



# LETTERE DALLA FACOLTÀ

S O M M A R I O

## LETTERA DEL PRESIDE

Con grande soddisfazione pubblichiamo in questo numero uno scritto di Paola Binetti relativo alla sua ultima opera, *La vita è uguale per tutti*. Più che ad una presentazione ci si trova di fronte ad un documento che, partendo dall'esame degli eventi che possono caratterizzare la fine della vita, richiama ed esalta i valori etici che devono permeare ogni atto medico e, in senso più ampio, sanitario. Quali che siano le credenze e le certezze individuali di fronte a questi temi, scritto e libro forniscono ai lettori motivi di riflessione e consapevolezza di problemi esistenti, problemi che i nostri Studenti incontreranno nella loro futura attività professionale, nonché un forte stimolo a vivere, competentemente ed umanamente il rapporto del medico con la persona malata. Una lettura quindi dai forti connotati educativi.

Sempre in questo fascicolo, molto spazio è stato riservato, sottraendolo alle tradizionali rubriche, alle tesi di laurea dei nostri Studenti, tesi che hanno ricevuto la dignità di stampa. La scelta ha le sue ragioni, evidenziare il livello di ricerca raggiunto nei nostri laboratori, riconoscere ai neo-Laureati il lavoro compiuto e stimolare i giovani a perseguire il cammino della ricerca, che resta il volano essenziale di ogni progresso sia scientifico sia assistenziale.

Con il mese di giugno termina l'attività didattica frontale dell'anno, è tempo di esami, ma è anche tempo di valutazione. Non c'è miglioramento se non si evidenziano le criticità, e non si conoscono le criticità se non ascoltando direttamente la voce degli Studenti. Partendo da queste premesse è da anni che, puntualmente alla fine di ogni semestre, raccogliamo, aula per aula, corso per corso, l'opinione di tutti gli Studenti della Facoltà. I pareri espressi, la valutazione che gli stessi danno della qualità didattica sono raccolti in un questionario, elaborati e posti a disposizione di tutti i Docenti in un apposito Dossier.

Ormai da undici anni, il termine delle lezioni coincide con il Convegno annuale della Facoltà, destinato alla Storia della Medicina nelle Marche. Il Convegno rappresenta il punto di arrivo, di presentazione di ricerche condotte durante l'anno da parte dei nostri Docenti con la collaborazione di alcuni Studiosi dell'Associazione culturale marchigiana, *Le Cento Città*. Nelle edizioni precedenti ci siamo occupati, anno dopo anno, di Uomini e luoghi nella cultura nelle Marche, Biblioteche marchigiane di tradizione, Antiche Facoltà mediche marchigiane, *Le Confraternite* quali prima forma di assistenza sociale, *I Manicomî*; quest'anno ci siamo interessati di Fonti e acque termali nelle Marche, la storia termale di questa regione, dall'antichità ad oggi; è una ricostruzione storica, geografica, sanitaria; è un ulteriore documento che la Facoltà consegna per la miglior conoscenza e valorizzazione del territorio che la ospita.

È terminato in settimana il ciclo di Conferenze interfacoltà che ha visto la collaborazione di Medicina con, nell'ordine di tempo, Agraria, Scienze, Ingegneria, Economia. Ci si era posti, con queste conferenze, l'obiettivo largamente raggiunto di mettere insieme gli Studenti di più Facoltà, per dare loro una visione ampia dei problemi che certamente incontreranno nella professione che verrà, soprattutto in quei territori di confine dove la convergenza di più competenze è necessaria; le conferenze hanno raggiunto anche l'obiettivo di mettere insieme, nella preparazione e nella realizzazione, Docenti di più Facoltà che hanno avuto con ciò l'occasione di confrontare i propri risultati e di prevedere forme di collaborazione. È stato un esperimento perfettamente riuscito che si potrà riproporre, puntando a migliorarne ulteriormente la qualità, il prossimo anno.

Tullio Manzoni  
Presidente della Facoltà

<b>EDITORIALE</b>	<b>2</b>
<b>Ruolo dell'HDL nell'aterosclerosi di Enrico Bertoli, Gianna Ferretti</b>	
<b>VITA DELLA FACOLTÀ</b>	<b>9</b>
<b>Attività didattiche elettive - Nei Poli periferici - Forum di Scienze Umane - Conferenze Interfacoltà - Convegno annuale della Facoltà a cura di Giovanni Danieli</b>	
<b>LE DELIBERE DEL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE a cura di Ugo Salvolini</b>	<b>14</b>
<b>APPUNTI DAL SENATO ACCADEMICO</b>	<b>15</b>
<b>RIFLESSIONI ANTROPOLOGICHE</b>	<b>16</b>
<b>Appunti di viaggio. Il peso delle parole di Marco Grilli</b>	
<b>FORUM MULTIPROFESSIONALI DI SCIENZE UMANE</b>	<b>18</b>
<b>I processi di organizzazione del significato personale. Quarta parte. Le organizzazioni outward di tipo "contestualizzato" di Bernardo Nardi, Emidio Arimatea, Marzia Di Nicolò, Sabrina Laurenzi</b>	
<b>ALBUM</b>	<b>23</b>
<b>Libri "sui denti" nella Biblioteca Comunale di Fermo di Stefania Fortuna, Maria Chiara Leonori</b>	
<b>LIBRI</b>	<b>26</b>
<b>La vita è uguale per tutti di Paola Binetti</b>	
<b>DIGNITÀ DI STAMPA</b>	<b>29</b>
<b>Chemioterapia di induzione con idarubicina e citosina arabinoside ad alte dosi associate ad amifostina nella leucemia acuta mieloblastica dell'anziano di Benedetta Costantini, Antonella Poloni, Pietro Leoni</b>	
<b>Profilo citochinico nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide in trattamento con Etanercept di Andrea Balloni, Michele M. Luchetti, Armando Gabrielli</b>	
<b>Clonaggio di anticorpi monoclonali anti-recettore del PDGF da linfociti di pazienti affetti da sclerodermia di Valentina Ramazzotti, Gianluca Moroncini, Armando Gabrielli</b>	
<b>Incidenza del diabete mellito di tipo I nella Regione Marche. Valutazione della SDO come singola fonte dati di Chiara Giorgetti, Valentino Cherubini, Flavia Carle, Orazio Gabrielli</b>	
<b>POETI IN FACOLTÀ</b>	<b>48</b>
<b>Laura Volante</b>	

## Ruolo delle HDL nell'aterosclerosi

### Introduzione

Quando intorno alla metà degli anni '50, fu formulata l'ipotesi lipidica per spiegare i meccanismi molecolari alla base dell'aterosclerosi, si iniziò a considerare il livello di colesterolo plasmatico come un marker biochimico e un fattore di rischio nell'insorgenza dell'aterosclerosi e di patologie cronic-degenerative<sup>1</sup>. Negli anni successivi l'ipotesi lipidica è stata affiancata all'ipotesi ossidativa<sup>2</sup> e a quella infiammatoria<sup>3</sup>. Tali ipotesi hanno confermato che le lipoproteine plasmatiche (lipoproteine a densità molto bassa, VLDL; lipoproteine a bassa densità, LDL e lipoproteine ad alta densità, HDL) che svolgono un ruolo importante nel trasporto di lipidi tra gli organi di sintesi (principalmente fegato e intestino) e i tessuti periferici, possono avere un ruolo nella insorgenza dell'aterosclerosi. Le lipoproteine plasmatiche più studiate per i loro numerosi ruoli fisiopatologici, sono le lipoproteine a bassa densità (LDL) e ad alta densità (HDL). Alterazioni dei loro livelli e della loro composizione lipidica e apoproteica sono stati osservati in pazienti affetti da patologie dismetaboliche.

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato una significativa associazione negativa tra livelli di HDL con l'insorgere dell'aterosclerosi e malattie cardiovascolari<sup>4,5</sup>. Il ruolo protettivo esercitato dalle HDL contro l'aterosclerosi è stato attribuito inizialmente al trasporto inverso di colesterolo<sup>6</sup>; tuttavia questa classe lipoproteica esercita numerosi altri ruoli fisiopatologici<sup>7</sup> che sono oggetto di studi da parte del nostro gruppo di ricerca volto a investigare la relazione struttura-funzione delle lipoproteine plasmatiche. A tale scopo nel corso degli ultimi anni sono state caratterizzate le proprietà strutturali e funzionali delle HDL isolate da

**ENRICO BERTOLI, GIANNA FERRETTI**

Biochimica, Biologia e Genetica  
Università Politecnica delle Marche

soggetti normolipemici e da pazienti affetti da patologie dismetaboliche<sup>8-10</sup>. Inoltre sono stati messi a punto diversi modelli sperimentali come le HDL glicate, HDL-ossidate, HDL-omocisteinilate<sup>11-14</sup>. Tali modelli sono utili nella comprensione delle alterazioni strutturali e funzionali a cui vanno incontro le HDL in pazienti affetti da errori congeniti o acquisiti del metabolismo e da patologie dismetaboliche associate a danno ossidativo.

### Relazione tra struttura, funzione ed eterogeneità delle HDL

Le HDL sono una classe lipoproteica eterogenea. Nell'ambito dell'intervallo di densità 1,063-1,21g/ml, esse risultano composte di alcune sottoclassi, differenti per densità e taglia molecolare. Mediante ultracentrifugazione sono state isolate tre sottoclassi di HDL: le HDL<sub>2b</sub>, le HDL<sub>2a</sub> e HDL<sub>3</sub>. In base alla composizione apoproteica, le HDL vengono suddivise in una sottoclasse principale che contiene solo Apo A-I (LpA-I), mentre la parte restante contiene entrambe le apoproteine (LpA-I: A-II)<sup>15</sup>. Sia le LpA-I che LpA-I:A-II contengono anche altre apoproteine come Apo D, E, J e Apo A-IV che svolgono ruoli strutturali e funzionali.

### Trasporto inverso del colesterolo

Il ruolo principale delle HDL è il trasporto di colesterolo plasmatico in direzione opposta al colesterolo veicolato dalle LDL. Il ruolo nel trasporto inverso del colesterolo è un processo cruciale nell'omeostasi lipidica nelle cellule dei tessuti periferici (Fig. 1)<sup>5,6</sup>.

I meccanismi molecolari coinvolti nell'efflusso di colesterolo dalle membrane cellulari e le interazioni tra HDL e membrane cellulari non sono completamente delucidati. Le HDL sembrano avere due funzioni: determinare la fuoriuscita del colesterolo dalle

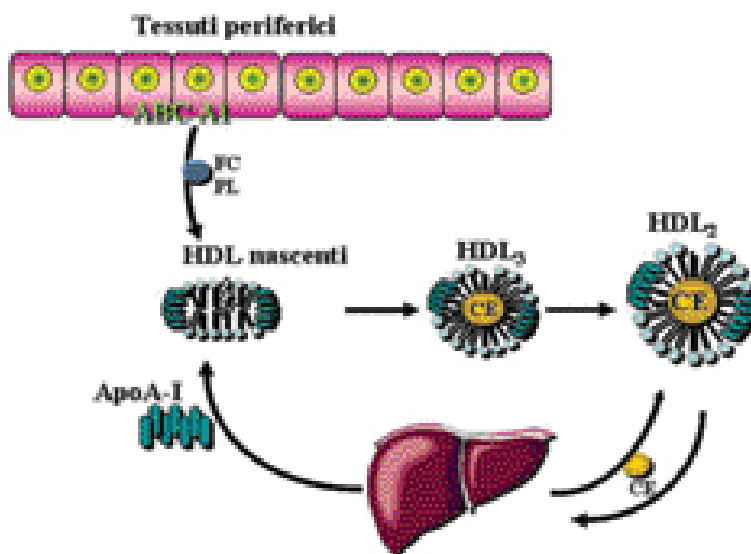


Fig. 1 - HDL e trasporto inverso del colesterolo. ABC1, ATP-binding cassette transporter 1; FC, colesterolo libero; PL, fosfolipidi; CE, colesterolo esterificato.



membrane plasmatiche al mezzo extracellulare e consentire l'esterificazione del colesterolo da parte dell'enzima lecitina-colesterolo - acil-transferasi (LCAT). Lo studio dei meccanismi molecolari con cui le HDL svolgono questo ruolo ha dimostrato il coinvolgimento dell'ApoA-1, la principale apoproteina associata alla superficie delle HDL. Le molecole di ApoA-I oltre ad avere un ruolo strutturale nelle HDL, svolgono ruoli funzionali come l'uptake selettivo del colesterolo esterificato negli epatociti<sup>16,17</sup>.

