiene pubblica nel controllo delle epidemie.

Dalla metà dell'Ottocento fino agli anni Ottanta del secolo scorso l'impatto delle malattie infettive nei paesi sviluppati è sembrato progressivamente ridursi. I progressi economico-sociali, dell'igiene e delle conoscenze mediche hanno infatti determinato una importante riduzione della prevalenza di alcune malattie infettive, influito sulla riduzione della mortalità infantile e sull'allungamento della speranza di vita, per cui sono divenute oggetto di maggior attenzione e studio le malattie cronico-degenerative. Non bisogna però dimenticare che all'interno di questo processo si sono manifestate anche le prime gravi pandemie, come quella di influenza cosiddetta "Spagnola" del 1918-19, che uccise tra 25 e 40 milioni di persone in tutto il mondo.

In effetti, proprio a partire dagli anni Ottanta, quando sembrava che il mondo sviluppato, grazie alle misure di

profilassi vaccinale ed agli antibiotici fosse prossimo a conquistare il definitivo controllo delle malattie infettive, si sono avute le prime avvisaglie di una nuova fase nei rapporti tra l'umanità e gli agenti infettivi.

Infatti, i viaggi intercontinentali, il commercio su lunghe distanze, il cambiamento dei costumi sociali e varie altre condizioni politico-sociali che certamente hanno contribuito a facilitare gli scambi interumani e la promiscuità sessuale, hanno facilitato la distribuzione geografica di molti agenti patogeni, l'emergere di nuove infezioni o il riemergere di altre antiche e "dimenticate" nei Paesi industrializzati. La cronaca più recente ha portato alla ribalta nell'anno 2003 il virus della SARS, mentre da alcuni anni si teme la diffusione pandemia del ceppo influenzale H5N1 di origine aviaria.

Fra i microrganismi identificati negli ultimi anni quello più noto è sicuramente il virus HIV, responsabile dell'AIDS, la sindrome da immunodeficienza acquisita. La notorietà di HIV anche fra i "non addetti ai lavori" è certamente legata a vari fattori favorevoli, quali inizialmente la maggior diffusione fra tossicodipendenti e omosessuali, il fatto che comunque sia spesso in causa il sesso e l'alta letalità dell'infezione non trattata. Tuttavia, è giusto ricordare che modalità di trasmissione praticamente identiche sono coinvolte anche nella diffusione di altre patologie di natura infettiva, quali le epatopatie correlate ai virus HBV e HCV, che riguardano centinaia di milioni di persone nel mondo, l'infezione da HPV, ora conosciuta come alla base di tumori dell'utero o l'infezione da HHV8, all'origine di sarcomi.

Anche le moderne procedure mediche, tra cui le trasfusioni di emocomponenti ed i trapianti d'organo, hanno creato nuove opportunità ecologiche per gli agenti patogeni. Infatti, microrganismi opportunisti, non sufficientemente aggressivi per determinare danno nell'ospite sano ed immunocompetente, hanno la possibilità di sfruttare soggetti il cui sistema immunitario viene mantenuto farmacologicamente depresso per evitare fenomeni di rigetto.

Nel contempo, sempre per restare nel campo delle conseguenze dell'alta "medicalizzazione" delle società più avanzate, va ricordato che la selezione naturale ha dato origine a ceppi batterici, fungini, virali e persino protozoari più aggressivi o in grado di resistere meglio ai trattamenti farmacologici. Questo fenomeno è sicuramente favorito dall'uso eccessivo e scorretto dei farmaci antimicrobici, ma bisogna comunque considerare che rientra nei fenomeni di pressione selettiva e che quindi accompagnerà sempre la storia dell'uomo ed il suo interagire con l'ambiente. L'uomo deve cercare di potenziare l'arma più efficace che la natura sappiamo avergli messo a disposizione: il cervello. In effetti, dopo l'elencazione di tanti problemi e di tante tragedie, non dobbiamo dimenticare quanto di positivo oggi abbiamo a disposizione nella lotta contro le malattie infettive: per la diagnostica disponiamo di tecnologie molecolari e radiologiche innovative e minimamente invasive, mentre per la terapia possiamo utilizzare nuovi farmaci antibiotici, antivirali, antifungini e antimalarici. Peraltro, con tecniche di ingegneria genetica potremo forse sfruttare le stesse strategie virali nelle terapie geniche, imparando a inserire i geni in organi, tessuti, o addirittura cellule particolari, laddove sia indispensabile colpire un bersaglio specifico. Infine, oggi numerosi medici sfruttano la possibilità di acquisire e trasmettere informazioni in tempo reale e con sistemi in continua rapida evoluzione al fine di migliorare il livello di assistenza ai propri malati.

Bibliografia

- 1) Bradford-Hill A.B. The environment and disease: association and causation. *Proc Roy Soc Med*, 1965; 58: 295-300.
- 2) La Placa M. *Principi di microbiologia medica*. 8° edizione. Società Editrice Esculapio, Bologna, 2000.
- 3) Murphy F.A. (1994) New, emerging, and reemerging infectious diseases. *Adv Virus Res*, 1994; 43: 1-52.
- 4) Roszak D.B., Colwell R.R. Survival strategies of bacteria in the natural environment. *Microbiol Rev* 1987; 51: 365-379.
- 5) Watts S. *Epidemics and history: disease, power and imperialism*. Yale University Press, New Haven and London, 1997.

STEFANO BRUNI, MASSIMO BORIERO,
LODOVICA LOSCHI

Direzione Medica Genzyme srl

Bioteologie e malattie rare

Le malattie rare e i farmaci orfani sono una tematica di altissima crucialità bioetica in quanto coinvolgono e mettono a dura prova l'applicazione dei principali valori bioetici: la difficoltà con cui l'industria investe nella ricerca di farmaci per le malattie rare viola i principi della beneficienza e della giustizia dei pazienti, che non hanno possibilità di usufruire di una cura adeguata, ma vi è anche una obiettiva difficoltà della medicina che spesso non riesce a identificare con chiarezza i meccanismi che sono alla base delle malattie.

A fronte di questi impedimenti, le bioteologie stanno tentando di dare una speranza per una risposta più efficace alla terapia di queste malattie, pur muovendosi in un ambito delicatissimo per le numerose questioni etiche che sollevano (si pensi, ad esempio alla clonazione) e in un contesto normativo in continua evoluzione.

1. Le Bioteologie

La convenzione sulla *Diversità Biologica* delle Nazioni Unite definisce la biotecnologia come *l'applicazione tecnologica che si serve dei sistemi biologici, degli organismi viventi o di derivati di questi per produrre o modificare prodotti o processi per un fine specifico*. In generale, quindi, la biotecnologia utilizza esseri viventi al fine di produrre beni e servizi.

L'applicazione delle bioteologie è molto vasta: nel settore agro-alimentare sono utilizzate per ottimizzare il ruolo di microrganismi, conosciuti da secoli, nella produzione di alimenti comuni. Il processo fermentativo di vino e birra e i meccanismi di incrocio e selezione di varietà animali e vegetali sono due degli esempi più comuni. Numerose sono le applicazioni nel campo della biorimediazione, ovvero il trattamento, riciclo e bonifica di rifiuti attraverso microrganismi attivi. Infine vi sono ormai diversi esempi di bioteologie utilizzate nello sviluppo di nuove terapie mediche o innovativi strumenti diagnostici.

Esiste una classificazione molto generica delle bioteologie che ne suddivide i diversi settori di applicazione: *red biotechnology* (biotecnologia rossa) che comprende i processi biomedici e farmaceutici; *white biotechnology*, conosciuta anche come *grey biotechnology* (biotecnologia bianca e grigia), che si occupa dei processi biotecnologici di interesse industriale; *green biotechnology* (biotecnologia verde), settore applicato ai processi

agricoli; bioinformatica, ovvero settore interdisciplinare che utilizza un approccio informatico per risolvere problematiche di tipo biologico; infine, in alcuni casi si parla anche di *blue biotechnology* (biotecnologia blu), usata per descrivere applicazioni marine ed acquatiche delle bioteologie.

Per quel che riguarda le applicazioni della *white technology*, industrialmente i processi chimici sono sostituiti dall'utilizzo di specie biologiche (lieviti, muffe e batteri, come "stabilimenti di cellule", ed enzimi) che forniscono una strada più veloce ed ecologicamente più efficiente per la sintesi di prodotti. Gli enzimi, che facilitano la decomposizione dei materiali, sono già applicati in molti settori: chimica, cellulosa e carta, industria alimentare, mineraria e dei beni di largo consumo. Nel tessile, ad esempio, è diffusa la purga enzimatica (o biopurga) del cotone, ossia la rimozione dei residui scuri non cellulosici dai tessuti; se tale processo fosse eseguito con i metodi tradizionali, implicherebbe l'uso di prodotti chimici aggressivi.

Nel settore agro-alimentare sono ormai conosciuti diversi organismi geneticamente modificati (OGM) per ottenere caratteristiche diverse. In alcuni casi sono state conferite resistenze contro insetti, funghi, virus ed erbicidi. In altri casi le piante sono modificate per sopportare stress ambientali, quali siccità e freddo e per ottenere rese migliori. Infine, è possibile trasformare le piante in fattorie "verdi" per la produzione di sostanze, quali prodotti chimici.

Il primo utilizzo "inconsapevole" delle bioteologie ha origini molto lontane: già alcuni millenni prima di Cristo, in Mesopotamia, si selezionavano le sementi per ottimizzare i raccolti ed era praticata la tecnica dell'incrocio per migliorare il bestiame; in Egitto venivano utilizzati lieviti per le fermentazioni e la produzione di vino, birra e pane; in Cina, intorno al 4000 a.C., venivano prodotti yogurt e formaggio attraverso batteri fermentanti di tipo lattico. Nel 1919, Karl Ereky, un agronomo ungherese, usa per la prima volta il termine biotecnologia, ma l'impulso decisivo si ha dopo il 1950 con scoperte decisive, quali quella della struttura a doppia elica del DNA da parte di James Watson e Francis Crick¹, lo sviluppo della tecnologia del DNA ricombinante negli anni ottanta, la messa a punto della tecnica della reazione a catena della polimerasi (Polymerase Chain Reaction o PCR) da parte di Kary B. Mullis nel 1986². Nel 1994, La Food and Drug Administration (FDA) statunitense approva il primo alimento geneticamente modificato: il pomodoro "Flavr Savr".