### Ruolo antiossidante e anti-infiammatorio

Numerosi studi hanno evidenziato che il ruolo protettivo delle HDL contro l'aterosclerosi, è da attribuire alla loro capacità di proteggere le lipoproteine a bassa densità (LDL) dalla perossidazione lipidica considerata una modificazione aterogena<sup>2</sup>. Le modificazioni ossidative delle LDL hanno infatti un ruolo cruciale nell'aterogenesi<sup>2,18</sup>. Come schematizzato nella figura 2, l'ossidazione delle LDL in vivo provoca alterazioni strutturali e funzionali delle LDL che non vengono riconosciute dai recettori cellulari e questo contribuisce all'accumulo di colesterolo e alla formazione della placca aterosclerotica<sup>2</sup>. L'interazione tra LDL-OX con i corrispondenti recettori scavenger e la conseguente generazione di messaggeri intracellulari, tra cui radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, prodotti di perossidazione lipidica nella cellula (4-idrossi-nonenale 4-HNE; malondialdeide, MDA), sono la base biochimica dell'azione patologica delle LDL-OX che attivano nelle cellule (endotelio, macrofagi, cellule muscolari lisce) alcuni fattori di trascrizione (es. NF-κB) e inducono l'espressione di geni che codificano per molecole adesive, citochine e fattori di crescita. Questi fattori danno l'avvio alla risposta infiammatoria<sup>3</sup>. L'adesione e

l'infiltrazione dei macrofagi nella parete dei vasi contribuisce al processo aterosclerotico. Le LDL-OX favoriscono inoltre l'infiltrazione dei monociti nello spazio subendoteliale stimolando la secrezione da parte dell'endotelio di citochine e proteine chemiotattiche (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), inducono l'espressione di molecole di adesione dei monociti da parte dell'endotelio (ICAM-1 e VCAM-1). Le LDL-OX promuovono la proliferazione dei macrofagi e la loro differenziazione<sup>19</sup> (Fig. 2).

Alla superficie delle HDL sono associate delle proteine che legano metalli di transizione come la ceruloplasmina e la transferrina<sup>20</sup>. Da questa osservazione è stato ipotizzato che l'effetto antiossidante da esse esercitato sia correlabile ad un effetto chelante di metalli come ferro e rame, che catalizzano reazioni di perossidazione lipidica. Altri studi hanno evidenziato che l'effetto inibitore della perossidazione lipidica è dovuto a degli enzimi associati alla superficie delle HDL: la PAF-idrolasi e la paraoxonasi (PON1)<sup>21</sup>. La PON1 è oggetto di numerosi studi che hanno dimostrato i suoi effetti fisiopatologici. Watson et al.<sup>22</sup> per primi hanno dimostrato che la PON e la PAF-idrolasi sono in grado di idrolizzare i fosfolipidi perossidati associati alle LDL ossidate (Fig. 3). Quindi i due enzimi inibiscono la generazione di molecole biologicamente attive e citotossiche che si generano in conseguenza della perossidazione lipidica<sup>22</sup>.

La PON1 è un enzima calcio-dipendente e presenta una distribuzione eterogenea nelle HDL. L'enzima si trova associato in prevalenza in una sottoclasse delle HDL in cui sono localizzate l'Apo A-I e l'Apo J (clusterin)<sup>23</sup>. Tale sottoclasse a livello delle HDL riveste pertanto un ruolo importante nella protezione dall'insulto ossidativo delle LDL e delle membrane cellulari dall'insulto ossidativo. Studi condotti sull'enzima purificato

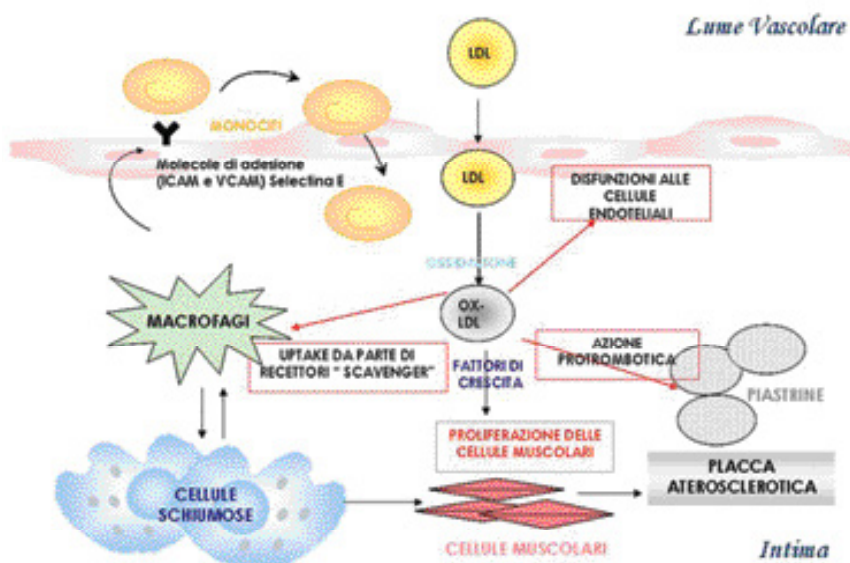


Fig. 2 - Ruolo dell'ossidazione delle LDL nella formazione della placca aterosclerotica.

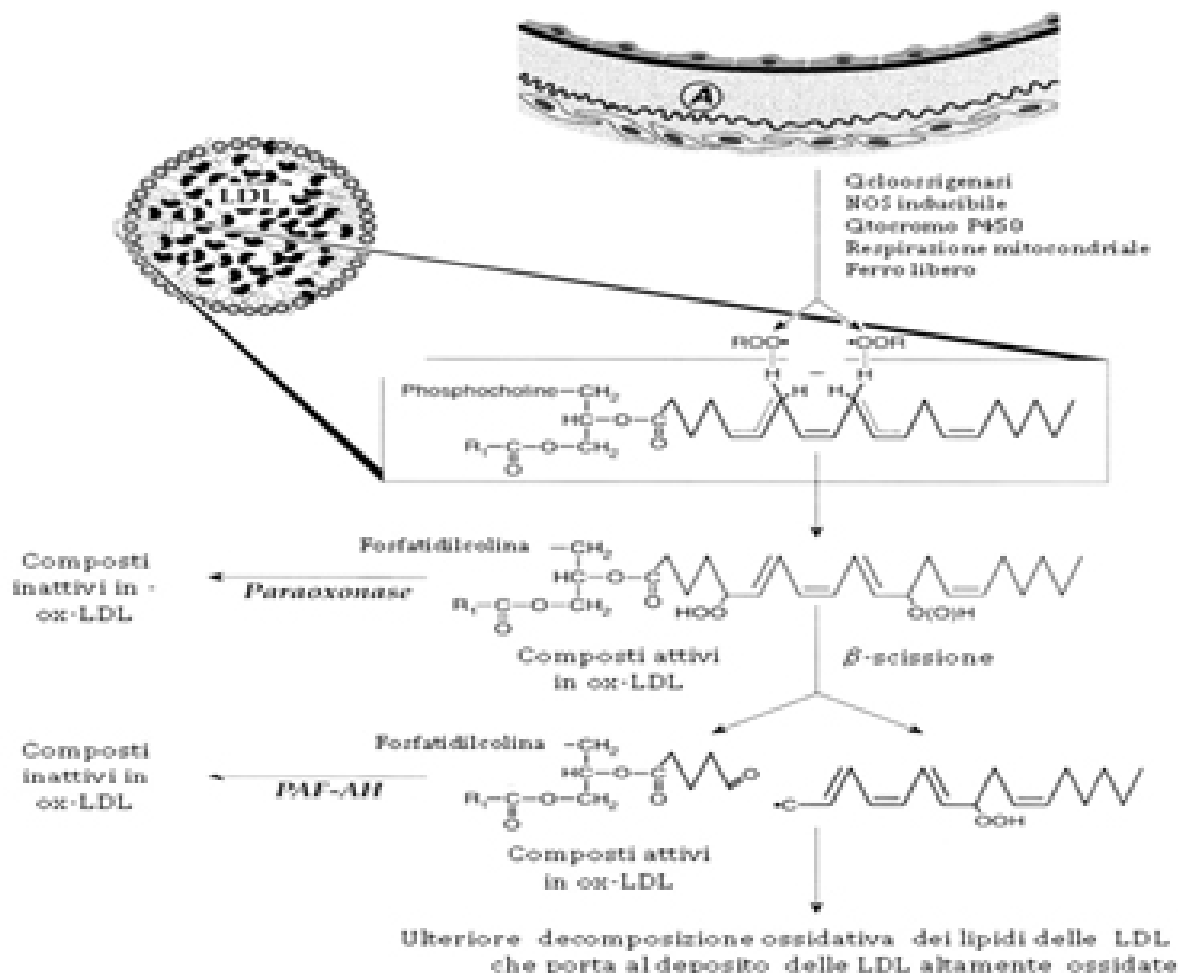


Fig. 3 - Meccanismo d'azione dell'enzima paraoxonasi e della PAF-AH (Platelet-activating factor acetylhydrolase) nella idrolisi di fosfolipidi perossidati associati alle LDL ossidate (ox-LDL) (Watson et al.<sup>22</sup>).

hanno evidenziato che la sua attività è modulata dai lipidi e dall'ApoA1<sup>23</sup>.

Nel nostro laboratorio è stata messa a punto la metodica per valutare l'attività dell'enzima paraoxonasi<sup>8-14</sup>. I nostri studi hanno evidenziato che l'attività della PON è significativamente diminuita nel plasma e nelle HDL di pazienti affetti da patologie associate a danno ossidativo (diabete, obesità, insufficienza renale)<sup>8-10</sup>. Le modificazioni dell'attività enzimatica della PON sono associate ad un aumento significativo dei livelli di markers biochimici per il danno ossidativo (TBARS, dieni coniugati, idroperossidi lipidici). Inoltre abbiamo osservato che l'attività enzimatica della PON è correlata negativamente con i livelli di idroperossidi associati ai fosfolipidi (Fig. 4) o

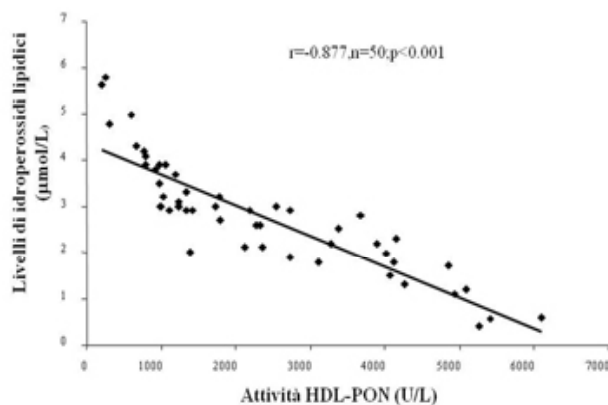


Fig. 4 - Correlazione tra livelli di idroperossidi associati alle HDL e attività dell'enzima paraoxonasi (HDL-PON).

agli esteri del colesterolo localizzati nelle HDL. Questo significa che le HDL che presentano una elevata quantità di prodotti di perossidazione ad esse associati, hanno una minore attività enzimatica e confermano che l'enzima svolge un ruolo nel sistema di difesa antiossidante. L'effetto protettivo esercitato dalle HDL contro il danno ossidativo è stato inoltre dimostrato in modelli animali in cui è stata modificata l'espressione della PON1<sup>24</sup>.

I nostri studi più recenti hanno evidenziato che le HDL esercitano un ruolo protettivo contro il danno ossidativo anche nei confronti delle membrane cellulari<sup>8,25</sup>. Infatti l'incubazione delle HDL con membrane eritrocitarie ossidate in vitro, provoca una significativa diminuzione dei livelli di idroperossidi lipidici ad esse associati. Le HDL con una maggiore attività della PON1 proteggono più efficientemente le membrane cellulari dalla perossidazione lipidica<sup>8</sup>.

I meccanismi molecolari coinvolti nell'effetto protettivo dell'HDL-PON contro la perossidazione lipidica nelle membrane biologiche non è completamente delucidato. Studi recenti hanno evidenziato che la PON1 potrebbe essere coinvolta nelle interazioni tra HDL e membrane cellulari e nell'efflusso di colesterolo dai macrofagi<sup>26,27</sup>. Un legame specifico tra PON1 e macrofagi è stato dimostrato e si è ipotizzato che l'enzima possa rappresentare un futuro target per farmaci cardioprotettivi<sup>27</sup>. In relazione alla capacità delle HDL di esercitare un ruolo antiossidante, si avanza l'ipotesi che le HDL oltre a essere coinvolte nel trasporto inverso di colesterolo, partecipino al trasporto di idroperossidi dalle membrane plasmatiche ossidate dei tessuti periferici verso il fegato dove verrebbero metabolicamente detossificati come illustrato nella Fig. 5<sup>25</sup>.