2. Biotecnologia Rossa - l'applicazione delle biotecnologie alla medicina

La cura della salute è il settore al quale le biotecnologie hanno dato finora il contributo più rilevante, sia in termini di prodotti (terapeutici, vaccini e diagnostici) che di ricerca e sviluppo.

La prima proteina terapeutica in assoluto, ottenuta mediante ingegneria genetica, è stata la somatostatina, un piccolo ormone polipeptidico coinvolto nella regolazione della crescita, ma il farmaco biotecnologico più noto è sicuramente l'insulina, prodotta a partire dal 1978³ e commercializzata dal 1981. Degli stessi anni è anche la produzione dell'ormone della crescita. Tutte e tre le proteine sono espresse in batteri ricombinanti, ovvero batteri resi capaci di sintetizzare le proteine desiderate, mediante l'inserimento nel loro DNA della sequenza umana del DNA codificante per esse.

È facile comprendere l'importanza dell'utilizzo della tecnologia del DNA ricombinante. Nel caso dell'insulina, infatti, tale ormone era estratto dal pancreas bovino o suino ed erano necessari circa 3500 kg di pancreas animale per produrre circa 0.5 kg di insulina. Inoltre, ottenendo una molecola perfettamente identica a quella umana, sono stati evitati i problemi legati alle reazioni allergiche all'insulina animale da parte di alcuni pazienti affetti da diabete.

Una "famiglia" di proteine molto interessante è quella degli interferoni, dotati d'attività antivirale e antitumorale: scoperti nel 1957⁴, sono proteine prodotte dalla maggior parte delle cellule di tutti i vertebrati quando adeguatamente stimolate e hanno un'azione specie-specifica (es. l'interferone dei topi agisce solo nei topi e quello umano solo nell'uomo). La quantità prodotta nell'organismo umano in condizioni normali è così bassa da rendere impensabile ottenerli per estrazione per qualsiasi applicazione pratica in campo terapeutico. Dai primi anni '80, invece, grazie alla tecnologia del DNA ricombinante, le sequenze codificanti per gli interferoni sono state "trapiantate" in batteri, rendendone così possibile la produzione su larga scala. In campo terapeutico si sfrutta soprattutto la loro attività antivirale e antitumorale. Nei tumori, gli interferoni sembrano arrestare la proliferazione delle cellule cancerogene, e in molti casi si verifica una riduzione della massa tumorale: l'interferone alfa 2 è disponibile in molti Paesi per il trattamento di alcuni tipi di tumore come la leucemia a cellule capellute, il sarcoma di Kaposi, la leucemia mieloide cronica, i linfomi, il mieloma, il carcinoma renale ed il melanoma. Come antivirali, gli interferoni sono impiegati nella terapia dell'epatite B e C.

Un'altra vasta classe di proteine umane d'interesse terapeutico è quella delle citochine, in particolare le interleuchine, implicate nella regolazione del sistema immunitario. Sono prodotte attraverso la tecnologia del DNA ricombinante in ceppi batterici opportunamente trasformati. Finora ne sono state identificate una decina, per le quali sono in corso approfonditi studi per la loro applicazione come antinfettivi o antitumorali: l'interleuchina 2 è già in commercio ed è utilizzata per la terapia di alcune forme di carcinoma renale.

Recentemente, la tecnologia del DNA ricombinante è stata utilizzata per la purificazione di enzimi ricombinanti che entrano in gioco nella famiglia delle malattie genetiche rare da accumulo lisosomiale. Il paziente affetto da una malattia di questo tipo ha un problema genetico che provoca l'attività limitata o completamente assente di uno degli enzimi idrolitici addetti alla degradazione di macromolecole nei lisosomi delle cellule.

Nel caso della Malattia di Gaucher, l'enzima glucocerebrosidasi veniva purificato dalla placenta. Oggi, al contrario, è possibile produrre l'enzima in cellule di ovaio di criceto cinese, il cui patrimonio genetico è stato opportunamente modificato inserendo il gene che codifica per l'enzima in questione. Attualmente, vengono prodotti enzimi ricombinanti per sei malattie da accumulo lisosomiale: malattia di Gaucher, malattia di Fabry, Glicogenosi tipo II, Mucopolisaccaridosi tipo I, II e VI.

I fattori che stimolano crescita e differenziazione delle cellule del sangue dal midollo osseo, noti come *Colony Stimulating Factors (CSF)*, sono una famiglia di glicoproteine i cui geni sono stati inseriti in batteri o cellule di lievito. Attualmente, due di essi (G-CSF e GM-CSF) vengono prodotti via tecnologia del DNA ricombinante su scala industriale, ed impiegati in terapia umana: essi sono infatti in grado di accelerare in modo straordinario il recupero dell'attività immunitaria dopo chemioterapia antitumorale o radioterapia, o in seguito ad immunosoppressione da trapianti. Infine, va ricordata la proteina ematica eritropoietina, un ormone proteico che stimola la maturazione dei globuli rossi. Essa trova applicazione nella cura delle anemie conseguenti alle ripetute dialisi alle quali sono sottoposti i pazienti con malattie renali.

La ricerca sulle cellule staminali, cellule non specializzate che non si sono ancora differenziate in uno specifico tipo di tessuto, è una delle aree più promettenti delle biotecnologie. Molte delle malattie, non soltanto umane, coinvolgono le cellule mature di un tessuto e l'utilizzo delle cellule staminali può fornire la prospettiva di trovare un metodo per riparare o sostituire tessuti

o cellule danneggiati, come, ad esempio, nel caso delle malattie degenerative. Esistono quattro tipi di cellule staminali: totipotenti, in grado di trasformarsi in qualsiasi tipo di tessuto; pluripotenti, che possono specializzarsi in tutti i tipi di cellule che troviamo in un individuo adulto, ma non in cellule che compongono i tessuti extra-embionali; multipotenti, in grado di specializzarsi unicamente in alcuni tipi di cellule; unipotenti, che possono generare solamente un tipo di cellula specializzata. Inoltre, le cellule staminali si classificano, in base alla loro provenienza, in cellule adulte o embrionali. Le cellule staminali embrionali sono localizzate nella blastocisti e sono generate dallo zigote. Una singola cellula staminale embrionale può riprodursi fino a generare tutti i tessuti necessari. Le cellule staminali adulte hanno già iniziato il cammino verso la loro destinazione, sono cellule non specializzate, reperibili tra cellule specializzate di un tessuto specifico e sono prevalentemente multipotenti. Queste cellule provvedono al mantenimento dei tessuti e alla loro riparazione in seguito ad un danno.

Sebbene la ricerca sulle cellule staminali sia ancora agli inizi, queste cellule trovano già da tempo alcuni impieghi terapeutici. Il trapianto di midollo osseo nella cura della leucemia è un trapianto di cellule staminali che hanno il compito di formare le cellule del sangue. Altre fonti di cellule ematopoietiche, ancora indifferenziate, sono il cordone ombelicale e la placenta. In realtà è ancora estremamente complicato trapiantare cellule diverse da quelle del midollo e del sangue.

Le biotecnologie entrano in gioco perché queste cellule sono in grado di variare la propria attività di moltiplicazione, di aumentare la propria produzione di nuove cellule in base alle richieste che provengono dal tessuto in cui sono immesse. È così possibile "convincerle" che si trovano in uno stato d'emergenza "obbligandole" a moltiplicarsi velocemente ed aumentare di numero coltivate in un brodo o terreno di coltura.

L'utilizzo terapeutico di cellule staminali tessuto specifiche (adulte) e soprattutto di quelle embrionali ha aperto una serie di questioni etiche perché a queste ultime è inestricabilmente legata la creazione o l'uso d'embrioni umani.

Strettamente correlata alla ricerca sulle cellule staminali è la questione della clonazione. Il termine deriva dal greco *klon* ("germoglio") e indica la generazione di strutture identiche ad uno stesso progenitore. Questo processo è molto comune in agricoltura ma, riferendosi agli animali e in particolare all'uomo, bisogna distinguere tra clonazione terapeutica e clonazione riproduttiva. La clonazione riproduttiva ha come obiettivo quello di

ottenere un individuo con un patrimonio genetico identico a quello di un altro individuo e prevede un procedimento di *trasferimento nucleare*: si preleva il nucleo di una cellula adulta dell'individuo che si vuole clonare e lo si trasferisce all'interno di un'ovocita privato precedentemente del suo nucleo. La linea di demarcazione tra clonazione effettuata per scopi terapeutici e quella per scopi riproduttivi è molto sottile e la clonazione ha aperto una serie di controversie etiche che ha portato alla produzione di numerose iniziative legislative (vedi infra).

3. Le malattie rare

Le malattie rare sono un gruppo di oltre 5.000 patologie, molte delle quali fatali o croniche invalidanti, che rappresentano nel loro complesso circa il 10% delle malattie che colpiscono l'umanità. La Commissione Europea, chiamata ad esprimersi in questo senso, ha definito rare quelle patologie la cui incidenza non è superiore a 5 su 10.000 abitanti. In Europa si stima che le persone affette da malattie rare siano circa 20-30 milioni. In Italia ci sarebbero circa 1 milione di persone affette, moltissime delle quali in età pediatrica. L'80% di queste malattie rare (circa 4.000) è di origine genetica. Per il restante 20% dei casi si tratta di malattie acquisite.

Tra le malattie rare, un gruppo molto importante è rappresentato dalle malattie metaboliche ereditarie che colpiscono i bambini generalmente nei primi anni di vita ma i cui sintomi possono anche esordire in età giovanile o adulta. Sono malattie gravi, molte delle quali, se non riconosciute tempestivamente, causano gravi handicap fisici e mentali e spesso sono causa di morte precoce. Molte altre si manifestano con sintomi subdoli e progressivamente ingravescenti fino a quadri di patologia d'organo irreversibile.

In molti casi la malattia rara si presenta con un quadro clinico così evidente che sarebbe impossibile non diagnosticarla correttamente fino dalla prima occhiata. Purtroppo però questo non è sempre vero: in molte altre occasioni individuare la patologia non è facile in quanto questa si manifesta con sintomi e segni sfumati, spesso aspecifici.