Negli ultimi anni, è stato proposto che le HDL possano proteggere, almeno in parte, dallo sviluppo dell'aterosclerosi anche inibendo i fenomeni infiammatori che accom-

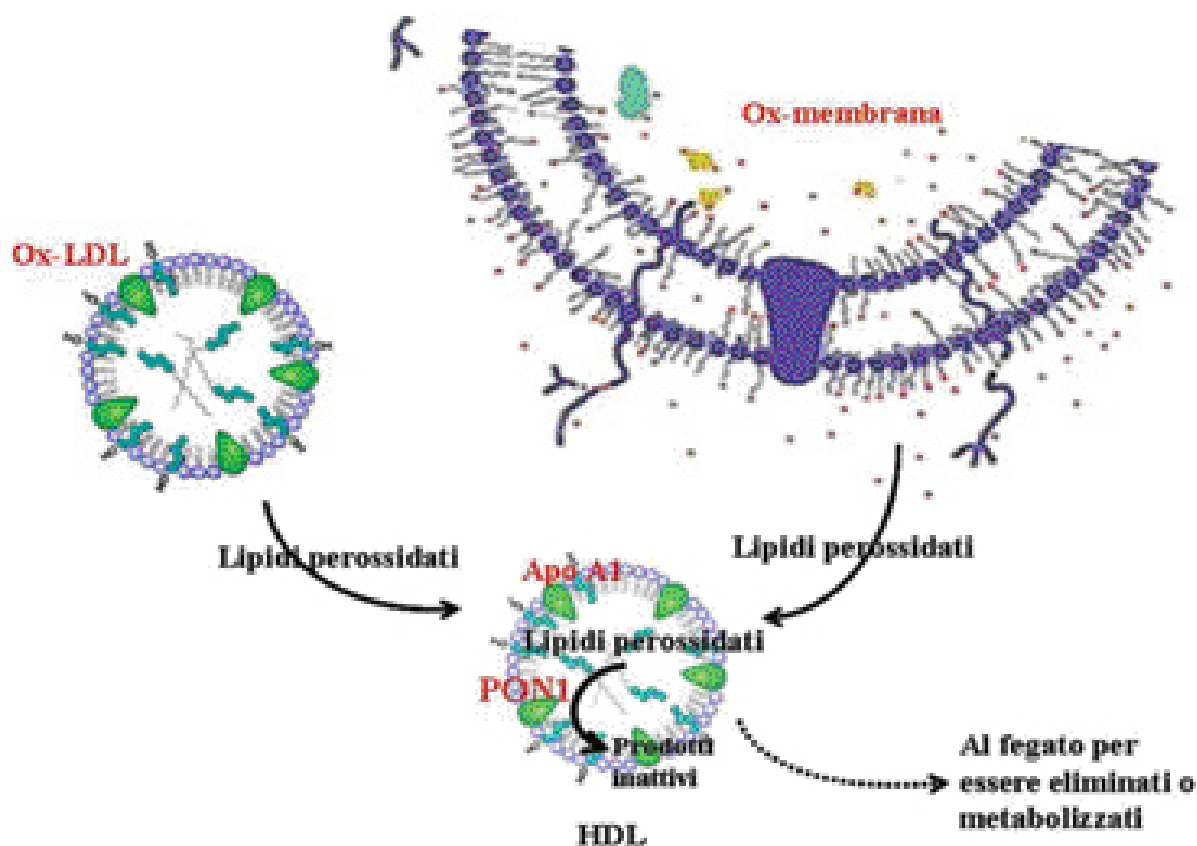


Fig. 5 - Ruolo antiossidante esercitato dalle HDL e dalla paraoxonasi (PON1) contro la perossidazione lipidica delle membrane cellulari (Ferretti G et al.<sup>25</sup>).

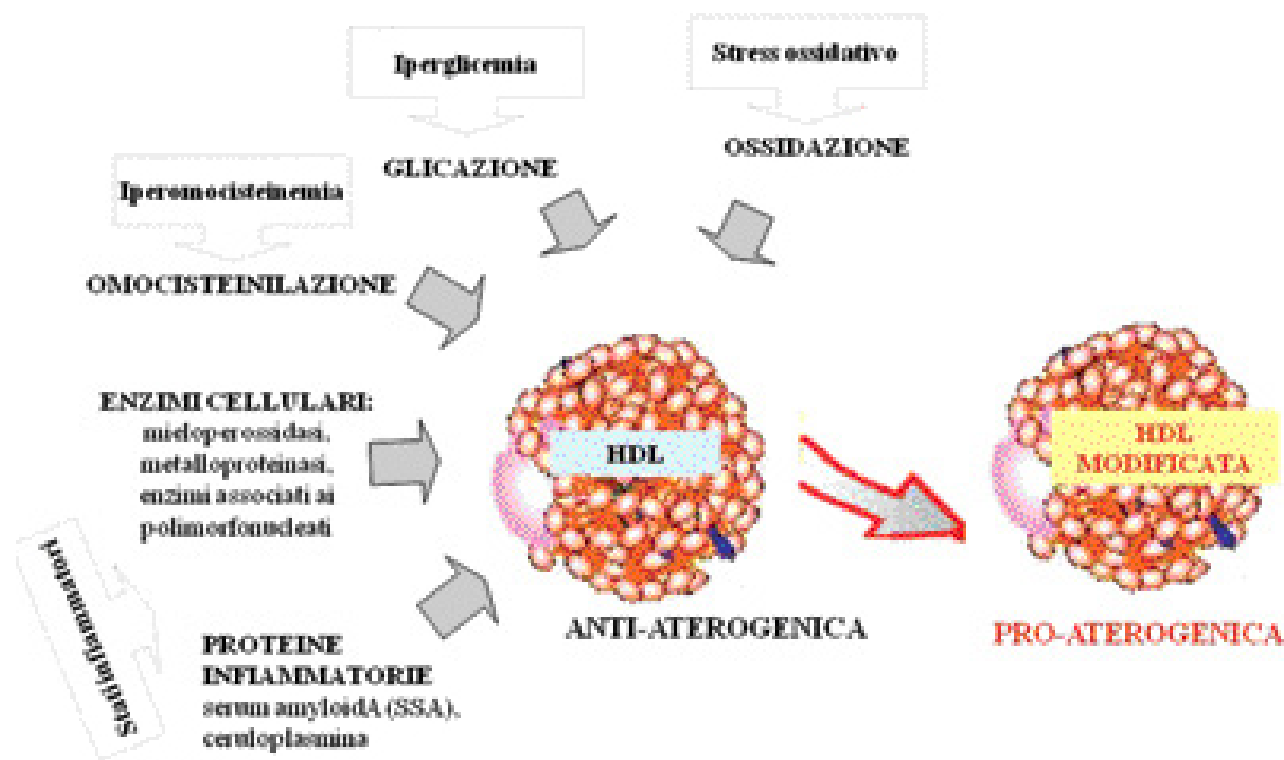


Fig. 6 - Modificazioni composizionale e funzionali delle HDL.

pagnano l'accumulo parietale di colesterolo, esercitando effetti antitrombotici e comportandosi come strutture che inibiscono la migrazione dei monociti e l'espressione di molecole (VACM-1, ICAM-1, Selectina E) che inducono l'adesione di monociti sulle cellule endoteliali<sup>28,29</sup>. Inoltre le HDL esercitano ruoli modulatori dell'attività delle piastrine e modulano l'apoptosi cellulare e l'espressione genica<sup>14</sup>.

**Alterazioni strutturali delle HDL:** da particelle antiaterogene a pro-aterogene

Durante la loro vita in circolo, le HDL possono andare incontro a modificazioni composizionali che si riflettono in alterazioni funzionali, come riassunto nella figura 6.

#### HDL glicate

In pazienti diabetici si sono osservati elevati livelli di HDL e apoproteine glicate<sup>30</sup>. La glicazione non enzimatica avviene in vivo in condizioni di iperglicemia, la reazione tra glucosio e gruppi amminici delle proteine provoca alterazioni strutturali e funzionali delle proteine coinvolte. Le HDL che hanno subito la glicazione non enzimatica si ossidano molto

più rapidamente rispetto alle HDL normali con alterazioni strutturali e funzionali<sup>11,14</sup>. L'efflusso di colesterolo dalle membrane cellulari è ridotto in presenza di HDL glicate<sup>14</sup>. Inoltre abbiamo dimostrato una significativa diminuzione della attività della paraoxonasi nelle HDL glicate in vitro<sup>11</sup>.

#### HDL ossidate

Rispetto alle LDL, le lipoproteine ad alta densità (HDL) sono meno sensibili alla perossidazione lipidica poiché hanno un minore contenuto in lipidi<sup>31</sup> e alla loro superficie sono localizzati gli enzimi antiossidanti paraoxonasi e PAF-idrolasi. Studi in vitro hanno evidenziato che le HDL possono essere perossidate da specie radicaliche dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RONS) generate da cellule come macrofagi, cellule muscolari lisce e endoteliali oppure da ioni di metalli come rame o ferro<sup>32</sup>. Come schematizzato nella figura 6, radicali liberi e diversi enzimi cellulari (mieloperoxidasi, lipoperossidasi) secreti da globuli bianchi e da altre cellule possono provocare un danno ossidativo delle HDL<sup>33,34</sup>. L'ossidazione delle HDL, provocata in vitro in diverse condizioni sperimentali, causa modificazioni



strutturali e composizionali. L'Apo AI, che è la principale apoproteina delle HDL, nelle HDL ossidate (HDL-OX) tende a formare dimeri, trimeri o eterodimeri con l'Apo AII<sup>14</sup>. L'ossidazione causa inoltre un aumento degli indici di perossidazione lipidica (dieni coniugati, idroperossidi lipidici) e alterazioni delle loro caratteristiche fisico-chimiche in particolare della fluidità e della polarità come dimostrato in nostri studi precedenti<sup>35</sup>. Le modificazioni composizionali e strutturali della frazione apoproteica e lipidica delle HDL, si riflettono in alterazioni delle funzioni da esse svolte<sup>14</sup>. In particolare, le HDL ossidate mostrano una minore capacità di agire come accettori di colesterolo dalle cellule periferiche e quindi di effettuare il "trasporto inverso del colesterolo"<sup>36</sup>. Inoltre, la loro capacità di inibire la perossidazione lipidica risulta notevolmente ridotta poiché l'attività degli enzimi antiossidanti (PON e PAF-AH) è diminuita in presenza di radicali liberi e specie pro-ossidanti. Le HDL ossidate non sono più in grado di svolgere efficacemente le proprie funzioni protettive nei confronti del danno ossidativo e pertanto è stato suggerito che l'ossidazione rappresenti una modifica aterogena anche per le HDL<sup>14</sup>.

#### HDL omocisteinilate

Studi più recenti hanno dimostrato che l'enzima paraoxonasi si comporta come una tiolasi ed è in grado di idrolizzare l'omocisteina-tiolattone, un metabolita dell'omocisteina responsabile dell'omocisteinilazione delle proteine<sup>37,38</sup>. L'omocisteinilazione avviene in vivo, in particolare in pazienti con elevati livelli di omocisteina (Fig. 6). Numerosi studi hanno dimostrato alterazioni strutturali e funzionali delle proteine omocisteinilate<sup>38-40</sup>. Nel nostro laboratorio abbiamo recentemente dimostrato che le HDL sono sensibili alla omocisteinilazione provocata in vitro mediante incubazione con omocisteina tiolattone<sup>12</sup>. La sensibilità delle HDL alla omocisteinilazione è correlata all'attività della PON. I nostri risultati confermano un legame tra la HDL-PON, la tiolasi e l'omocisteinilazione, le HDL con una minore attività della paraoxonasi presentano una maggiore sensibilità alla omocisteinilazione<sup>12</sup>.

#### HDL e "fase acuta", le AP-HDL

In contrasto con la capacità delle HDL native di inibire le modificazioni delle LDL e l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali delle colture cellulari della parete arteriosa, le HDL presenti nel plasma durante la "fase acuta" (AP-HDL) subirebbero un'alterazione della loro

funzione antiossidante. Tale alterazione è correlata alle modificazioni della loro composizione proteica. Infatti è dimostrato che alla superficie delle AP-HDL è localizzata la proteina amiloide sierica A (SSA) che è ritenuta responsabile dello spiazzamento dell'ApoAI<sup>41</sup>. L'apoAI come detto in precedenza, svolge un ruolo regolatore nel trasporto inverso del colesterolo e inoltre modula l'attività della paraoxonasi. Questi ruoli possono spiegare la minore attività degli enzimi PAF acetilidrolasi e paraoxonasi nelle AP-HDL rispetto alle HDL normali. Ne deriva quindi che le AP-HDL incubate con colture cellulari, mostrano un comportamento pro-ossidante: la loro aggiunta ad HDL native riduce la capacità di inibire le modificazioni ossidative delle LDL, mentre l'incubazione con LDL amplifica la sintesi di MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) e l'adesione endoteliale dei monociti. Risultano quindi compromessi sia il trasporto inverso del colesterolo che l'attività antiossidante delle HDL. Inoltre le AP-HDL mostrano alterate interazioni con diversi tipi di cellule, aumentano la produzione di proteina chemiotattica per i monociti (MCP-1), di lipoperossidi e la migrazione dei monociti<sup>41-44</sup>.