Nell'ambito delle malattie rare e, più in particolare, delle malattie metaboliche, le malattie da accumulo lisosomiale rappresentano un vasto gruppo di affezioni dovute al deficit di enzimi preposti alla degradazione di specifiche sostanze. La mancanza di un enzima determina l'interruzione di una via metabolica con conseguente accumulo progressivo nei lisosomi di materiale non degradato.

Le malattie lisosomiali vengono denominate in base alle principali sostanze accumulate in: Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi, Glicoproteinosi, Lipidosi, Glicogenosi tipo II (malattia di Pompe).

I lisosomi sono contenuti in tutte le cellule del nostro organismo, fatta eccezione per i globuli rossi. Pertanto il difetto metabolico coinvolge contemporaneamente numerosi organi ed apparati. L'alterazione biochimica si traduce sul piano clinico in un quadro progressivamente ingravescente: nelle Mucopolisaccaridosi, nelle Mucolipidosi e nelle Glicoproteinosi predominano lineamenti grossolani del volto, epatosplenomegalia, anomalie scheletriche e ritardo mentale di grado variabile; nelle altre malattie lisosomiali prevale il coinvolgimento del sistema nervoso centrale associato, in alcune forme, ad un notevole aumento di volume degli organi ipocondriaci.

Sulla base del sospetto di una malattia metabolica da accumulo lisosomiale il paziente dovrà essere inviato per la diagnosi definitiva ad un Centro di malattie metaboliche. Qui esistono l'esperienza e i mezzi tecnici per dimostrare l'eventuale difetto enzimatico responsabile della malattia. Presso tale Centro il paziente troverà, oltre alla diagnosi, un'assistenza ed una terapia (laddove disponibile) adeguate.

Purtroppo la prognosi della maggior parte delle malattie lisosomiali è molto severa.

4. Le biotecnologie e le malattie rare

Nel caso delle malattie da accumulo lisosomiale, le attuali possibilità terapeutiche sono rappresentate essenzialmente dal trapianto di midollo osseo e dalla somministrazione dell'enzima carente.

Il trapianto di midollo osseo fornisce ai malati una fonte costante e adeguata dell'enzima mancante. I monociti circolanti derivanti dal midollo del donatore fuoriescono dai vasi, colonizzano i diversi organi ed apparati dell'ospite, si trasformano in macrofagi e infine producono l'enzima che degrada il materiale accumulato. Il trapianto di midollo osseo è un trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Il processo di trapianto comprende una fase di "condizionamento", durante il quale si ottiene l'eradicazione delle cellule malate e si "condiziona" il tessuto del ricevente, per prepararlo a ricevere e far maturare in sé le cellule del trapianto; senza questo trattamento, che comporta una temporanea soppressione del sistema immunitario del ricevente, le cellule del trapianto verrebbero rapidamente eliminate dall'organismo. Al termine di questo trattamento si procede al trapianto, ossia all'infusione in vena di cellule midollari che non sono venute a contatto con i farma-

ci chemioterapici o con le radiazioni di cui sopra. Queste cellule possono essere prelevate da un donatore sano (trapianto allogenico) o, nel caso dell'autotrapianto (chiamato anche trapianto autologo), vengono prelevate dal paziente in una fase precedente all'inizio del trattamento di condizionamento e congelate in azoto liquido. Dopo l'infusione le cellule di midollo trapiantate viaggiano nel torrente sanguigno ed in breve tempo raggiungono gli spazi normalmente destinati alla loro maturazione (le cosiddette lacune ossee); qui iniziano il processo di ripopolazione, finché, lentamente, nel ricevente il midollo osseo torna ad occupare la sua normale estensione e riprende a funzionare normalmente, producendo in maniera equilibrata le cellule del sangue necessarie alla vita.

La terapia enzimatica sostitutiva è già disponibile per la malattia di Gaucher, la malattia di Fabry, la Mucopolisaccaridosi I H/S e I S (sindrome di Hurler-Scheie e sindrome di Scheie), le Mucopolisaccaridosi II B (sindrome di Hunter, forma lieve) e VI (sindrome di Maroteaux-Lamy) e la Glicogenosi di tipo II. La base teorica su cui si fonda questo approccio terapeutico consiste nella sostituzione dell'enzima idrolitico carente o assente con un enzima endogeno, omologo a quello umano.

La malattia di Gaucher è stata la prima malattia d'accumulo lisosomiale, per la quale sia stata approvata la commercializzazione di un farmaco biotecnologico: il primo preparato di sostituzione enzimatica disponibile in commercio era composto da glucocerebrosidasi di derivazione placentare e mirata ai macrofagi.

Attualmente, l'enzima viene prodotto mediante tecnologia DNA ricombinante: il processo di produzione prevede l'inserimento del gene che codifica per la glucocerebrosidasi umana in un plasmide batterico, generando una molecola di DNA chimerica, o plasmide ricombinante. Si inserisce il plasmide ricombinante nella cellula ospite desiderata, in questo caso una linea cellulare di ovaio di criceto cinese. La proteina viene quindi secreta nel mezzo di coltura. I processi biotecnologici consentono una minuziosa e tempestiva correzione della coltura, dell'ambiente, delle condizioni degli apparecchi e del prodotto (a seconda delle esigenze) e garantiscono l'identità, la purezza e potenza certificata della sostanza in questione. Processi molto simili sono utilizzati anche nel caso delle altre malattie da accumulo lisosomiale.

Un altro esempio dell'applicazione della tecnologia del DNA ricombinante è quello dell'utilizzo della tireotropina alfa umana ricombinante nel test della tireoglobulina sierica per evidenziare residui tiroidei e carcinoma della tiroide differenziato nei pazienti che, in segui-

to a tiroidectomia, ricevono una terapia ormonale soppressiva. La tireotropina alfa umana ricombinante è una forma altamente purificata dell'ormone TSH: è quindi una glicoproteina eterodimerica, composta da due sub-unità legate da legame non covalente. Le cellule ospiti utilizzate per la produzione della proteina sono le cellule di ovaie da criceto cinese; queste vengono co-trasfettate con plasmidi ricombinanti contenenti le sequenze di DNA che codificano per le due sub-unità.

5. Implicazioni etiche delle biotecnologie

L'avvento delle biotecnologie ha aperto una serie di discussioni - come esigenza anche etica di evitare un danno irreparabile - sia nell'ambito dell'applicazione della biotecnologia verde che in quella rossa.

Nel caso delle applicazioni agro-alimentari, il consumo di prodotti alimentari radicalmente nuovi rispetto a quelli a cui l'organismo umano è abituato pone il problema della valutazione del rischio. I due principi guida etico-giuridici in materia di rapporti tra diritto e scienza sono la valutazione di impatto e il principio di precauzione. In base al primo, l'implementazione di una nuova tecnologia va preceduta da una valutazione tecnico-scientifica dei possibili effetti. Il secondo contempla il caso in cui la scienza non dispone di conoscenze sufficienti alla comprensione di un fenomeno⁵. Attualmente, il singolo ha diritto a essere informato sul carattere naturale o geneticamente modificato dei prodotti che acquista. La discussione è comunque tra i sostenitori del principio di equivalenza (per esempio, la posizione della Food and Drug Administration) che non credono che sia necessario fornire informazioni dettagliate sulla natura dei prodotti alimentari, e chi ritiene che il consumatore debba avere la possibilità di identificare le sostanze geneticamente modificate attraverso una chiara etichettatura dei prodotti. La questione dell'etichetta, oltre che con il problema dell'*informazione*, ha a che fare con il problema della *libera scelta* del consumatore, che ha il diritto di rifiutare un prodotto se è in conflitto con le proprie convinzioni. La posizione sostenuta da Stati Uniti, Canada, Australia, Argentina, Cile e Uruguay nell'ambito dei negoziati di Cartagena (Colombia) sulla sicurezza biologica è stata che la segregazione degli OGM equivale ad una discriminazione illegale nel quadro delle regole internazionali sul commercio e contribuisce al fallimento dei negoziati. Un accordo è stato tuttavia raggiunto nel corso della Conferenza straordinaria successiva, durante la quale è stato adottato il cosiddetto «protocollo di Cartagena sulla sicurezza biologica». Tale protocollo disciplina a livello internaziona-

le il trasporto e il commercio degli organismi geneticamente modificati nel rispetto del principio di precauzione e della tutela della biodiversità e della salute umana.

Anche nel campo delle biotecnologie applicate alla salute le controversie etiche sono all'ordine del giorno: lo stretto intreccio tra clonazione e ricerca sulle cellule staminali è all'origine di molti dei problemi e dei limiti che sono stati imposti in diversi Paesi all'utilizzo di queste cellule, se provenienti da embrioni umani. Questione centrale della clonazione umana è quella relativa alla rilevanza etica dell'embrione, in quanto sia la clonazione terapeutica sia quella riproduttiva implicano sempre la distruzione degli embrioni. Quella terapeutica, perché essa comporta l'isolamento di cellule di massa interne dall'embrione alla prima fase di sviluppo. Quella riproduttiva, invece, perché il suo perfezionamento richiede sia la sperimentazione della tecnica di trasferimento del nucleo sia l'analisi genetica (e, quindi, la distruzione) dei primi embrioni prodotti. Il dibattito sulla rilevanza etica dell'embrione ruota intorno alla questione relativa al momento in cui l'embrione diventa persona. Intorno a questo punto sono schierate due posizioni: i primi assumono che l'embrione abbia piena rilevanza dal momento del concepimento; i secondi attribuiscono all'embrione piena rilevanza morale in un momento successivo.

Un altro tema centrale della clonazione è quello relativo al rischio⁶, in quanto essa è una tecnica nuova il cui uso può avere conseguenze negative per le persone interessate e questo vale sia per la clonazione terapeutica che per quella riproduttiva. Tra i rischi che sono maggiormente discussi ci sono il timore che tale terapia possa generare cellule e tessuti soggetti ad invecchiamento precoce, con anomalie genetiche, o tolleranti da un punto di vista immunologico, i rischi relativi alla tecnica di trasferimento nucleare, il pericolo che le cellule e i tessuti derivati da embrioni possano avere uno sviluppo anormale.

La clonazione per uso terapeutico prevede la produzione, attraverso la creazione di embrioni, di cellule staminali e, quindi, cellule differenziate o tessuti cellulari o addirittura organi. Tuttavia, sembra preferibile l'utilizzo di cellule staminali adulte rispetto a quello delle cellule staminali derivate da embrioni, perché quest'ultimo processo prevedrebbe la distruzione di embrioni. La prima questione etica riguarda la sottilissima linea di demarcazione tra clonazione terapeutica e quella riproduttiva; si pensa che una volta ammessa la clonazione terapeutica, sarebbe molto difficile riuscire a bloccare pratiche diverse che risulterebbero eticamente inaccettabili.

Diverse sono, quindi, le questioni etiche che l'avvento

delle biotecnologie ha scatenato. Di conseguenza le iniziative legislative dei diversi Paesi sono in continua evoluzione.

6. Le prospettive future: la terapia genica

Per terapia genica si intende l'inserzione di materiale genetico (DNA) all'interno delle cellule al fine di poter curare delle patologie. Questa procedura di inserzione è nota come transfezione. La sua concezione si è sviluppata a seguito del grande progresso delle metodiche di biologia molecolare sviluppatesi dagli anni '80. Tali tecniche hanno consentito il clonaggio ed il sequenziamento di vari geni, comportando la precisa identificazione di molte alterazioni geniche in diverse patologie e la capacità, grazie alle tecniche del DNA ricombinante, di modificare microrganismi (come batteri o funghi) per poter far loro esprimere delle molecole d'interesse. Nel caso delle malattie genetiche, in cui un gene è difettoso o assente, la terapia genica consiste essenzialmente nel trasferire la versione funzionante del gene nell'organismo del paziente, in modo da rimediare al difetto. In altre patologie si può invece voler uccidere in modo mirato le cellule patologiche. Solitamente questo approccio è molto diffuso nella terapia genica contro il cancro. Alcuni geni possono essere, infatti, trasferiti nelle cellule tumorali in modo da causare la morte delle cellule che li ricevono. Un'altra strategia ancora prevede il trasferimento di geni all'interno di cellule malate allo scopo di bloccare il meccanismo alterato che causa la malattia.

La terapia genica è inquadrabile in due gruppi: la terapia genica *ex vivo* e quella *in vivo*. Le procedure di terapia genica *in vivo* mirano a trasferire il DNA direttamente nelle cellule o nei tessuti del paziente. Nelle procedure *ex vivo* invece, il DNA viene dapprima trasferito in cellule isolate dall'organismo e cresciute in laboratorio. Le cellule così modificate possono essere reintrodotte nel paziente. Questa procedura indiretta, anche se più lunga, offre il vantaggio di una migliore efficienza di trasferimento e la possibilità di selezionare e amplificare le cellule modificate prima della reintroduzione.

La prima tappa verso la terapia genica è l'identificazione del gene responsabile di una malattia o coinvolto in un processo patologico. Questa prima tappa si chiama isolamento o clonaggio del gene. Nessuna malattia è candidata alla terapia genica fino a che non sia stato isolato il gene (o i geni) da trasferire. Sia nelle procedure *in vivo* che in quelle *ex vivo* lo scopo è quello di trasferire il gene all'interno delle cellule bersaglio e, una volta inserito, deve "resistere" per un tempo sufficien-

te. In questo tempo il gene "sano" deve essere funzionale e produrre sufficienti quantità di proteina, rimediando così al difetto genetico. In generale, il gene estraneo si deve esprimere in modo efficace nell'organismo ospite.

Il sistema più semplice sarebbe naturalmente quello di iniettare direttamente il DNA "nudo" nelle cellule o nei tessuti da curare. Nella pratica questo sistema risulta estremamente inefficace: il DNA nudo viene captato molto difficilmente dalle cellule. Inoltre questo processo richiede l'iniezione di ogni singola cellula o gruppo di cellule del paziente. Per questo quasi tutte le tecniche correnti per il trasferimento del materiale genetico implicano l'uso di vettori, in grado di trasportare il DNA all'interno delle cellule "bersaglio" dell'ospite, che possono essere virali o non virali. I vettori virali sono virus manipolati geneticamente per eliminare la loro pericolosità, pur mantenendo la capacità naturale di infettare le cellule dell'ospite e introdurre materiale genetico all'interno. I vettori virali possono essere di diverso tipo:

Retrovirus, che hanno la capacità di integrare il loro DNA all'interno dei cromosomi delle cellule bersaglio determinando l'inserimento stabile del gene nei cromosomi della cellula infettata e il suo trasferimento a tutte le cellule figlie. I retrovirus infettano solo cellule che stanno proliferando.

Lentivirus, come l'HIV, che permettono di trasferire materiale genetico anche in cellule che non proliferano, come le cellule "mature" (es. neuroni, cellule del fegato) o in cellule particolarmente refrattarie ai retrovirus (es. cellule staminali prelevate dal midollo osseo).

Virus adenoassociati, che integrano il loro DNA nei cromosomi della cellula ospite come i retrovirus, ma hanno, rispetto a questi, il vantaggio di essere per natura innocui; difficilmente trasportano geni di grandi dimensioni.

Adenovirus, che non si integrano nei cromosomi della cellula ospite, ma possono trasportare geni di grosse dimensioni. La loro espressione non dura nel tempo.

Virus dell'herpes simplex, che infettano soltanto alcuni tipi di cellule, in particolare i neuroni e sono quindi indicati per la terapia di patologie neurologiche.

Per quanto riguarda i vettori non virali, i liposomi sono essenzialmente gli unici vettori non virali correntemente utilizzati. Si tratta di sferette lipidiche all'interno delle quali viene impacchettato il DNA da trasferire. Rispetto ai virus, hanno il vantaggio di non presentare alcun rischio in termini di sicurezza, ma tendono ad avere un'efficienza minore e ad essere poco selettivi.

Altre metodiche non basate sull'uso dei virus come

trasportatori di geni per la terapia genica, sono oggetto di sperimentazione.

Anche la terapia genica presenta comprensibilmente importanti problematiche etiche che, insieme a quelle tecniche, dovranno essere risolte prima che tale tipo di approccio terapeutico possa realizzarsi concretamente.

Bibliografia

1. Watson JD, Crick FH. The structure of DNA. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1953; 18: 123-131.
2. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, et al. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986; 51 Pt 1: 263-273.
3. Crea R, Kraszewski A, Hirose T, Itakura K. Chemical synthesis of genes for human insulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1978; 75: 5765-5769.
4. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Containing papers of a Biological character* 1957; 147: 258-267.
5. Carta della Terra. *Principio 15*.
6. Neri D. In: Laterza (ed). *La bioetica in laboratorio, Cellule staminali, clonazione e salute umana*. Roma-Bari, 2001, pp 38-50.

Stefano Bruni

è medico-chirurgo, specialista in pediatria; ha conseguito il diploma di Esecutore PBLS (Paediatric Basic Life Support) presso l'Università di Genova ed Istruttore presso l'Università di Bologna, nonché di Esecutore PALS (Paediatric Advanced Life Support).

La sua attività assistenziale è rivolta soprattutto ai bambini con patologia pneumologica, genetica e metabolica, occupandosi in maniera preponderante della diagnosi, del *follow-up* e della terapia dei pazienti affetti da Malattia di Fabry, da malattia di Gaucher e da Mucopolisaccaridosi di tipo I. È attualmente Direttore Medico della Genzyme s.r.l., azienda operante nel campo delle biotecnologie.

UGO SABBATINI

Igiene

Università Politecnica delle Marche

La percezione del rischio Atteggiamenti e comportamenti in materia di sicurezza sul lavoro

Percepire un pericolo reale: *Identificare un pericolo è condizione indispensabile per riflettere sulle conseguenze per la propria sicurezza indotte da un comportamento. L'essere umano percepisce il pericolo soltanto se egli ritiene probabile che gli capiti qualcosa di veramente grave.*

Premessa

I tragici avvenimenti degli ultimi tempi (7 morti alla Tyssenkrupp Acciai di Torino a dicembre, 5 morti a Molfetta pochi giorni orsono), rinnovano nel vissuto sociale l'emergenza di intervenire a fondo sul problema Sicurezza sul Lavoro. Una lunghissima catena di morti, di infortuni, di invalidi e di malattie professionali è ormai sotto gli occhi di tutti, ma non si riesce a spezzarla e la cultura della sicurezza è ancora ben lungi dall'essere considerata una priorità nelle nostre complessità sociali.

Le "grandi voci" - dal Presidente della Repubblica al Pontefice, dal capo del Governo ai presidenti di Camera e Senato - si sono assunte il compito di denunciare tale emergenza, richiamando le Istituzioni e la società, affinché intervengano con urgenza per porre fine a questa sorta di "bollettino di guerra", con il suo triste elenco di drammi umani e sociali.

È in via di emanazione, in questi primi giorni di marzo, la prima parte del Testo Unico (il Titolo 1) in materia di salute e sicurezza sul lavoro. È un provvedimento che riordina e innova la normativa esistente in materia, creando efficaci strumenti di prevenzione e di tutela dei lavoratori.

Ci auguriamo che l'iter previsto proceda celermente, prima dello scioglimento delle Camere per la tornata elettorale, perché riteniamo di estrema importanza riuscire a consegnare al Paese un provvedimento che crea regole utili a costruire una diffusa cultura della sicurezza.

Introduzione

Proprio riferendosi alle cinque vittime della Truck Center di Molfetta, il Magistrato ha detto: "Io non parlerei di fatalità. Quantomeno c'è stata una scarsa attenzione o sottostima di ciò che poteva essere un pericolo... forse non erano conosciuti da chi li stava affrontando". (da La Repubblica - Cronaca - giovedì 6 marzo 2008).

Eppure, dicono sempre le cronache, il Datore di lavoro non era uno sprovveduto, conosceva il mestiere, lo esercitava già da tempo. Resta il fatto che c'è stata una catena di morti causata più dalla solidarietà (da un sostegno a voler aiutare il collega di lavoro), che non al fatto, all'accadimento, al motivo vero che ha causato le morti" E questo la dice lunga sul fronte di una conoscenza dei rischi sui luoghi di lavoro.