#### Conclusioni

Le numerose evidenze sperimentali sintetizzate, confermano che le HDL esercitano ruoli protettivi contro l'insorgenza di patologie cronico-degenerative. I diversi meccanismi molecolari coinvolti riguardano: regolazione dell'efflusso di colesterolo, effetto antiossidante e inibizione dell'accumulo di lipidi perossidati sulle LDL e membrane cellulari, modulazione di numerose funzioni cellulari e detossificazione dell'omocisteina-tiolattone, coinvolta nella omocisteinilazione delle proteine e lipoproteine plasmatiche.

Tuttavia fattori congeniti o acquisiti che influenzano il metabolismo lipoproteico possono provocare alterazioni della composizione lipidica e apoproteica delle HDL. Tali modificazioni si riflettono in alterazioni delle principali funzioni svolte con trasformazione delle HDL da strutture anti-aterogene e anti-infiammatorie a particelle pro-aterogene e infiammatorie.

La comprensione dei meccanismi molecolari coinvolti nelle alterazioni che subiscono le HDL nei pazienti a rischio per le patologie cardiovascolari rappresenta un obiettivo importante nello studio delle lipoproteine plasmatiche e delle loro funzioni allo scopo di studiare nuovi approcci terapeutici e nutrizionali finalizzati a modulare i livelli plasmatici delle HDL e dell'attività degli



enzimi che svolgono un ruolo antiossidante e antiinfiammatorio.

#### Bibliografia

- 1) Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer public health. *J Mount Sinai Hosp, New York* 1953, 20 (2): 118-39.
- 2) Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation and Its Pathobiological Significance. *JBC*. 1997;272:20963-20966.
- 3) Ross R. Atherosclerosis -An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
- 4) Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-7.
- 5) Schaefer E, Lamon-Fava S, Ordovas J. Factors associated to low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994; 35: 871-82.
- 6) Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999; 144: 285-303.
- 7) Negre-Salvayre A, Dousset N, Ferretti G, Bacchetti T, Curatola G, Salvayre R. Antioxidant and cytoprotective properties of high-density lipoproteins in vascular cells. *Free Radic Biol Med*. 2006;41(7):1031-40.
- 8) Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, Rabini RA, Curatola G. Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients. *Clin Endocrinol Metab*, 2004,89: 2957-2962
- 9) Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Luzzi A, Balzola F, Bichiega V. Paraoxonase activity in high density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females, *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 1728-1733
- 10) Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Pallotta G Lipid peroxidation in hemodialysis patients: Effect of vitamin C supplementation. *Clin Biochem*. 2008;41(6):381-6
- 11) Ferretti G, Bacchetti T, Marchionni C, Caldarelli L, Curatola G. Effect of glycation of high density lipoproteins on their physicochemical properties and on paraoxonase activity. *Acta Diabetologica* 2001;38:163-169
- 12) Ferretti G, Bacchetti T, Marchionni C, Marotti E, Curatola G, Effect of Homocysteinylaton on human high density lipoproteins: a correlation with paraoxonase Metabolism, 2003; 52:146-151
- 13) Ferretti G, Bacchetti T, Marchionni C, Dousset N Effect of non-enzymatic glycation on aluminium-induced lipid peroxidation of human high density lipoproteins (HDL). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14: 358-365
- 14) Ferretti G, Bacchetti T, Salvayre AN, Salvayre R, Dousset N, Curatola G. Structural modifications of HDL and functional consequences. *Atherosclerosis*, 2006;184:1-7
- 15) Cheung MC and Alberts JJ.Characterization of lipoprotein particles isolated by immunoaffinity chromatography: particles containing A-I and A-II and particles containing A-I but no A-II. *J Biol Chem* 1984;259: 12201- 12209.
- 16) Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995; 36: 211-28.
- 17) Phillips MC, Gilotte KL, Haynes MP, Johnson WJ, Lund-Katz S, Rothblat GH. Mechanisms of high density lipoprotein-mediated efflux of cholesterol from cell plasma membranes. *Atherosclerosis* 1998; 137 (Suppl): S13-S17
- 18) Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med*. 1996;20:707-27.
- 19) Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*. 1991;88:1785-92.
- 20) Kunitake ST, Jarvis MR, Hamilton RL, Kane JP. Binding of transition metals by apolipoprotein A-I-containing plasma lipoproteins: inhibition of oxidation of low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89: 6993-6997
- 21) Mackness MI, Durrington HP. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 1995;115:243-53.
- 22) Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, et al. Protective effect of high-density lipoprotein-associated paraoxonase-inhibition of

the biological activity of minimally oxidized low-density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995;96:2882-2891.

- 23) Gregory J, Kelso, William D, Stuart, Rebecca J, Richter, Clement E, Furlong, Tuajuanda C, Jordan-Starck, Judith A. K. Harmony Apolipoprotein J Is Associated with Paraoxonase in Human Plasma. *Biochemistry*, 1994;33:832-839.
- 24) Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest*. 1996;97(7):1630-9.
- 25) Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Bertoli E. High density lipoproteins: guardian angel of the cell membrane. *Medit J Nutr Metab* 2009. In Press.
- 26) Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis*. 2005;179:69-77.
- 27) Efrat M, Aviram M. Macrophage paraoxonase 1 (PON1) binding sites. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008.
- 28) Calabresi L, Franceschini G, Sirtori CR, De Palma A, Saresell M, Ferrante P, Taramelli D. Inhibition of VCAM-expression in endothelial cells by reconstituted high density lipoproteins. *Biochem. Biophys Res Commun*. 1997;238:61-65.
- 29) Lerch PG, Spycher MO, Doran JE Reconstituted high density lipoprotein (rHDL) modulates platelet activity in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost*. 1998;80:316-20.
- 30) Calvo C, Ulloa N, Campos M, Verdugo C, Ayrault-Jarrier M. The preferential site of non-enzymatic glycation of human apolipoprotein A-I in vivo. *Clin Chim Acta*. 1993;217:193-8.
- 31) Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Ling KL, Wolff SP. Low-density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in plasma. Relevance to determination of total plasma lipid hydroperoxide concentrations. *Biochem J*. 1996 ;313 ( Pt 3):781-6.
- 32) Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*. 1992;13:341-90.
- 33) Panzenboeck U, Raitmayer S, Reicher H, et al. Effects of reagent and enzymatically generated hypochlorite on physicochemical and metabolic properties of high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1997;272:29711-20.
- 34) Francis GA. High density lipoprotein oxidation in vitro susceptibility and potential in vivo consequences. *Biochim Biophys Acta* 2000;1483:217-35.
- 35) Ferretti G, Taus M, Dousset N, Solera ML, Valdiguié P, Curatola G. Physicochemical properties of copper-oxidized high density lipoprotein: a fluorescence study. *Biochem Mol Biol Int*. 1993;30:713-9.
- 36) Salmon S, Maziere C, Auclair M, Theron L, Santus R, Maziere JC. Malondialdehyde modification and copper-induced autooxidation of high-density lipoprotein decrease cholesterol efflux from human cultured fibroblasts. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1125:230-5.
- 37) Jakubowski H The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Dec;59 Suppl 9:155-67.
- 38) Per[Ł]-Kaján J, Twardowski T, Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*. 2007;32:561-72.
- 39) Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Vignini A, Curatola G. Effect of homocysteinylaton of low density lipoproteins on lipid peroxidation of human endothelial cells. *J Cell Biochem*. 2004; 92: 351-360.
- 40) Vignini A, Nanetti L, Bacchetti T, Ferretti G, Curatola G, Mazzanti L, Modification induced by homocysteine and low-density lipoprotein on human aortic endothelial cells: an in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 4558-4561.
- 41) Van Lenten BJ, Navab M, Shih D, Fogelman AM, Lusis AJ. The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends Cardiovasc Med*. 2001;11:155-61.
- 42) Lindhorst E, Young D, Bagshaw W, Hyland M, Kisilevsky R. Acute inflammation, acute phase serum amyloid A and cholesterol metabolism in the mouse. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1339:143-154.
- 43) Burger B, Dayer JM. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-I: the missing link between infection and chronic inflammation? *2002 Autoimmun Rev*. 1:111-117.
- 44) Murphy AJ, Chin-Dusting JP, Sviridov D, Woollard KJ. The anti-inflammatory effects of high density lipoproteins. *Curr Med Chem*. 2009;16:667-75.







## Attività Didattiche Elettive

Giugno 2009

### CLM in Medicina e Chirurgia

Corsi Monografici

#### 1° Anno

ADE00169 - Biologia, genetica e biometria - Biologia e genetica del diabete, Prof. G. Principato, Prof.ssa F. Carle, Prof.ssa F. Saccucci - 3 giugno ore 14.30/17.00 Aula C

#### 4° Anno

ADE00181 - Oftalmologia - Patologie vascolari retiniche  
Prof. C. Mariotti 4-11 giugno 2009 ore 14.30 Aula O

ADE00182 - Diagnostica per immagini e radioterapia - Nuovo imaging TC e RM nelle patologie cardiovascolari (10 ore) Prof. A. Giovagnoni 5-12 giugno 2009 ore 14.30 Aula O

ADE00184 - Odonto-Otorinolaringoiatria - Le sindromi vertiginose, Prof. V. Maliardi 1-8 giugno 2009 ore 17.00 Aula O

ADE00185 - Odonto - Otorinolaringoiatria - Emergenze ORL e Maxillo-facciali, Prof. M. Piemontese, Dott. M. Re 4-11 giugno 2009 ore 17.00 Aula O

ADE00186 - Odonto - Otorinolaringoiatria - Aspetti odontostomatologici e maxillo-facciali di malattie sistemiche (10 ore) Prof. M. Piemontese 5-12 giugno 2009 ore 17.00 Aula O

ADE00187 - Emergenze medico chirurgiche - Rianimazione Cardio Polmonare (RCP) avanzata, Dott.ssa E. Adrario 1-8 giugno 2009 ore 14.30 aula D

#### 5° Anno

ADE00199 - Malattie infettive - Diagnostica delle parassitosi  
Prof. A. Giacometti 4-11 giugno 2009 ore 14.30 Aula S

ADE00042 - Psichiatria - Elementi di psicoterapia

Prof. G. Borsetti 4-11 giugno 2009 ore 17.00 Aula S

ADE00187 - Emergenze medico chirurgiche - Rianimazione Cardio Polmonare (RCP) avanzata Dott.ssa E. Adrario 1-8 giugno 2009, ore 14.30 Aula D

#### 6° Anno

ADE00187 - Emergenze medico chirurgiche - Rianimazione Cardio Polmonare (RCP) avanzata, Dott.ssa E. Adrario - 1-8 giugno 2009 ore 14.30 Aula D

### CL per Educatore Professionale

#### 2° Anno

ADE00219 - Radioprotezione - "Campi elettromagnetici: la RM nucleare", Dott. G. Polonara - 4 (Aula L) - 9 giugno 2009 (Aula M) ore 14.00-17.00 e 11 giugno 2009 (Aula L) ore 14.00-18.00

### CL in Infermieristica

#### 1° Anno

ADE00232 - Patologia - Gruppi sanguigni e patologie correlate  
Prof.ssa F. Fazioli 9 giugno 2009 ore 14.30-17.00 Aula R (mutuato da Infermieristica Fermo)

#### 2° Anno

ADE00238 - Infermieristica generale - Nursing transculturale-  
Dott.ssa G. Pelusi - 4 giugno 2009 ore 14.30-17.00 Aula P (insegnamento al 1° anno)

#### 3° Anno

ADE00242 - Primo soccorso - Emergenze chirurgiche toraco-addominali, Dott. W. Siquini 3 giugno 2009 ore 14.30-17.30 Aula A

### CL in Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia

#### 1° Anno

ADE00270 - Apparecchiature area radiologica - I rilevatori nelle attività di fisica sanitaria: dosimetria in radioterapia, rivelatori a termoluminescenza, rivelatori a stato solido nella registrazione dell'immagine digitale - Dott.ssa M. Giacometti, Dott.ssa S. Maggi - 8-15 giugno 2009 ore 13.30-16.00 Aula I

#### 2° Anno

ADE00162 - Sistemi informatici e archiviazione II - Diagnostica per Immagini Integrata nello Studio dell'Apparato Osteo-Articolare, Dott. G. Valeri - 8-15-16 giugno 2009 ore 14.30-17.00 Aula H

#### 3° Anno

ADE00277 - Tecniche e apparecchiature radioterapia II - La radioterapia IGRT, Dott. M. Cardinali, Dott.ssa G. Mantello 4-11 giugno 2009 ore 14.30-17.00 Aula I





### Polo didattico di Fermo

Corsi monografici  
1° Anno

ADE00134 - Patologia - Risposta immunitaria ai tumori e trapianti, Prof.ssa F. Fazioli, 3-10 giugno 2009 ore 14.30-17.30

ADE00132 - Infermieristica clinica - Prove d'efficacia per il nursing degli accessi vascolari, Dott. G. Angeloni, Dott. A. Santarelli 8-15 giugno 2009 ore 14.30-18.30

### La valutazione delle competenze cliniche dello Studente nel Corso di Laurea in Infermieristica: l'Objective Structured Clinical Examination

S. Marcelli (Fermo), A. Santarelli (Fermo), R. Rocchi (Macerata), S. Ortolani (Ancona), P. Marinelli (Fermo), S. Carpano (Macerata). Corso di Laurea Infermieristica, (Poli di Ancona, Fermo e Macerata), Università Politecnica delle Marche

In questi ultimi anni, migliorare la qualità dei processi di apprendimento e di conseguenza la preparazione alla pratica clinica assistenziale degli studenti infermieri rappresenta un obiettivo prioritario e di notevole rilevanza per il sistema universitario italiano e europeo. Il percorso di professionalizzazione infermieristica è complesso, articolato, difficile; non si tratta solo di memorizzare conoscenze o abilità pratiche, ma di imparare a pensare criticamente, decidere azioni e fare delle scelte. L'evoluzione dei bisogni di salute e le numerose innovazioni nel settore dell'educazione hanno portato, in molti paesi, a radicali cambiamenti nell'approccio metodologico ed educativo all'interno dei corsi di formazione, e nello specifico nei Corsi di Laurea in Infermieristica. L'esigenza di rispondere ad aspettative della popolazione e ad una domanda di salute sempre più complessa e dinamica, implica oggi per le professioni sanitarie la necessità di assumere ruoli nuovi e richiede caratteristiche di maggiore ampiezza e flessibilità da parte del professionista, che la "preparazione" ricevuta in ambito universitario può assicurare.