La sicurezza sul lavoro, considerando le condizioni tecniche di pericolo, può essere definita come quel complesso di azioni che l'azienda pone, sulla propria organizzazione, allo scopo di eliminare o ridurre i rischi di natura tecnica... ma in questo caso particolare si può parlare di comportamenti personali pericolosi e delle conseguenti azioni necessarie per evitarli.

Le convinzioni personali, il proprio bagaglio culturale e professionale, i principi ed i valori reputati validi, possono costituire, spesso, un ostacolo non indifferente al cambiamento.

Gli ostacoli alla percezione del rischio

Proviamo a fare alcuni esempi, in generale ed in particolare, di gruppo e singoli:

- *si rimuovono dalla coscienza i pericoli.* Si tende spesso a rimuovere o a minimizzare i pericoli in agguato. Questo capita soprattutto quando non si conoscono o si ritengono non attuabili le possibili misure di protezione. Questa tendenza a minimizzare «semplifica» la vita quotidiana, perché sarebbe un fattore stressante considerare continuamente tutti i pericoli con cui ci si trova a convivere quotidianamente;
- *la pressione del gruppo.* Alcune ricerche sulla dinamica di gruppo hanno dimostrato che il singolo tende a conformare il proprio giudizio a quello del gruppo. La consapevolezza di questo atteggiamento può portare il singolo a valutare criticamente l'opinione del gruppo come per es. «...non può succedere nulla» e di fidarsi di più della propria percezione;
- *il pericolo non è conosciuto.* Mancano, cioè, le specifiche conoscenze in materia;
- *la capacità percettiva è alterata.* L'alterazione degli organi sensoriali, come daltonismo o ipoacusia, alterazioni da sostanze inebrianti e da medicinali; ma anche la stanchezza o la monotonia possono limitare la percezione dei pericoli;
- *gli infortuni (si dice) sono eventi rari.* La salute e l'incolumità sono quindi vissuti in genere come un fatto scontato;
- *si valutano i rischi in modo sbagliato.* L'essere umano tende a sottovalutare i rischi correlati ad attività note o

molto usuali (per es. lavori di pulizia o l'uso di attrezzi semplici);

- *si ritiene che il danno possibile sia lieve*. Le cadute in piano o inciampare sui gradini delle scale sono esempi classici di infortuni di cui si sottovalutano le possibili conseguenze;

- *si sopravvalutano le proprie capacità o doti*. Spesso si è convinti di poter afferrare un oggetto, qualora dovesse cadere; ma in effetti si ignorano le forze fisiche in gioco. E quindi vi sono numerosi infortuni dovuti al fatto che le persone sopravvalutano le proprie capacità.

Ed ancora, altri ostacoli ci sono *quando si crede di essere impotenti contro il pericolo...*

...perché non si sa come contrastarlo

...perché manca un addestramento adeguato

...perché non vi sono opportuni dispositivi di protezione

...perché non si ha la forza di imporre la propria volontà

...perché manca il tempo materiale

Da ultimo, altri ostacoli riferibili ad *esperienze fuorvianti*:

... *perché un comportamento scorretto a volte presenta vantaggi*. Invece di andare a prendere una scala si usa la sedia per cambiare la lampadina. Si risparmia tempo e si è risolta la situazione in un attimo. Il vantaggio – illusorio – è perciò duplice;

... *perché il fatto che non sia successo un incidente viene giudicato positivamente*. Il fatto che non sia successo nulla è di solito attribuito subito alla propria abilità. Spesso si confonde la fortuna con l'abilità personale. Se ne deduce: comportarsi contrariamente ai canoni di sicurezza è utile!

... *perché non si sperimenta immediatamente l'utilità di un comportamento sicuro*. Infatti non è successo nulla; ... *perché purtroppo i comportamenti sicuri sono spesso correlati a svantaggi*. Comportarsi nel rispetto della

sicurezza richiede spesso uno sforzo supplementare e altre limitazioni (per es. nella scelta degli abiti da lavoro).

Un "meccanismo mentale": Osservare, Valutare, Decidere

Anche inconsciamente, in moltissime situazioni, ci comportiamo proprio così: Osserviamo, Valutiamo e poi Decidiamo. Proviamo a ragionare sui pericoli, partendo proprio da questo "meccanismo mentale" – incomprensibile ed automatico – che c'è in ognuno di noi..

Ad esempio: siamo in automobile e davanti a noi si presenta un incrocio; in modo inconscio controlleremo, cioè *osserveremo*, dagli specchietti retrovisori, se chi ci segue ha capito che stiamo decelerando; adesso *valuteremo* la pressione da esercitare sul freno allo scopo di fermarci per tempo senza invadere la carreggiata al di là del segnale di stop; torneremo ad *osservare* a destra, a sinistra, di fronte a noi poiché intendiamo attraversare l'incrocio; *valuteremo* il momento più propizio e *decideremo* di alzare il piede della frizione ed accelerare per attraversare.

Ognuno di noi possiede tali filtri, ma in modo diverso uno dall'altro; si capisce allora perché diverse siano le percezioni (non a caso, ognuno di noi, è unico e irripetibile).

Sappiamo districarci bene nel traffico cittadino, perché possediamo tutti i filtri necessari a soggettivizzare quel tipo di contesto. Ma saremmo in estrema difficoltà se, durante un week end, ci trovassimo improvvisamente in mezzo ad un gregge di pecore. Non avrà problemi, invece, il pastore che ha i filtri necessari per districarsi facilmente in mezzo al gregge.

Ognuno di noi, quindi, elenca e valuta i rischi, nel suo personale ordine di importanza. Ciò è sicuramente dovuto al diverso piano di conoscenze possedute da ognuno e anche dalla diversità delle esperienze. Basta

scambiarsi un giro di opinioni tra colleghi di lavoro.

Infatti, un lavoratore che non conosce bene i rischi, ad esempio un neo assunto, correrà sicuramente un rischio molto maggiore rispetto ad un collega esperto.

Ma pensiamo anche alla cosiddetta "sovra-esperienza", vale a dire ad un processo di

Ricostruiamo il concetto con una immagine visiva

Di fronte ad una situazione oggettiva noi tutti la "viviamo" anche, cioè la soggettivizziamo attraverso il processo mostrato nella figura.

I filtri che ci consentono di "vivere" la realtà sono costituiti:

- dal nostro piano di conoscenze
- dalle nostre esperienze
- dalle nostre emozioni e dai nostri sentimenti
- dai nostri organi di senso quali la vista, l'udito, l'olfatto, il tatto, il gusto.

Oggetto



Filtri



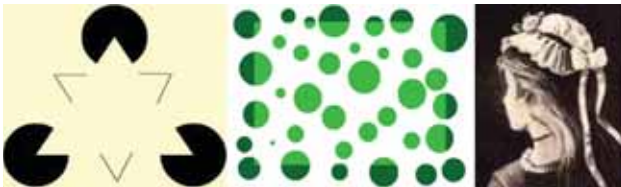
Soggettivizzazione

assuefazione ed abitudine: l'operaio, che si ritiene assai "esperto", può anche essere portato a sottovalutare il rischio, considerato l'alto numero di volte che lo ha affrontato. Con molta probabilità non incorrerà in incidenti gravi, però è possibile che incorra, con una certa frequenza, in "disavventure" con esiti lievi.

Dunque, possiamo osservare che l'inesperienza, da un lato, e l'assuefazione e/o l'abitudine dall'altro, proiettano i loro effetti, più o meno alla lunga, sulle persone. Il comportamento umano è condizionato da esperienze positive e negative. L'individuo vive i comportamenti che gli procurano esperienze gratificanti come un successo. Il cervello le memorizza e le richiama quando si ritrova in una situazione analoga. Col passare del tempo si trasformano in abitudini. Il contrario avviene, invece, se si vive un'esperienza negativa: tali situazioni e comportamenti vengono evitati in futuro.

Non basta Guardare, Osservare e Valutare...

Le figure sottostanti ci faranno pensare un po'.



I nostri occhi vedono chiaramente un triangolo che non esiste e non riescono a completare i segmenti mancanti, che ci permetterebbero di vedere il "vero" triangolo; così, analogamente, riusciamo a vedere anche quadrati che non ci sono.

Poi, ci sembra di vedere una bella giovane.. o, invece una brutta vecchia... dipende!

Che cosa significa tutto questo? Probabilmente significa che noi vediamo attraverso il cervello. Al nostro cervello non interessa, ad esempio, la prosecuzione di segmenti; è più interessato alla prosecuzione di angoli; ecco perché vediamo triangoli, quadrati, cerchi inesistenti. Dunque non ci si può fidare neanche dei nostri sensi? Non è proprio così, l'importante è non fidarsi solo dei nostri sensi.

Vediamo altri esempi, partendo dalla considerazione che nelle situazioni complesse, le valutazioni risentono di un altro grado di soggettività; nelle situazioni semplici invece le cose vanno diversamente.

A B C D - Siamo di fronte ad un codice alfabetico, molto facile da comprendere per ognuno di noi; riconosciamo ogni lettera ed anche il perché della

sequenza e saremmo facilmente in grado di continuare. Proviamo a complicare un po' la situazione con **ALBERO**

- Le lettere non sono più disposte in ordine alfabetico, comunque, anche in questo caso, non riscontriamo alcuna difficoltà.

Riproviamo: 1 2 3 4 - E' come prima, questa volta si tratta di numeri, ordinati secondo una logica numerica e riconoscibili uno ad uno.

1998 - Adesso non sono più in ordine, ma se ne capisce perfettamente il significato.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 - Basta osservare un attimo questa sequenza per essere immediatamente in grado di riscriverla.

5 10 2 9 8 4 6 7 3 1 0 - Sono gli stessi numeri di prima, però stavolta ci creano difficoltà per capire la logica di chi li ha ordinati così.

Provate a mettere in ordine alfabetico i numeri osservati sopra.

Cinque, Dieci, Due, Nove, Otto, Quattro, Sei, Sette, Tre, Uno, Zero.

Semplice, no! E' una logica alfabetica contrapposta ad una logica numerica.

Illusioni?..... NO! Decisioni

Crediamo di vedere e sentire tutto, basta prestare attenzione. Questa è una supposizione errata ampiamente diffusa. Non percepiamo tutto anche se vi dedichiamo la nostra attenzione. Si fa inevitabilmente e in modo inconsapevole una selezione. Le conoscenze e l'esperienza acquisite, gli interessi e le emozioni incidono sulla percezione della persona.

L'esperienza insegna. Riferita ai comportamenti sicuri, questa affermazione è solo in parte vera, poiché gli infortuni sono eventi piuttosto rari. In 99 casi su 100 ci si comporta contrariamente alle regole di sicurezza senza subire un infortunio. Il fatto che non accada l'incidente viene attribuito erroneamente alla propria abilità di gestire i pericoli. Questa esperienza porta all'illusione di poter controllare il pericolo e rafforza il comportamento scorretto.

L'essere umano tende a minimizzare la probabilità di essere colpito da un male (per es. fumatori – cancro al polmone) rispetto al rischio reale (probabilità che ha un fumatore medio di essere colpito da tumore). Quanto maggiore il pericolo potenziale, tanto maggiore questa illusione ottimistica.

In tutte le attività si è soliti dire che non si finisce mai di apprendere; tanto più, ciò vale nel nostro campo di interesse, la Sicurezza sul Lavoro.

Ma apprendere è un verbo che richiama da un lato la disponibilità e l'interesse, dall'altro lato l'accettazione

di cambiare continuamente, proprio in funzione delle acquisizioni di nozioni, esperienze e comportamenti. Non a caso, il D.Lgs. N° 626/94, agli artt. 21 e 22, introduce come elementi basilari, distinguendoli anche in modo netto e preciso, due altri argomenti importanti: *l'Informazione e la Formazione*

L'informazione serve a comunicare al destinatario notizie e/o dati, per metterlo a conoscenza di qualche fatto, per indirizzarlo secondo certe direttive o indicazioni. La formazione, invece, consiste nel favorire lo sviluppo psico-intellettuale del soggetto, che acquisisce nuove conoscenze e competenze, per far sì che si determini un cambiamento consapevole. Attraverso i libri, possiamo imparare tutto sul nuoto, mentre provando in piscina impariamo a nuotare. La differenza non è poca! Per un lavoratore, significa non adagiarsi sulla presun-

zione di aver capito tutto e di possedere l'esperienza necessaria per poter affrontare qualsiasi situazione gli si presenti; vuol dire essere disponibili a sapere, a fare ed a mettersi in discussione per saper fare.

In conclusione, la propria percezione del rischio deve essere rapportata ad una corretta prevenzione: ciò significa partecipazione attiva e completa e non certo una mera ed acritica osservanza delle regole e delle procedure.

E' necessario, quindi, impegnare le proprie conoscenze, esperienze e capacità, ma anche la curiosità, l'interesse; in una parola il coinvolgimento personale che permette, al di là del partecipare, di appartenere al problema.

Se ci pensiamo bene, è la differenza che passa tra un buon lavoratore ed un professionista.

Un buon lavoratore si ricorda di applicare *spesso* le regole di sicurezza.

Un professionista applica *sempre* le regole di sicurezza.



Un volume di 790 pagine, a cura di Luisa Maria Borgia, C.G. Edizioni Medico Scientifiche S.r.l., Torino 2008
€ 78.00

Nel breve volgere di un quindicennio la presenza dei Comitati etici per la sperimentazione dei farmaci ha virato quasi ovunque nella realtà sanitaria italiana, grazie soprattutto all'incalzare delle direttive europee, da sporadica presenza formale (comitati consultivi ospedalieri, commissioni tecniche disciplinate dalla Regione, come in Toscana) ad organica struttura funzionale e funzionante in ogni presidio clinico di ricovero e cura. A partire dal 2003 assistiamo a un "fervore normativo" che sta regolamentando tutti gli aspetti delle sperimentazioni e sta ridisegnando le caratteristiche dei CE locali, la cui proliferazione numerica ha costituito un elemento caratterizzante nel nostro paese. Vi era pertanto un'esigenza diffusa di tracciare un quadro della situazione italiana e internazionale e di effettuare una

approfondita e meditata analisi dei fondamentali aspetti e delle auspicabili prospettive del nuovo corso della sperimentazione clinica dei farmaci. Il *Manuale di Bioetica per la sperimentazione clinica e i Comitati Etici* vuol rispondere proprio a queste necessità, attribuendo al nuovo ordinamento la valenza non tanto di un moloch quanto di un inventario e di una guida che valorizzi orientamenti ma soprattutto metodi uniformi e compatibili a livello comunitario, nazionale e strutturale.

L'intento è quello di fornire risposte esaustive a tutti gli attori della sperimentazione (sperimentatori, sponsor, monitor, componenti dei CE, rappresentanti delle Istituzioni) uno strumento di facile consultazione e un supporto di lavoro, anche grazie alla presenza di modelli operativi.

Nella stesura di questo volume si è seguita la metodologia che contraddistingue la Bioetica: l'interdisciplinarietà come momento di raccordo e di arricchimento scientifico, affidando ciascun capitolo a un esperto nella materia.

La tendenza generale di una riqualificazione dei comitati etici locali è ormai ineludibile ai fini del miglioramento dei livelli qualitativi delle sperimentazioni. Uno studio scientificamente ed eticamente corretto necessita, per la sua realizzazione, di una struttura rigorosamente selezionata, il cui prestigio deriva dal valore riconosciuto degli sperimentatori e dei "mezzi" ivi disponibili, cui un autorevole e soprattutto indipendente comitato etico conferisca un valore aggiunto in termini di sicurezza, efficacia, ma anche (perché negarlo) di ritorno economico. Il CE altamente qualificato assolve alla funzione di diretto e puntiglioso controllo della sperimentazione nel suo svilupparsi (reclutamento), nel suo evolversi, nell'eventuale irrompere di effetti clinicamente indesiderati, di incompetenze emergenti, di inabilità strutturali.

Questo "ruolo" di osservatorio pensante, efficace, autorevole, capace di comunicare con gli altri centri, con le strutture regionali, ove esistenti, e con l'osservatorio ministeriale, di opporsi a eventuali presunzioni o temerarietà dello sperimentatore, di interagire con gli eventuali ispettori ministeriali, è d'altronde di ben più alto rilievo e pregnanza etica di quanto non lo sia il mero compito di preventiva valutazione sulla qualità etico-scientifica della ricerca che non è tutta e soltanto nei presupposti e nelle "premesse" (e cioè nei protocolli). Ma la sperimentazione comprende anche una fase pre-clinica, e il Manuale ha il merito di considerare anche gli aspetti irrinunciabili della ricerca farmacologica sugli animali, quale viatico alla ricerca sull'uomo, nel quadro di una filosofia della sperimentazione che va in qualche

modo recuperata anche nel suo contrappunto etico.

Tra le tematiche affrontate dai diversi capitoli, alcune spiccano per la loro novità: il ruolo degli infermieri nei CE; il ruolo dei pazienti nella stesura e nella conduzione di uno studio clinico; il ruolo dei Medici di Medicina Generale nella sperimentazione clinica; il ruolo delle CRO come soggetti di raccordo tra lo sponsor, i CE e le Istituzioni; gli studi sui dispositivi medici; l'organizzazione e la conduzione della segreteria tecnico-scientifica di un CE.

L'attenzione all'indagine dei comitati etici sui protocolli di ricerca che coinvolgano i minori, i disabili, gli anziani, raccomandata dalle più chiare regole di buona pratica clinica è qui più che evidente nel fermo richiamo a elaborati documenti internazionali, primo tra tutti il Protocollo aggiuntivo alla Convenzione di Oviedo, dedicato alla ricerca biomedica.

La buona pratica clinica viene così assunta come parametro di una qualità etica più pregnante che deve finalmente costituirsi oggetto di studio e di possibile correzione del protocollo in itinere (e la materia può essere ben corretta anche dai comitati etici non coordinatori) e cioè nella operatività quotidiana dei comitati etici dei piccoli come dei grandi centri che hanno pari dignità nella valutazione "etica" dei protocolli e della loro attuazione.

Le regole per la conduzione di una sperimentazione clinica non devono mai superare il significato etico-clinico della cura anche nei confronti del singolo paziente e tanto meno aggirarlo, e questo volume offre un incoraggiamento autorevole ai comitati che *devono* considerare l'impianto sperimentale nella problematicità, nella necessità, nella flessibilità scientifiche, ma anche nella qualità etica con una severissima ponderazione dei benefici rapportati ai rischi (anche minimi) e con una visione competente e seria di tutta la gamma delle preesistenti e sperimentate offerte terapeutiche che consentono di essere certi *"se valga realmente la pena"*. L'abuso, in breve, di controlli *versus placebo* invece che *versus una cura già nota*, l'irresponsabile ricorso a lunghi periodi di *wash-out* in pazienti, ad esempio, ipertesi, l'insufficiente informazione che il singolo paziente potrebbe finire nel drappello dei "non trattati", sono tutti motivi di riflessione per i comitati etici sensibili alla responsabilità e volenterosi di servire a qualcosa.

L'opera comprende, inoltre, un preciso inventario sulle responsabilità legali oltre che deontologiche e morali dei comitati etici, sulle loro garanzie assicurative, sulla loro dignità operativa, amministrativa ed economica, e richiama ad una più convinta consapevolezza culturale dei suoi componenti, sulla essenzialità di una presenza e di una

funzione per nulla affatto burocratica, ma tendente ad un progressivo raccordo tra le esigenze del progresso clinico-scientifico e le doverosità imposte dal rispetto e dalla tutela dei valori e dei diritti della persona.

Declina, di conseguenza, l'idea stessa di un comitato etico che si polarizzi ed esaurisca il suo potenziale in una funzione, forse la più complessa ed urgente (ma non la più eticamente penetrante): quella cioè di agenzia di validazione e di controllo della sperimentazione di nuovi farmaci. L'invito è che i CE estendano la loro attività al più vasto ambito di applicazione e di promozione della cultura bioetica in ambito clinico e assistenziale in genere, attuando l'auspicio fondante di quell'armonia di rapporti, di quella condivisione di impegni morali, di quella valorizzazione della persona sofferente, di quella esaltazione della responsabilità nelle decisioni cliniche che furono alla base degli statuti formativi dei primi comitati di bioetica e che costituiscono la ragione stessa della bioetica.