In questo campo assumono grande peso la specificità e l'importanza della metodologia usata per la valutazione dello studente, all'interno della quale i criteri, in altre parole le regole che sono impiegate per misurare le performance degli stessi, rivestono un ruolo determinante per la buona riuscita del progetto valutativo. La valutazione attuale dell'apprendimento clinico di competenze intellettive, comunicative e gestuali, si basa attraverso un duplice approccio: da una parte c'è la valutazione delle prove pratiche svolte in laboratorio che vanno ad esaminare esclusivamente le abilità gestuali, senza collegarle ad un processo globale di assistenza o ad una valutazione delle capacità di pensiero critico e dall'altra il giudizio fornito dalle

Guide di tirocinio nelle Unità Operative, all'interno delle quali gli studenti svolgono il percorso "pratico" professionalizzante. Questo approccio valutativo continuo dello studente, anche se utilizzato da vari anni, presenta delle criticità importanti, in cui l'oggettività del processo può essere complicata dalla variabilità di elementi collegati tra loro come l'ambiente/clima, le caratteristiche del valutatore e dello studente. Al fine di ridurre questo rischio, vi è la necessità di introdurre l'utilizzo di strumenti di analisi efficaci in grado di formulare giudizi per quanto possibile oggettivi e documentabili, in merito al raggiungimento dei singoli obiettivi formativi, come l'Objective Structured Clinical Examination (OSCE) o esame clinico strutturato ed oggettivo. L'utilizzo dell'OSCE, descritto per la prima volta da Harden nel 1975 dell'Università scozzese di Dundee, consente di verificare le competenze acquisite, le abilità valutate in modo pianificato e strutturato, indirizzato ad assicurare l'obiettività delle "verifiche" a cui lo studente è sottoposto. La letteratura internazionale presente nelle più importanti banche dati come PUBMED, CINAHL, EBM Reviews, EMBASE, racchiude molteplici articoli inerenti l'OSCE, che ne testimonia l'affidabilità, l'obiettività e la validità. L'OSCE inizialmente è stato usato, per determinare le performance dei tirocinanti nei Corsi di Laurea di Medicina, potenziandosi in quei paesi come Canada, Stati Uniti, Inghilterra e Australia, definiti punti di riferimento riguardo la formazione avanzata, per poi incrementare il proprio utilizzo in altri "percorsi" universitari, come la radiologia, la fisioterapia, ma soprattutto in ambito infermieristico dimostrando la sua efficacia per la valutazione delle clinical skill. Nella realtà italiana i lavori che documentano effettivamente le eccellenti capacità dell'OSCE sono insufficienti e tanto più mettono in evidenza che tale "schema organizzativo", per valutare diverse competenze cliniche, non è utilizzato in maniera standard all'interno dei corsi di Laurea in Infermieristica per determinare le abilità e conoscenze dello studente a tutto tondo.

L'OSCE è formato da un insieme di prove definite stazioni, che lo studente deve superare in successione, in cui lo schema organizzativo, numero di stazioni e contenuti scelti, sono adeguati alle competenze che si intende valutare, in una varietà di condizioni simulate.

L'OSCE può essere utilizzato per indagare le acquisizioni di conoscenze in varie aree (medica, chirurgica, organizzazione, formazione etc...), misurando abilità di base e specialistiche, relazionali, cognitive e tecniche, per l'abilitazione professionale al termine dei tre anni di corso, oppure a fine anno o al termine di un corso integrato. Il numero delle stazioni è in funzione delle competenze che si vogliono valutare e la letteratura indica un range che va da un minimo di 10 ad un massimo di 25 stazioni. Il tempo a disposizione per effettuare una singola stazione è normalmente fissato a priori, va da un minimo di 4 e un massimo di 60 minuti, con una media che si aggira intorno ai 10 minuti, dato che in situazioni assistenziali reali il tempo a disposizione è sempre ridotto. La programmazione dell'OSCE è costituita fondamentalmente dallo sviluppo di tre fasi: a)





determinazione delle competenze core da valutare - b) disegno e elaborazione delle prove/stazioni - c) pianificazione e schematizzazione delle stazioni. Il Team che va a definire le competenze core, è costituito dal Coordinatore AFPTC, responsabile dell'intero processo, dal Tutor, dai Docenti di Infermieristica e da una Guida di tirocinio; il set di competenze che si vanno ad individuare, quali oggetto di valutazione, viene definito in relazione agli obiettivi di tirocinio, agli obiettivi di corso integrato e in base alla ricerca delle competenze ordinariamente utilizzate nella pratica assistenziale. L'oggetto della valutazione, per gli studenti del CL in Infermieristica, sono le conoscenze e le abilità psicomotorie e relazionali/educative.

In relazione alle capacità cognitive, si potrà valutare la capacità del singolo studente di formulare ipotesi diagnostiche infermieristiche sulla base dei dati raccolti, oppure comprendere il significato della terapia farmacologica cogliendo le implicazioni di carattere infermieristico. Altri esempi di prove cognitive, possono essere le interpretazioni di specifiche terapie farmacologiche e di esami diagnostici. Le capacità psicomotorie, possono riguardare specifiche performance tecniche, come il posizionamento di un sondino naso-gastrico, la mobilitazione di una persona allettata con emiplegia, il posizionamento di un soggetto con protesi d'anca, fino ad arrivare alla rianimazione cardio-polmonare. Per quanto riguarda le prove relazionali/educative, lo studente viene sottoposto a simulazione di tecniche di comunicazione, attraverso un simulatore, come per esempio educare i caregivers alla dimissione. Nel momento in cui si decide di valutare lo studente, in un'unica stazione, l'oggetto di indagine didattica, riguarda invece la sicurezza, la precisione, l'efficacia e l'emotività durante la prestazione e la sua relativa auto-valutazione. Al fine di raggiungere un'ottimale obbiettività delle singole prove, viene stabilita in anticipo quale è la prestazione attesa ottimale e sulla base di questa sono costruite le griglie di valutazione. L'impiego dell'OSCE non solo consente una valutazione obiettiva delle abilità acquisite, ma permette anche di avere un feedback sull'efficacia delle attività didattiche professionalizzanti poste in essere. L'OSCE, mostra dei punti di forza non indifferenti, come l'obbiettività valutativa, il monitoraggio continuo del piano formativo e il coinvolgimento del gruppo di lavoro. I possibili punti di debolezza sono la difficoltà nella valutazione delle prove relazionali, la complessità del sistema in termini di costi, tempo e personale dedicato, senza naturalmente tralasciare lo stress emotivo a cui viene sottoposto lo studente. Le evidenze presenti in letteratura, definiscono l'OSCE come il Gold Standard delle metodologie di valutazione per la formazione delle professioni sanitarie e la particolare modulabilità di questa tipologia di esame, potrebbe aprire progressivamente la strada verso la piena presa in carico degli studenti, aiutandoli a sviluppare un approccio olistico ai problemi di salute della comunità.

#### Bibliografia

- 1) Dimonte V.: Una finestra sul passato: gli infermieri e la formazione. Rivista dell'Infermiere 1992;
- 2) Chapman C. Degrees in Nursing. In: Baly M. "Nursing and social change" William Heinemann Medical Books Ltd, London, 1980; 174-179
- 3) Lord M.: Making a difference –The implication for nurse education-. Nursing Times maggio 2002; 98
- 4) Chapman C. Degrees in Nursing. In: Baly M. "Nursing and social change" William Heinemann Medical Books Ltd, London, 1980; 174-179
- 5) Zannini L., Saiani L., Renga G. Figure e metodi della tutorship nel DUL. Rivista dell'infermiere. 1998; 3:139-163.
- 6) Rychetnik L., Hawe P., Waters E., Barratt A., Frommer M. J Epidemiol Com Health. BMJ 2004;58:538-545
- 7) Palese A, Spangaro S, Venier A. Gli indicatori della competenza infermieristica in area critica: studio esplorativo. Nursing Oggi 2005; 4: 45-51.
- 8) Van-Aswegen EJ, Basson AA. Clinical evaluation and the OSCE. Curationis 1994; 17: 32-7.
- 9) Harden RM, Stevenson M, Downie WW, Wilson GM. Assessment of clinical competence using objective structured examination. BMJ 1975;1:447-451
- 10) Harden RM. What is an OSCE?. Medical Teacher, 1988, 10 (1): 19-22.
- 11) Chiantor L, Dimonte V, Garrino L, Renga G, L'objective structured clinical examination: analisi della letteratura. Tutor 2007;7(3) :174-184.
- 12) Major DA. OSCEs – seven years on the bandwagon: The progress of an objective structured clinical evaluation programme. Nurse Educ Today 2005; 25(6):442-454.
- 13) O'Neill A, McCall JM. Objectively assessing nursing practices: a curricular development. Nurse Educ Today. 1996; 16: 121-6
- 14) Koop AJ, Borbasi SA. Towards enhanced OSCE in Australian nurse education: a contribution from South Africa. Curationis 1994; 17: 40-3
- 15) Ross M, Carroll G, Knight J, Chamberlain M, Fothergill-Bourbonnais F, Linton J. Using the OSCE to measure clinical skills performance in nursing. J Adv Nurs 1988; 13: 45-46
- 16) Watson R, Stimpson A, Topping A, Porock D Clinical competence assessment in nursing: a systematic review of the literature, J Adv Nur 2002; 39(5):421–431.
- 17) Nicol M, Freeth D. Assessment of clinical skills: a new approach to an old problem. Nurse Educ Today, 1998, 18: 601-609.
- 18) Murray E, Jolly B: Can students learn clinical method in general practice? A randomised crossover trial based on objective structured clinical examinations. BMJ 1997;315(7113):920-923
- 19) Bartfay W, Rombough R, Howse E, Leblanc R The OSCE approach in nursing education. Canadian Nurse 2004;10(3):18–23.
- 20) Hodges B, McNaughton N: The challenge of creating new OSCE measures to capture the characteristics of expertise. Med Educ 2002;36(8):742-748.

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE - FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA



#### SCIENZE UMANE

Forum Multiprofessionali coordinati da Tullio Manzoni

Metodologia clinica - Antropologia Prof. Paolo Dessi Fulgheri

Dimensioni cognitive e affettive, Prof.ssa Daniela Battaglia  
3 giugno - ore 17,15 - Aula T - Polo Murri



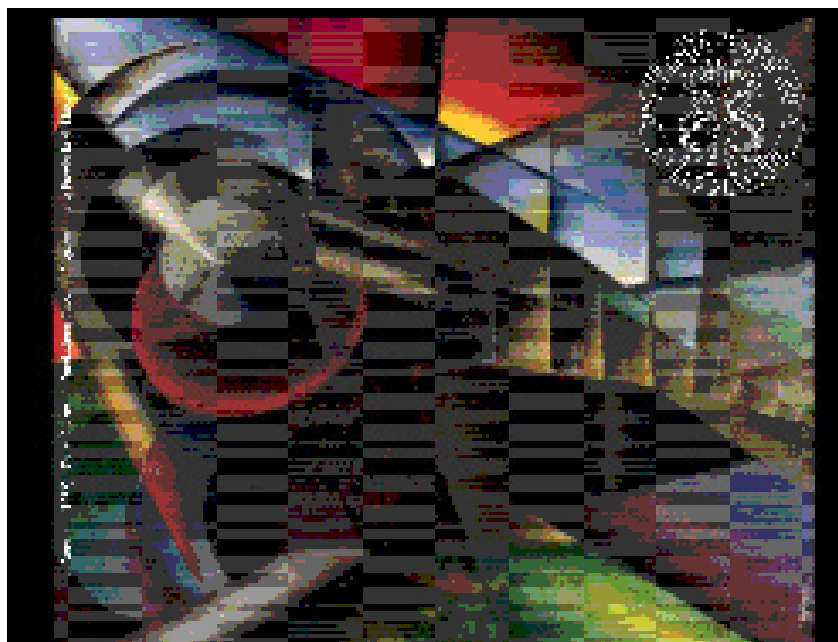
### Le nuove frontiere della terapia medica e la nascita della Farmacoeconomia

Il grande sviluppo dell'ingegneria genetica ha consentito, tra l'altro, importanti conquiste nell'ambito della terapia medica fornendo alla stessa sia la produzione su scala industriale di anticorpi monoclonali sia la produzione di farmaci ricombinanti. Si è raggiunto, con i primi, la possibilità di poter contrastare a livello molecolare l'evoluzione di malattie croniche infiammatorie e neoplastiche, con i secondi la disponibilità di medicinali privi dei limiti dei farmaci di estrazione umana o animale, quali la limitata disponibilità e la possibile induzione di manifestazioni di ipersensibilità.