Luisa Maria Borgia

Lucia Servadio Bedarida: una donna medico del Novecento fra Italia, Marocco e Stati Uniti



Un giorno con Lucia. Olivia Fincato - Renato D'Agostin. Zeropuntozero, 2007.

Donne e professioni è un binomio che suscita grande interesse nell'attuale panorama storiografico italiano. Fra le professioniste, un posto di rilievo viene occupato dalle "medichesse", gli studi sulle quali incontrano, tuttavia, notevoli difficoltà nel mettere a fuoco i tratti biografici. Alla rete tesa dagli storici tendono a sfuggire non sol-

tanto personaggi periferici e di scarso impatto, ma anche figure la cui notevole importanza si rivela nella fertile produzione scientifica, negli incarichi assunti in

seno alle università, agli istituti di ricerca o agli ospedali, nonché nei ruoli di primo piano rivestiti nelle associazioni di categoria e di genere. Il ricercatore si trova spesso costretto ad affastellare informazioni spurie e perciò inadeguate per ricostruire profili sufficientemente completi.

Nessun saggio storico si è intrattenuto, finora, su Lucia Servadio Bedarida. Chi scrive ne ha sentito parlare, per la prima volta, quattro anni orsono, in occasione di una sua visita ad Ancona, dove nacque nel 1900. Ebraica, di famiglia benestante, dopo la maturità classica Lucia Servadio si trasferì con i genitori a Roma, qui laureandosi ventiduenne - la donna medico più giovane del paese - e specializzandosi in radiologia. Nel 1923 sposò un collega, il torinese Nino V. Bedarida, con il quale ebbe tre figlie. Lavorò presso l'Ospedale di Torino, quindi in quello di Vasto, prima di abbandonare l'Italia



Luisa Servadio Bedarida.

a causa delle leggi razziali: sua madre e sua nonna furono invece deportate e morirono ad Auschwitz. Nel 1940, insieme con il resto della famiglia, Lucia raggiunse Tangeri e nella "città internazionale" aprì un ambulatorio, particolarmente prezioso per le donne musulmane, che rifiutavano di farsi visitare dagli uomini e che la soprannominano affettuosamente "Mama Rida". A partire dal secondo dopoguerra, ricoprì numerose cariche, anche internazionali (collaborò, fra l'altro, con l'Onu), continuando a esercitare la professione fino al 1981, quando si ritirò a Cornwall on Hudson, poco distante da New York, ricongiungendosi con le figlie, a suo tempo mandate a studiare negli Stati Uniti.

Lucia Bedarida è morta, ultracentenaria, nel 2006. Pochi mesi prima, due giovani italiani, la giornalista Olivia Fincato e il fotografo Renato D'Agostin, le avevano fatto visita nella sua casa americana. Da quell'incontro-intervista è nato un volume (*Un giorno con Lucia,*

Zeropuntozero, 2007), dove parole e immagini collaborano a tessere il filo dei ricordi di una donna straordinaria. Tanto il testo, quanto le fotografie che lo affiancano (ma, guardando meglio, è forse il primo ad accompagnare le seconde), dipingono un quadro emozionale dove, alla sintassi sovente algida della storia, si preferisce il linguaggio caldo della letteratura.

Nel porre all'attenzione anche dell'Italia una figura già nota e pluripremiata negli Stati Uniti, l'apprezzabile libro di Fincato e D'Agostin mostra come l'itinerario esistenziale di Lucia Bedarida si predisponga a indagini ancor più approfondite su alcuni fra i temi maggiormente avvertiti dalla storiografia di settore. In particolare, sarebbe utile valutare il peso esercitato dalla famiglia di provenienza nella scelta degli studi e del lavoro; del pari, varrebbe la pena investigare sulle reazioni dei colleghi

uomini al suo ingresso e alla sua presenza nella comunità professionale; inoltre, sarebbe auspicabile riflettere sulle soluzioni adottate per far convivere i ruoli di moglie, madre e medico. Occorrerebbe soprattutto penetrare l'argomento dell'esilio, forzato dal fascismo e dalle sue leggi antiebraiche, e interpretarlo in chiave comparativa, ponendolo dunque a confronto con casi analoghi, il più conosciuto dei quali è certamente quello di Rita Levi Montalcini.

Non c'è dubbio che la recente scomparsa di Lucia Bedarida e, con essa, della sua memoria rende arduo entrare nel merito di tali questioni meglio di quanto abbiano fatto Fincato e D'Agostin. È tuttavia vero che lo storico conserva nella propria "cassetta degli attrezzi" una ricca varietà di strumenti, in grado di consentirgli la ricostruzione di fatti e di percorsi di vita anche in assenza di testimonianze dirette.

Roberto Giulianelli

Data	Tipologia didattica	Titolo	Docenti	Sede e ora
1-3-8-10-15-17-22-24-29/4	Corso Monografico	Il metabolismo basale e la fisiologia della funzione nutritiva	Dott.ssa M. Fabri	Polo didattico di Macerata h. 12.30-13.30
1-8 Aprile	Corso Monografico	La tutela penale nella sicurezza del lavoro	Dott. G. Zampini	Polo didattico di Fermo h. 14.30-18.00
1-8-15-22-29/4	Corso Monografico	Laparoscopia diagnostica	Prof. M. Guerrieri	Aula S h. 14.30
1-8-15-22-29/4	Corso Monografico	Apparecchiature di diagnostica per immagini	Prof. A. Giovagnoni	Aula A h. 14.30
1-8-15-22-29/4	Corso Monografico	Analisi di rischio industriale (CPQRA): un caso di studio	Dott.ssa F. Belchioni	Aula C h. 14.30
1-8-15-22-29/4	Corso Monografico	Malattie infettive	Dott. O. Cirioni	Aula D h. 14.30
1-8-15-22-29/4	Corso Monografico	Radioprotezione	Prof. E. De Nigris	Aula A h. 16.30
1-8-15-22-2/4	Corso Monografico	Rischio da esposizione al rumore negli ambienti di lavoro	Relatore da definire	Aula C h. 16.30
1-8-15-22-29/4	Corso Monografico	Elettrocardiografia clinica: metodologia, interpretazione e significato prognostico	Prof. P. Dessi Fulgheri Prof.ssa F. Carle	Aula S h. 16.30
2 Aprile	Corso Monografico	La responsabilità professionale infermieristica nella somministrazione dei farmaci	Sig.ra S. Stefani	Polo didattico di Macerata h. 15.00-18.00
2-9 Aprile	Corso Monografico	Aspetti etici, deontologici e giuridici della professione	Prof. A. Tagliabracci	Polo didattico di Pesaro h. 14.30-16.30
2-9 Aprile	Corso Monografico	I virus neurotropi	Dott.ssa P. Pauri	Aula G. Morgagni c/o anatomia patologica h. 9.00-12.00
2-9 Aprile	Corso Monografico	La risposta immunitaria contro i tumori ed i trapianti	Prof.ssa F. Fazioli	Polo didattico di Fermo h. 14.30-17.30
2-16 Aprile	Forum	Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle infermiere volontarie della Croce Rossa Italiana		Aula F h. 16.30-19.00
2-9-16 Aprile	Corso Monografico	Terapie fisiche del III millennio	Ftp. M. Pennacchioni	Aula Ex Ft h. 14.30-16.30
2-9-16 Aprile	Corso Monografico	I sistemi di controllo motorio	Dott. L. Bragina	Aula Ex Ft h. 14.30-16.30
2-9-16-23-30/4	Corso Monografico	Malattie infiammatorie croniche intestinali	Prof.ssa C. Marmorale Dott. W. Siquini	Aula C h. 16.30
2-9-16-23-30/4	Corso Monografico	Anatomia dell'organo endocrino adiposo	Prof. S. Cinti	Aula S h. 16.30
2-9-16-23-30/4	Corso Monografico	Il trapianto di cellule staminali e la terapia cellulare	Prof. P. Leoni	Aula A h. 16.30
2-9-16-23-30/4	Forum	Metodologia clinica	Prof. P. Dessi Fulgheri	Aula S h. 14.30
2-9-16-23-30/4	Corso Monografico	I rivelatori nelle attività di fisica sanitaria: dosimetria in radioterapia, rivelatori a termoluminescenza, rivelatori a stato solido nella registrazione dell'immagine digitale radiologica	Dott.ssa. M. Giacometti, Dott.ssa S. Maggi	Aula B h. 14.30
2-9-16-23-30/4	Corso Monografico	Diagnostica per immagini integrata nello studio dell'apparato osteo-articolare	Dott. G. Valeri	Aula B h. 16.30
2-9-16-23-30/4	Corso Monografico	Progressi in radiologia interventistica	Dott. E. Antico	Aula da definire h. 8.30-10.30
2-9-16-23-30/4	Corso Monografico	Le metodologie di intervento nel lavoro con i gruppi	Dott. S. Polimanti	Aula E h. 14.30
2-9-16-23-30/4	Corso Monografico	Gli aspetti giuridici delle professioni sanitarie	Prof. A. Tagliabracci	Aula D h. 14.30
2-9-16-23-30/4	Corso Monografico	La deontologia professionale e la legislazione di privacy	Dott.ssa L. Trucchia	Aula E h. 16.30
3 Aprile	Corso Monografico	Il rischio da movimentazione manuale dei pazienti	Dott.ssa M. Amati	Polo didattico di Pesaro h. 14.30-18.30
3 Aprile	Corso Monografico	Anatomia, fisiologia e patologia delle ghiandole salivari	Prof. L. Lo. Muzio	Clinica odontostomatol. Aula 1 h. 14.30-17.00
3-10-17-24/4	Corso Monografico	Il primo approccio con situazioni a rischio: i servizi a bassa soglia	Dott.ssa L. Volante	Aula E h. 14.30
3-10-17-24/4	Corso Monografico	Neoplasie della tiroide	Prof.ssa A. Fazioli	Aula S h. 14.30
3-10-17-24/4	Corso Monografico	Emergenze ORL ed odontostomatol. di interesse medico	Dott. M. Piemontese Dott. M. Re	Aula A h. 14.30
3-10-17-24/4	Corso Monografico	Infezioni correlate alle pratiche assistenziali: cateterismo vescicale, venipuntura, medicazione della ferita chirurgica	Dott.ssa A. Cucchi Dott.ssa C. Borgognoni	Aula D h. 16.30
3-10-17-24/4	Corso Monografico	Malattie degli annessi oculari	Dott. G. Frongia	Aula A h. 16.30
3-10-17-24/4	Corso Monografico	Lo studio fenotipico delle cellule mononucleate. Linee guida all'impiego clinico, alla lettura ed all'interpretazione nelle diverse condizioni morbose	Prof.ssa M. Montroni	Aula S h. 16.30
4-11-18/4	Corso Monografico	La contraccezione	Prof. A. Turi	Aula D h. 16.30
7 Aprile	Corso Monografico	L'intervento psicoeducativo rivolto all'utente con disabilità psichica	Dott.ssa A. Gardini	Polo didattico di Jesi h. 14.30-16.30



Data	Tipologia didattica	Titolo	Docenti	Sede e ora
7-14-21-28/4		Immigrazione e tossicodipendenza:	Prof. E. Pattarin	Aula E h. 14.30
7-14-21-28/4		una realtà sociale in evoluzione		
7-14-21-2/4		Il gruppo di pari: l'adolescente	Dott. G. Giuli	Aula E h. 16.30
7-14-21-28/4		come strumento di prevenzione		
7-14-21-28/4	Corso Monografico	Rianimazione cardio-polmonare	Prof.ssa E. Adrario	Aula S h. 16.30
7-14-21-28/4	Corso Monografico	Valutazione multidimensionale dell'anziano	Prof.ssa E. Espinosa	Aula B h. 16.30
7-21-28 Aprile	Corso Monografico	Aspetti di biologia e biometria per lo studio del diabete	Prof. G. Principato, Prof.ssa F. Saccucci	Aula S h. 14.30
7-21-28 Aprile	Corso Monografico	Biologia e sviluppo della placenta umana	Prof. M. Castellucci	Aula D h. 16.30
8-15 Aprile	Corso Monografico	Paediatric basic life support (PBLs)	Dott. A. Paolini	Polo didattico di Pesaro h. 13.30-18.30
9-16 Aprile	Corso Monografico	Basi teoriche e pratiche dell' ECG	Dott. M. Melone	Polo didattico di Pesaro h. 14.00-19.00
9-16-23 Aprile	Corso Monografico	La lettura dei bisogni e i livelli essenziali di assistenza	Dott.ssa M. T. Nespeca	Polo didattico Ascoli Piceno h. 14.00-17.30
9-16-23-30/4	Corso Monografico	Sindromi malformative con coinvolgimento odontostomatologico maxillo-facciale ed otorinolaringoiatrico	Dott. M. Piemontese, Dott. M. Re	Clinica odontostomatol. Aula 1 h. 14.30-17.00
9-23-30 Aprile	Corso Monografico	Il care in neonatologia	Dott. P. F. Perri	Polo didattico di Macerata h. 15.00-18.00
14-21 Aprile	Corso Monografico	Prove d'efficacia per il nursing degli accessi vascolari	Dott. G. Angeloni, Dott. A. Santarelli	Polo didattico di Fermo h. 14.30-17.30
15 Aprile	Corso Monografico	La tutela penale nella sicurezza del lavoro	Dott. G. Zampini	Polo didattico di Fermo h. 14.30-17.30
16-23 Aprile	Corso Monografico	Fattori prognostici del carcinoma orale	Prof. R. Montironi, Dott. C. Rubini	Aula G. Morgagni c/o anatomia patologica h. 14.00-16.00
16-23 Aprile	Corso Monografico	Oncologia molecolare nella diagnosi clinica	Dott.ssa R. Berardi	Aula G. Morgagni c/o anatomia patologica h. 10.00-13.00
16-30 Aprile	Corso Monografico	La risposta immunitaria contro i tumori ed i trapianti	Prof.ssa F. Fazioli	Polo didattico di Fermo h. 14.30-16.30
16-23-30 Aprile	Corso Monografico	Aspetti eziopatogenetici delle malattie autoimmuni organo specifiche e sistemiche	Dott.ssa M. R. Rippo	Polo didattico di Macerata h. 14.30-17.30
22-29 Aprile	Corso Monografico	Gestione clinica della malattia infiammatoria cronica intestinale	Prof. A. Benedetti, Prof. Di Savio	Polo didattico di Pesaro h. 14.30-17.30
23-30 Aprile	Corso Monografico	Bilancio strumentale e trattamento dei disturbi dell'equilibrio	Dott. G. La Galla	Aula Ex Ft h. 14.30-16.30
23-30 Aprile	Corso Monografico	Obiettivi e strategie della gestione dell' adulto con tumore del S.N.C	Prof.ssa M. G. Ceravolo	Aula Ex Ft h. 16.30-18.30
23-30 Aprile	Corso Monografico	Modalità di acquisizione e di interpretazione del segnale elettrocardiografico	Dott. V. M. Parato	Polo didattico Ascoli Piceno h. 14.00-17.30
23-30 Aprile	Corso Monografico	La qualità dell' assistenza infermieristica	Dott.ssa P. Colasanti	Polo didattico di Pesaro h. 14.30-17.30
28 Aprile	Corso Monografico	Prove d'efficacia per il nursing degli accessi vascolari	Dott. G. Angeloni, Dott. A. Santarelli	Polo didattico di Fermo h. 11.30-13.30
29 Aprile	Corso Monografico	Prove d'efficacia per il nursing degli accessi vascolari	Dott. G. Angeloni, Dott. A. Santarelli	Polo didattico di Fermo h. 17.00-19.00
30 Aprile	Corso Monografico	Fattori prognostici del carcinoma orale	Prof. R. Montironi, Dott. C. Rubini	Aula G. Morgagni c/o anatomia patologica h. 14.00-16.00

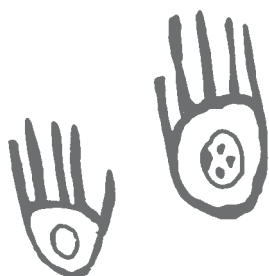




AGENDA DELLO SPECIALIZZANDO

APRILE

Data	Ora	Sede	Argomento	Docenti	Scuole
2-apr	15.00-16.30	Facoltà di Medicina Aula L	Terapia farmacologica dell'ipertensione	Dott.ssa G. Giacchetti	CC
3-apr	8.30	Istituto di Radiologia Biblioteca	Casistica clinica - Neuroradiologia	Proff. M. Scarpelli, L. Provinciali, U. Salvolini, M. Scerrati, F. Rychlicki, Dott. G. Polonara	A-O-P-R-T-U-CC-DD-EE
7-apr	15.00-16.00	Facoltà di Medicina Aula F	Induratio Penis Plastica	Dott. M. Polito, Dott. G. D'Anzeo	V-CC
9-apr	15.00-16.30	Facoltà di Medicina Aula L	Diabete Mellito in gravidanza	Dott.ssa G. Garrapa	CC
10-apr	8.30	Istituto di Radiologia - Biblioteca	Casistica clinica - Neuroradiologia	Proff. M. Scarpelli, L. Provinciali, U. Salvolini, M. Scerrati, F. Rychlicki, Dott. G. Polonara	A-O-P-R-T-U-CC-DD-EE
14-apr	15.00-16.00	Facoltà di Medicina Aula F	La disfunzione erettile	Dott. M. Polito, Dott. G. D'Anzeo	V-CC
16-apr	15.00-16.30	Facoltà di Medicina Aula L	Terapia farmacologica della sindrome di Cushing	Prof. M. Boscaro	CC
17-apr	8.30	Istituto di Radiologia - Biblioteca	Casistica clinica - Neuroradiologia	Proff. M. Scarpelli, L. Provinciali, U. Salvolini, M. Scerrati, F. Rychlicki, Dott. G. Polonara	A-O-P-R-T-U-CC-DD-EE
18-apr	14.00	Aula did. di Gastroenterologia Facoltà di Medicina e Chirurgia III° piano	Seminari multidisciplinari Le nuove prospettive della gastroenterologia - Tumori epiteliali pancreatici: non solo adenocarcinoma	Prof. Pederzoli, Università di Verona	H
21-apr	15.00-16.00	Facoltà di Medicina Aula F	L'infertilità maschile	Dott. M. Polito, Dott. G. D'Anzeo	V-CC
23-apr	15.00-16.30	Facoltà di Medicina Aula L	Terapia insulinica	Dott.ssa E. Faloia	CC
24-apr	8.30	Istituto di Radiologia - Biblioteca	Casistica clinica - Neuroradiologia	Proff. M. Scarpelli, L. Provinciali, U. Salvolini, M. Scerrati, F. Rychlicki, Dott. G. Polonara	A-O-P-R-T-U-CC-DD-EE
28-apr	15.00-16.00	Facoltà di Medicina Aula F	Analisi costo efficacia nella valutazione dei trattamenti sanitari	Prof. G. Muzzonigro, Dott. G. Milanese	V-I-CC-D-R



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-Winklhofer,
H. Biedermann
"Le livre de signes et des symboles."
Parigi, 1992)

LETTERE DALLA FACOLTÀ
Bollettino della Facoltà
di Medicina e Chirurgia
dell'Università Politecnica
delle Marche
Anno XI - n° 4
Aprile 2008
Registrazione del Tribunale
di Ancona n.17/1998
Poste Italiane SpA - Spedizione in
Abbonamento Postale 70% DCB
Ancona

Progetto Grafico Lirici Greci
Stampa Errebi Grafiche Ripesi

Direttore Editoriale
Tullio Manzoni

Comitato Editoriale
Francesco Alò, Fiorenzo Conti, Giuseppe
Farinelli, Stefania Fortuna, Loreta Gambini,
Giovanni Muzzonigro, Ugo Salvolini

Redazione
Antonella Ciarmatori, Francesca Gavetti,
Maria Laura Fiorini, Giovanna Rossolini
Segretaria di redazione: Daniela Pianosi
Via Tronto 10 - 60020 Torrette di Ancona
Telefono 0712206046 - Fax 0712206049

Direttore Responsabile
Giovanni Danieli