Altre importanti acquisizioni, sempre nel campo della cura e della prevenzione delle malattie sono stati registrati nel campo della terapia genica che, seppur oggi limitata a poche indicazioni certe, è senz'altro foriera di una più ampia futura applicazione; analogamente grandi progressi si sono avuti nella trapiantologia e nella terapia cellulare, che consiste nel trasferimento di cellule, anche staminali, e di tessuti da un organismo ad un altro.

Un ulteriore contributo può scaturire dalle nuove conoscenze di Farmacogenomica che permettono di identificare le variabilità individuali alle risposte ai farmaci attraverso l'analisi della sequenza del DNA del soggetto. Il medico ha quindi oggi a disposizione presidi diagnostici e terapeutici impensabili solo dieci anni fa, mezzi che in realtà hanno modificato la storia naturale di molte malattie, ma che obbligatoriamente comportano un sensibile incremento della spesa sanitaria.

Si è avvertita quindi la necessità di razionalizzare scientificamente il consumo dei farmaci ed è nata una nuova scienza, la Farmacoeconomia, che mira appunto a rendere compatibili le esigenze del progresso scientifico con la storia attuale dell'economia mondiale. Di questo tema, nuove frontiere della terapia medica e farmacoeconomia, parleranno nella tradizionale Conferenza Interfacoltà, mercoledì 27 maggio, alle ore 17.15 nell'Auditorium Montessori della Facoltà, un clinico, un farmacologo ed un economista, tutti di chiara fama, rispettivamente il Prof. Armando Gabrielli ed il Prof. Salvatore Amoroso della Facoltà di Medicina ed il Prof. Fabio Fiorillo della Facoltà di Economia. Il convegno, che sarà moderato dai Presidi Tullio Manzoni ed



### L'Università per la Città

Conferenze interfacoltà sulle nuove frontiere della Medicina  
Coordinatore: Prof. Tullio Manzoni

Facoltà di Economia - Facoltà di Medicina e Chirurgia

## Le nuove frontiere della terapia medica e la nascita della Farmacoeconomia

Prof. Enzo Pesciarelli

Prof. Salvatore Amoroso, Prof. Fabio Fiorillo, Prof. Armando Gabrielli

**27 maggio 2009 - ore 17,15**

Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Polo M. m - Auditorium Montessori

Enzo Pesciarelli, prosegue con Medicina ed Economia la serie di Conferenze interfacoltà brillantemente aperta con Medicina ed Agraria e poi continuata con Medicina ed Ingegneria, Medicina e Scienze.

Per l'attualità e l'importanza del tema trattato e per la qualità dei relatori l'invito a partecipare è esteso a tutti gli interessati.

(G.D.)





Jean Léon Gérôme: Allumeuse de marginales (1898). Collezione privata

ticità ai giorni nostri e ne parleranno Stefania Fortuna e Maria Chiara Leonori che illustreranno il panorama del termalismo marchigiano nei secoli, Mario Luni che, dall'esperto che è, si soffermerà sul termalismo nell'epoca romana e Marco Belogi che descriverà le acque "salutari" del '700; Giovanni Martinelli, invece ricorderà un illustre marchigiano del '500, Andrea Bacci pioniere della

### Fonti ed acque termali nelle Marche

Il termalismo ha radici antiche ed una storia ininterrotta per più secoli; oggi rappresenta un' importante realtà, che privilegia il benessere rispetto alla cura.

Questo del termalismo è il tema che è stato scelto per l'undicesimo convegno annuale della Facoltà di Medicina e Chirurgia, che si svolgerà nell'Auditorium Montessori del Polo Murri, venerdì 5 giugno a partire dalle ore 17.15. L'evento rientra nell'ambito dell'attività didattica liberamente scelta dagli Studenti ma è aperto a tutti coloro che sono interessati al tema. Com'è ormai tradizione, il Convegno annuale della Facoltà è dedicato alla storia della medicina nelle Marche ed ha interessato, nelle edizioni precedenti, le figure eminenti di scienziati marchigiani, le antiche Facoltà mediche, le Biblioteche regionali di tradizione, le Confraternite quali prima forma di assistenza pubblica, i Manicomi, sempre inquadrando l'evento regionale nel contesto della storia europea.

Quest'anno si parlerà di fonti e di acque termali, dall'an-

idroterapia e Walter Grassi, infine, direttamente interessato quale reumatologo, illustrerà una malattia storica, la gotta, e preciserà il ruolo che le acque termali possono oggi avere nel mantenimento della salute.

Con questa iniziativa la Facoltà conferma la propria vocazione ad indagare sugli eventi del passato, a valorizzare il contributo che scienziati e uomini di questa terra hanno dato per il progresso della scienza, non trascurando l'obiettivo di assicurare ai propri Studenti, accanto alla preparazione tecnica, quegli aspetti di cultura umanistica irrinunciabili nell'esercizio delle professioni sanitarie.

Come è avvenuto negli ultimi anni, questo Convegno è nato con la collaborazione di un'associazione culturale marchigiana, Le Cento Città, che annovera tra i propri aderenti anche autorevoli cultori di storia della medicina.

Per il carattere formativo del Convegno, la partecipazione degli Studenti all'evento è fortemente consigliata.

(G.D.)



## Le Delibere del Consiglio di Amministrazione

### Riunione del 24/4/2009

Oggetto n. 1 - Comunicazioni del Presidente

Il Presidente ha dato le seguenti comunicazioni:

- Breve illustrazione del disegno di Legge in materia di organizzazione del sistema universitario e di riordino del reclutamento.
- L'Ente Universitario del Fermo ha proposto di saldare entro l'anno tutti i debiti arretrati.

Oggetto n. 2 - Assegnazione Fondi Ricerca Scientifica di Ateneo 2009

Sono stati assegnati alle Facoltà i contributi per la ricerca scientifica finanziata dall'Ateneo per l'anno 2009.

Oggetto n. 3 - Autorizzazioni ed individuazioni procedure di spesa

Sono state approvate le seguenti autorizzazioni ed individuazioni procedure di spesa:

- 1) Gara per concessione del servizio bar Facoltà di Ingegneria e di Medicina.
- 2) Gara servizio portierato.
- 3) Organizzazione della manifestazione di orientamento denominata "Laureandoci".
- 4) Manifestazione "Incontri Scienza e Filosofia" - X<sup>a</sup> Edizione.

Oggetto n. 4 - Contratti e convenzioni

Sono stati approvati i seguenti contratti e convenzioni:

- 1) Convenzione tra il Dip.to SAIFET e la Società DANSTAR.
- 2) Convenzione tra il Dip.to ISAC e la Società ECOFAST Italia S.r.l.
- 3) Centro C.I.S.M.i.N. - Tariffario.
- 4) Contratto di comodato tra il Dip.to di Neuroscienze e la Società MedicalLine Rehab S.r.l.
- 5) Contratto di comodato tra il Dip.to ISAC e la Società DIATECH S.r.l.
- 6) Convenzione quadro tra la Società Meccano S.p.A. e i Dip.ti DACS e FIMET.
- 7-8-9-10-11) Convenzioni tra il Dip.to SAIFET e l'ASSAM.
- 12) Protocollo d'intesa tra la Facoltà di Scienze ed il Comune di Albenga.
- 13) Convenzione con l'Istituto I.R.C.C.S. Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" per l'attivazione di n. 1 posto aggiuntivo nella Scuola di Spec.ne in Neurochirurgia A.A. 2008/2009.
- 14) Convenzione con la Regione Marche per l'attivazione di n. 1 posto aggiuntivo nella Scuola di Spec.ne in Chirurgia Plastica e Ricostruttiva A.A. 2008/2009.
- 15) Convenzione con la Regione Marche per l'attivazione di n. 1 posto aggiuntivo nella Scuola di Spec.ne in Gastroenterologia A.A. 2008/2009.
- 16) Convenzione con la Regione Marche per l'attivazione di n. 1 posto aggiuntivo nella Scuola di Spec.ne in Geriatria A.A. 2008/2009.
- 17) Proroga polizze assicurative.

Oggetto n. 5 - Regolamenti

È stato approvato il regolamento delle spese in economia.

È stato espresso parere favorevole alla modifica del Regolamento del Dip.to di Idraulica, Strade, Ambiente e Chimica (ISAC).

Oggetto n. 6 - Attuazione L. N. 1/2009: Programmazione assunzioni anno 2009

È stata data attuazione alla norma che prevede la ripartizione dei punti organico destinati ad eventuali assunzioni nel 2009 come richiesto dal MIUR.

Oggetto n. 7 - Assegni di Ricerca

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

Oggetto n. 10 - Varie ed eventuali

Sono stati adottati i seguenti provvedimenti:

- 1) Delega a trattare per riparazione attrezzature ditta Acumentrics Corp. e MTS GROUP.
- 2) Proroga termini di rendicontazione contributo per attrezzature scientifiche anno 2008 - D ipartimento di Scienze del Mare.
- 3) Dip.to di Scienze Alimentari, Agro-Ingegneristiche, Fisiche, Economico-Agrarie e del Territorio - Borsa di studio per laureati di € 6.700,00.
- 4) Adesione all'iniziativa promossa dalla Regione Marche denominata Università della Pace.
- 5) Scarico inventariale N.I.A..
- 6) Resistenza in giudizio Tribunale di Roma - Specializzanda.
- 7) Resistenza in giudizio Tribunale di Ancona - Specializzandi.
- 8) Appello al Consiglio di Stato -Specializzando.
- 9) Appello al Consiglio di Stato -Specializzandi.
- 10) Nomina Commissione attività culturali studentesche.
- 11) Cessione all'Università Politecnica delle Marche dei Diritti Brevettuali su un'invenzione suscettibile di brevettazione - Dipartimento di Ingegneria Informatica, Gestionale e dell'Automazione.
- 12) Promozione di ricorso contro D.M. sulle Scuole di Specializzazione .
- 13) Richiesta mobilità Professore dell'Università Cattolica di Valparaiso-Cile;
- 14) Richiesta rimodulazione Il rata delle tasse universitarie A.A. 2008/2009.
- 15) Deroga Regolamento Prove c/terzi - convenzioni Dip.to DIBET.
- 16) Come proposto dalla commissione del CdA i viaggi di studio della durata superiore ad un giorno devono essere programmati ed autorizzati dalle rispettive Facoltà.





## Appunti dal Senato Accademico

### Riunione del 6/5/2009

Oggetto n. 1 - Comunicazioni del Presidente

Il Presidente ha dato le seguenti comunicazioni:

- Breve illustrazione del Disegno di legge quadro in materia di organizzazione del sistema universitario e di riordino del reclutamento.

- Il Consiglio di Amministrazione, su proposta del Presidente della commissione viaggi di studio, ha stabilito che i viaggi che prevedono almeno un pernottamento devono essere programmati ed autorizzati dalle Facoltà.

- Il Consiglio della Facoltà di Medicina, all'unanimità, ha espresso parere favorevole alla promozione, da parte dell'Università Politecnica delle Marche, di un'azione giudiziaria volta ad impugnare il D.M. 31.03.2009 relativo alle Scuole di Specializzazione di area sanitaria.

Oggetto n. 2 - Offerta formativa Corsi di studio D.M. 270/04

È stata approvata l'offerta formativa dei corsi di studio riformulati ai sensi del D.M.270/04.

Oggetto n. 3 - Regolamenti

Sono stati approvati i seguenti regolamenti:

- 1) Regolamento incarichi di insegnamento in attuazione del DM 08.07.2008
- 2) Modifica Regolamento Dipartimento di Idraulica, Strade, Ambiente e Chimica (ISAC): co° 3 art. 8 "Laboratori".
- 3) Modifica Regolamento Consiglio Studentesco: co° 1 art. 7 "Modalità elezione rappresentanti in seno agli Organi Collegiali".

Oggetto n. 4 - Contratti e convenzioni

Sono stati approvati i seguenti contratti e convenzioni:

- 1) Convenzione quadro tra l'Università Politecnica delle Marche (Dipartimento Fisica e Ingegneria dei Materiali e del Territorio e Dipartimento Architettura, Costruzioni e Strutture) e la Società Meccano.
- 2) Adesione dell'Università Politecnica delle Marche all'Associazione Università della Pace.
- 3) Adesione dell'Università Politecnica delle Marche (Facoltà di Scienze ed Agraria) all'Associazione Sistema Museale della Provincia di Ancona.

4) Protocollo d'intesa tra la Facoltà di Scienze ed il Comune di Albenga.

5) Protocollo di Intesa tra l'Università Politecnica delle Marche (Dipartimento Scienze Sociali) e il Comune di San Benedetto del Tronto.

Oggetto n. 5 - Varie ed eventuali

Sono stati adottati i seguenti provvedimenti:

- 1) Ratifica Decreto Rettorale n. 759 del 31/03/2009.
- 2) Deroga utilizzo fondi ricerca scientifica di Ateneo per importi fino a 500,00 euro.
- 3) Deroga utilizzo fondi ricerca scientifica di Ateneo per un docente della Facoltà di Ingegneria.
- 4) Adesione Università Politecnica delle Marche al corso di dottorato di ricerca in "Statistica e Qualità dei dati economici" XXV ciclo - sede amministrativa Università degli Studi di Napoli "Parthenope".
- 5) Istituzione n. 2 premi di laurea di € 1.500,00 ciascuno - CNA (Confederazione Nazionale dell'Artigianato e della Piccola e Media Impresa - Associazione Provinciale di Macerata).
- 6) Istituzione n. 1 premio di laurea di € 1.000,00 - Federazione Italiana Donne Arti Professioni Affari - Sezione "Ancona - Riviera del Conero.
- 7) Borse di studio "Fondo per il sostegno dei giovani e per favorire la mobilità degli studenti" (assegnazione delle borse al nuovo ciclo).
- 8) Ratifica procedura individuata dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia sui Direttori Scuole di specializzazione.
- 9) Problematiche Master FUNIBER.
- 10) Procedura di valutazione comparativa: Facoltà di Ingegneria (3 posti ricercatore) - Facoltà di Scienze (2 posti ricercatore).

Oggetto n. 6 - Attuazione L. N. 1/2009: parere su programmazione assunzioni anno 2009

È stata data attuazione alla norma che prevede la ripartizione dei punti organico destinati ad eventuali assunzioni nel 2009 come richiesto dal MIUR.





## Appunti di viaggio Il peso delle parole

Che cos'è la tolleranza? È una conseguenza del fatto che siamo tutti figli della fragilità: fallibili e inclini all'errore. Dunque, perdoniamoci a vicenda le nostre follie. Questo è il principio a fondamento di tutti i diritti umani.

Voltaire, Dizionario filosofico, voce "Tolleranza"

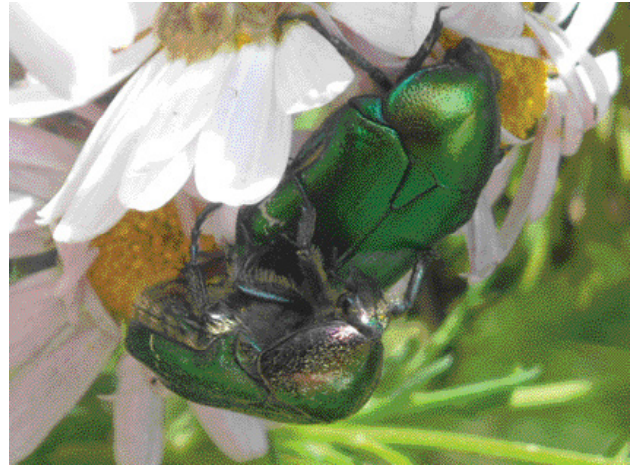
Una ragazza trascinata da un gruppo di uomini armati, legata e condotta alla forca, accusata di un delitto che molto probabilmente non ha commesso, avvenuto quando aveva diciassette anni. Delara Darabi, pittrice iraniana, assassinata il 1° di maggio.

Soltanto un esempio di quanto pesino le parole. Così i bombardamenti e le stragi di uomini e donne, di ogni età, e le denominazioni di "pulizia etnica", "guerra santa" o "giusta", "missione di pace".

Solo un esempio di che cosa sia la natura umana, mossa dalle pulsioni del Thanatos, filtrate attraverso le maglie della mediazione simbolica. Il peso delle parole.

Il diritto naturale non esiste. Non ci sono diritti in natura, la sopravvivenza è un privilegio che si conquista attimo per attimo, con la velocità o con la forza fisica, attraverso strategie di aggressione e di fuga, uccidendo o nascondendosi, con la capacità di adattamento, la plasticità degli schemi biologici (e mentali).

Che diritti ha un fiore, o una pianta, un embrione, un cucciolo appena nato, o un semplice spermatozoo? O ancora, un organismo invecchiato, colpito da malattia, e debole? Il solo diritto naturale è di seguire gli imperativi



**MARCO GRILLI**

Sociologia  
Università Politecnica delle Marche

iscritti nel codice genetico, si potrebbe parlare di istinti, più precisamente di pulsioni, o più umanamente di speranze, aspirazioni, interessi. Interessi legittimi (secondo un'espressione del lessico giuridico), che investono il singolo individuo solo di riflesso, nella misura in cui fanno riferimento ad un interesse generale sovrastante, in questo caso il dominio della vita.

Dove inizia la vita? E dov'è che termina, la vita? Non si tratta forse di un flusso continuo, di informazioni e di Gestalten (\*), che si strutturano di volta in volta nella rapida successione degli individui e delle generazioni, con modalità nuove, ogni volta adatte, specifiche? E si diffondono, esplodono, colonizzano, laddove trovano le condizioni minime per installarsi, e sopravvivere.

Non esistono diritti naturali, ma ci sono i diritti umani, quelli fondati faticosamente con le parole delle società civili. Nella cultura occidentale, a partire dalla razionalità greca e dalla morale ebraica. Espresi soprattutto nei valori cristiani, e nella loro rivisitazione in chiave laica operata dal "secolo dei lumi". I diritti umani, tanto proclamati e condivisi con forza, contenuti nelle norme positive degli ordinamenti giuridici, nelle dichiarazioni e nei trattati internazionali, quanto, in sostanza, irrisi quotidianamente.

Questi appunti sono un invito a coltivare almeno un senso di tolleranza, che si spinga oltre la vuotezza delle formule linguistiche facili.

Gli individui, piccole isole sparse, ciascuna sola. Le culture, tentativi di mettere ordine in un mare indefinito di complessità. Tentativi imperfetti per incanalare la nostra

(\*) "forme", "configurazioni", "entità organizzate e autoregolate" (da cui il nome della nota scuola psicologica tedesca)





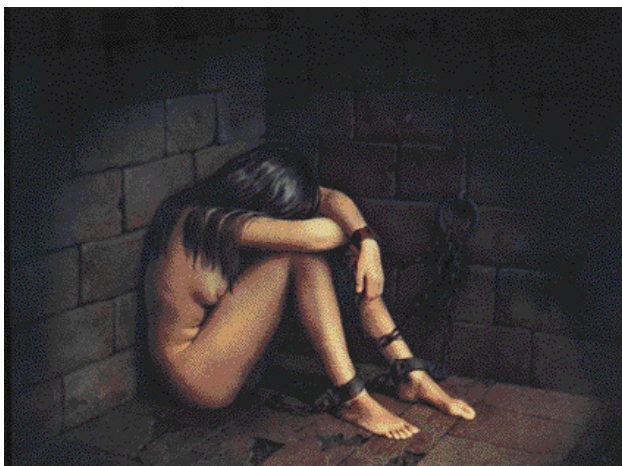


esperienza in un orizzonte di senso, "mondi morali imperfetti" (G. Mantovani). Imperfetti nelle motivazioni (1), e negli esiti devastanti. Non vi è civiltà che si sia affermata evitando stragi, ingiustizie, distruzioni. I genocidi degli Indios e dei Pellerossa, l'Inquisizione, l'Olocausto e i massacri dei Palestinesi, le foibe e i campi di sterminio, Hiroshima, Nagasaki, le bombe al fosforo e le città rase al suolo sono esempi eclatanti della recente "imperfezione" occidentale, che fa eco a tutte le barbarie delle culture tradizionali, mutilazioni genitali, torture, processi sommari, lapidazioni.

Dovremmo superare la tolleranza, spingerci oltre il semplice senso di sopportazione dell'altro. Muovere dalla presa di coscienza dell' "imperfezione" di ciascuno, non quale terreno di scontro, ma veramente come occasione per una crescita umana, per una maggiore consapevolezza e comprensione. Innanzitutto di noi stessi (2).

#### Bigliografia

1) G.Mantovani, In difesa di Amina, in *Psicologia contemporanea* n.175, Giunti, Firenze 2003.



- 2) F.Crespi, *Contro l'aldilà. Per una nuova cultura laica*, il Mulino, Bologna 2008.  
 3) F.Remotti, *Contro l'identità*, Laterza, Roma-Bari, 2003.  
 4) E.Fromm, *Anima e società*, Mondadori, Milano 1993.  
 5) M.Grilli, *La mediazione simbolica nella costruzione sociale*, CLUA, Ancona 2004.

#### Note

- (1) "Oog ha appena ucciso un bue musciato. Arriva Mog, che vuole il bue per sé. Così dà a Oog una botta in testa con la clava. Oog è comprensibilmente seccato e, a sua volta, dà un colpo di clava in testa a Mog. "Ahil" dice Mog fra sé. "Fa male! Se colpisco di nuovo Oog, probabilmente lui farà la stessa cosa con me. Allora, se non voglio farmi male, farò meglio a non colpire Oog". Così è nato il senso di responsabilità sociale". (N.Babbitt, *Proteggere la letteratura per i ragazzi*, in F.Lazzarato (a cura di), *Scrivere per bambini*, Mondadori, Milano 1997, p.55).
- (2) In questo modo "la nostra considerazione dell'avversario ideologico o del soggetto che pone in opera la violenza nei nostri confronti è (...) in grado di andare oltre le posizioni da lui sostenute o le azioni da lui compiute, cogliendolo nella sua situazione originaria di essere umano che, come noi, ha bisogno di determinazioni e che, come noi, cerca di far fronte all'angoscia dell'inconciliabilità dell'esistenza. Il nostro modo di osteggiarlo anche nei modi più decisi non sarà quindi mai una forma simmetrica di ostilità, che ci farebbe dimenticare la nostra eccedenza rispetto alle determinazioni" (Crespi, *vedi bibliografia*, pp.113-114). "...è assolutamente necessario capire altre società e altre civiltà, da quelle primitive a quelle civilizzate, per vedere e capire altre possibili strutture sociali ed esperienze, coscienti per loro, ma che per noi resterebbero altrimenti inconscie". ... "Quanto più riusciamo a sapere, perciò, riguardo ad altre forme di vita al di fuori dei nostri confini culturali, tanto più siamo capaci di capire noi stessi e gli altri, e di provare a vivere ciò che nella nostra società sembra dover rimanere escluso dalla coscienza, perché non è adeguato ad essa" (Fromm, *vedi bibliografia*, pp.128-129).

## I processi di organizzazione del significato personale

### Quarta parte. Le organizzazioni outward di tipo "contestualizzato"

Al contrario di quanto accade nei percorsi maturativi inward, di cui si è discusso nei precedenti capitoli, gli sviluppi delle organizzazioni di significato personale outward sono caratterizzati da relazioni di attaccamento nelle quali il bambino percepisce la figura accudente come poco prevedibile, in quanto non direttamente centrata sulle proprie attivazioni interne e, invece, molto attenta nei confronti dell'esterno (Nardi, 2001, 2007; Nardi e Bellantuono, 2008; Nardi e Moltoledo, 2008).

In questi casi il bambino decodifica più tardivamente e in maniera più sfumata le emozioni di base (paura, rabbia, gioia, tristezza), mentre le attivazioni che percepisce in prevalenza sono emozioni caratterizzate da una componente cognitiva di autovalutazione (ad es., vergogna, colpa, soddisfazione). Pertanto, l'attenzione comincia a focalizzarsi su atteggiamenti ambientali meno diretti, immediati e circostanziati di quelli inward (centrati, come si è detto nei precedenti capitoli, su ciò che si prova, ricavandone

Forum condotto dal Prof. Bernardo Nardi il 25 marzo 2009 in Facoltà.



Figg. 1-4: Carlo Crivelli, Polittico di Montefiore, particolari della Maddalena.

**BERNARDO NARDI, EMIDIO ARIMATEA, MARZIA DI NICOLÒ, SABRINA LAURENZI**

Psicologia Clinica e Psicopatologia  
Università Politecnica delle Marche

informazioni su quanto il contesto ambientale sia rassicurante o minaccioso, disponibile o rifiutante). I segnali percepiti appaiono carichi di componenti di giudizio e di indirizzo, che il bambino coglie verificando la possibilità di sintonizzarsi su di essi e di farli propri. L'attenzione per l'esterno è, dunque, centrale e le informazioni raccolte sono utilizzate per verificare e regolare le attivazioni interne, mentre queste cominciano ad essere riconosciute ed accettate se appaiono conformi alle informazioni ricevute.

La complessità e la variabilità dei segnali percepiti dall'ambiente rende questi ultimi poco prevedibili e meno facilmente fissabili nella memoria all'interno di situazioni e scene stabili. Al contrario, è richiesta una costante attenzione verso questi segnali, sia non verbali che verbali, in quanto da essi vengono ricavate e aggiornate le informazioni su di sé.

In questi casi, la comunicazione appare prevalentemente centrata non sulla reciprocità fisica (in termini di regolazione della distanza, tra protezione e distacco), ma sulla reciprocità semantica, in termini di approvazione e di regole. La reciprocità semantica può quindi essere individuata lungo un continuum, che va da modalità alte (comunicazioni frequenti, positive o negative che siano) a modalità basse (comunicazioni date e verificate di tanto in tanto, in modo attento ma emotivamente distaccato).

La messa a fuoco outward richiede dunque una costante attenzione ai messaggi

del caregiver e lascia meno spazio per focalizzare i segnali interni. Il bambino impara a leggere le informazioni ricavate dal contesto di reciprocità e, tramite esse, aggiorna il senso di sé, in termini di accettazione o rifiuto, alta o bassa amabilità, valore o indegnità.

A questo proposito, la possibilità di comprendere non solo le azioni, ma anche le intenzioni, le attivazioni emotive ed i pensieri degli altri è consentita dai sistemi dei "neuroni specchio", che si attivano sia quando agiamo o pensiamo in prima persona, sia quando percepiamo che lo fanno gli altri (Rizzolatti e Sinigaglia, 2006).

Le modalità alte o basse di reciprocità semantica outward consentono di affrontare e, possibilmente, di risolvere due problemi fondamentali: quelle alte di cogliere e sfruttare le aspettative dei propri simili per essere accettati, condivisi, apprezzati; quelle basse di partire dagli insegnamenti ricevuti nel corso della maturazione per iniziare a costruire rappresentazioni sempre più adeguate di sé e del mondo, che superino le incertezze deri-

vanti dalle contraddizioni e dai chiaroscuri della realtà.

Esse consentono quindi di sviluppare la capacità di percepire la comunicazione con gli altri lungo un continuum che può andare da espressioni di variabilità, di scarsa chiarezza e di ambiguità, da un lato, a modalità caratterizzate da una netta messa a fuoco dei contrasti, degli aspetti ambivalenti e dei chiaroscuri, dall'altro.

Negli sviluppi outward, infatti, la possibilità di cogliere il mondo interno dell'altro fa emergere due diversi tipi di competenze: a) quella di utilizzare (se e quando possibile, anticipandolo) il giudizio esterno per costruire percorsi di successo e di aggiornarli quando essi mutano con il cambiare delle mode e delle tendenze; b) quella di individuare teorie e modelli che spieghino in maniera soddisfacente e chiara l'esperienza, riordinandola a partire dal peso da dare agli aspetti contraddittori e contrastanti che essa presenta.

Quando la reciprocità comunicativa è elevata, il bambino inizia a costruire il senso di sé sulla base dei segnali che continuamente percepisce, da parte di una figura

accudente molto presente (in termini positivi o negativi), aggiornandoli in relazione a quanto essi appaiono confermati o disconfermati. In particolare, nei contesti ad alta reciprocità, i continui segnali ricevuti orientano le strategie adattive a cogliere l'insieme delle conferme o delle disconferme che da essi vengono ricavate, rendendo importanti la verifica dei risultati ottenuti ed i confronti operati.

Emergono così chiusure organizzazionali di tipo "contestualizzato", attente a ricavare, di volta in volta, il senso di sé in rapporto alle risposte ambientali rispetto ai comportamenti emessi ed al confronto con gli altri.

Il senso di sé, in relazione alle conferme o disconferme ricevute, può essere più o meno positivo o negativo ed orienta il comportamento futuro, limitando o ampliando l'orizzonte delle proprie aspettative nei confronti dei traguardi percepiti come possibili. Anche in questo caso si può osservare come la formazione del senso di sé, percepito in termini oggettivi, abbia una marcata impronta soggettiva, che porta a ricercare o ad evitare confronti con la



realtà esterna e ad anticiparsi successi o fallimenti che poi vengono riferiti a sé proprio sulla base del concetto tendenzialmente positivo o negativo che si ha. Un buon senso di sé porta a ricercare conferme dove si pensa di poterle trovare e di verificarle sulla base di bisogni e valori, leggendo le disconferme come eventi possibili nella vita, dolorosi, ma che non intaccano sostanzialmente il valore personale. Quando invece i confini personali sono marcatamente indefiniti e/o negativi, eventuali conferme vengono ricercate in maniera scarsamente adattiva e progettuale, rigida, mentre le disconferme vengono amplificate e la ricerca (o il rimpianto) di un obiettivo confermativo può divenire lo scopo dell'esistenza, senza valutare l'adeguatezza di quest'obiettivo rispetto ai bisogni personali (che non vengono affatto percepiti o lo sono solo in termini confusi e insufficienti).

Nei percorsi adattivi, la possibilità di rivolgere l'attenzione verso il contesto esterno, come modalità principale di decodificare il mondo interno, con le proprie percezioni ed emozioni, consente di acquisire con la maturazione nuove strategie: rivolgere l'attenzione agli altri permette di cogliere tempestivamente e di seguire nuove tendenze che emergono, nonché di trovare conferme utili non solo alla sopravvivenza, ma anche all'autoaffermazione. La stabilizzazione di chiusure organizzazionali contestualizzate permette quindi di leggere la variabilità ogni volta che la società cambia. La ricerca di conferme favorisce la sintonizzazione sul mondo interno dell'altro, capacità molto minore nelle modalità controllanti e distaccate.

D'altra parte, i soggetti che maturano questi processi di sviluppo dell'identità personale si trovano a proprio agio, in una società variabile e con riferimenti sfumati e multipli come quella moderna, solo se sono capaci di selezionare le conferme; inoltre, nel momento in cui riescono a far passare la creatività, possono gestire anche le disconferme. La "sfida", infatti, consiste proprio nel vedere quanto l'individuo riesce a trasformare una disconferma in una conferma, mentre quando essa diventa un gioco fine a se stesso non produce esiti adattivi.

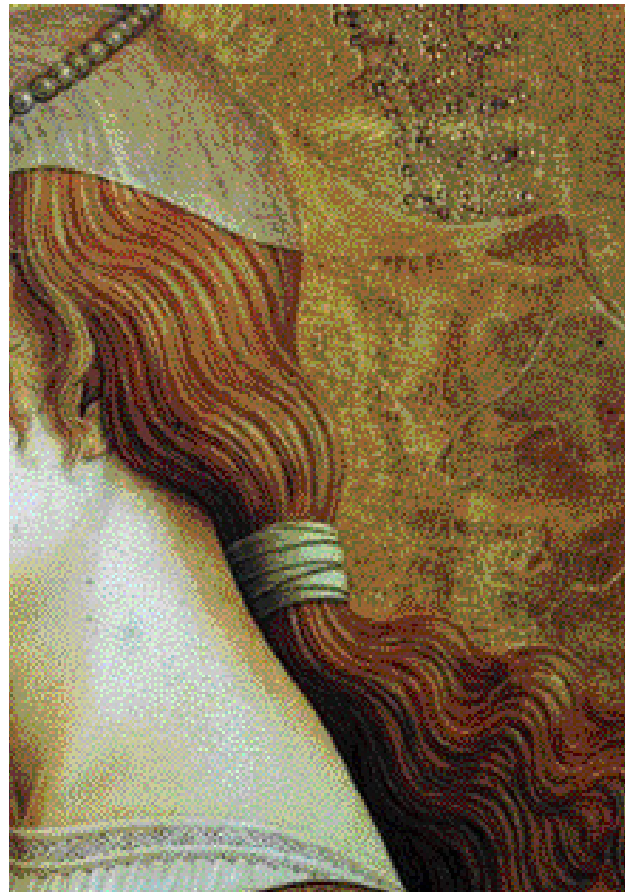
Questa modalità di chiusura organizzazionale può risultare vantaggiosa anche nei rapporti affettivi e consente di imparare a gestire il rapporto con l'altro, sia sul versante cognitivo (ad es., sviluppando modalità compiacenti o assertive di attaccamento), sia sul versante emozionale (sviluppando atteggiamenti reattivi, punitivi, seduttivi oppure fragili e indifesi).

La strategia adattiva è quella di sviluppare la competenza di utilizzare l'approvazione presente nei giudizi esterni (se e quando è possibile, anche prevedendola ed

anticipandola) per costruire percorsi di successo e per aggiornarli quando essi mutano con il cambiare delle mode e delle tendenze, dando una notevole importanza ai risultati conseguiti.

L'assetto emozionale prevalente all'interno di questo stile di personalità è caratterizzato da soddisfazione, fierezza ed orgoglio (nell'ambito di contesti confermantici e sintonici), ma anche da vergogna, senso di inadeguatezza o di colpa in contesti disconfermantici e discrepanti. I processi di astrazione sono attenti al "qui ed ora", centrati sui giudizi provenienti dall'esterno e, quindi, costantemente aggiornati in base all'evolversi delle situazioni.

Modalità equilibrate di attaccamento consentono di ricavare una buona identificazione emozionale e cognitiva con le figure genitoriali riuscendo, al tempo stesso, a differenziarsi da esse e a comportarsi analogamente anche nelle successive relazioni extra familiari (con insegnanti, coetanei, amici, partner, colleghi di lavoro). Come ha sottolineato Guidano (1988, 1992), riconoscere lo stato emotivo di una figura significativa è una condizione



necessaria per decodificare la stessa tonalità emotiva quando la si prova (messa a fuoco outward), ma occorre d'altra parte che il soggetto impari a distinguere il proprio sé dalla sorgente di identificazione. Solo in questo modo è infatti possibile costruire in maniera adattiva la propria identità, mantenendo un equilibrio dinamico tra tendenza verso l'esterno e tendenza verso l'interno; analogamente, può essere possibile imparare nel corso della maturazione a selezionare e a valutare in maniera sempre più duttile, astratta e critica le conferme e le disconferme ricevute dall'ambiente, costruendo progetti di vita adeguati ai bisogni interni.

Nel corso dell'adolescenza, l'interiorizzazione delle conferme ricevute consente di costruire un buon senso di sé e di investire negli ambiti in cui ci si riconosce capaci e dotati. Inoltre, se i processi di attaccamento non sono stati condizionati da modalità eccessivamente intrusive (in termini di anticipazione e ridefinizione dei propri bisogni), è possibile demarcarsi in maniera soddisfacente dagli altri, facendo emergere sempre meglio il mondo interno. In questo modo diventa possibile inquadrare quei traguardi futuri che appaiono rispondenti ai propri mezzi, nonché investire su figure che, a livello di esperienza immediata, risultano confermanti.

Pertanto, negli itinerari di sviluppo positivi, la ricerca di conferme diviene una modalità adattiva con la quale il soggetto individua e seleziona attivamente i propri obiettivi, sui quali investire e dai quali ricevere, a propria volta,

ulteriori conferme. In questi casi, le eventuali disconferme possono essere lette e riferite a sé come eventi negativi che dispiacciono, ma che non compromettono se non transitoriamente l'equilibrio interno; queste disconferme possono pertanto essere superate o attraverso la messa a punto di strategie più efficaci per raggiungere le mete prefissate o mediante la ricerca di nuovi obiettivi, più rispondenti al proprio modo di essere.

Pur essendo gran parte delle dinamiche psicologiche non consapevoli, nelle organizzazioni contestualizzate esistono modalità comuni di descriversi che risultano essere sufficientemente specifiche. A questo proposito, in una nostra ricerca abbiamo indagato quali fossero i bisogni prevalenti di questa organizzazione prendendo come campione un gruppo di 59 soggetti (16 maschi e 43 femmine). A tutti è stato chiesto di rispondere all'MQOP (Mini Questionario di indagine delle Organizzazioni di significato Personale). La figura 5 riporta in percentuale i risultati emersi. Le seguenti cinque domande sono risultate le più utilizzate e, quindi, quelle maggiormente significative per i soggetti contestualizzati:

- 1) "Per sentirmi adeguato/a è molto importante per me non deludere le aspettative degli altri";
- 2) "Per me è importante capire se gli altri mi approvano o meno";
- 3) "Per me è importante che il mio punto di vista venga condiviso dalle persone alle quali tengo";
- 4) "Quando gli altri mi criticano o mi disapprovano mi fanno sentire a disagio e inadeguato/a";
- 5) "Essere apprezzato/a e ricercato/a dagli altri mi fa sentire importante".

Nel complesso, le cinque domande sono accomunate dal fatto che fanno riferimento ad un contesto esterno, relativo alle persone delle quali si ha particolare considerazione.

Nel dettaglio, i contestualizzati si sono sentiti maggiormente descritti dalla domanda 3, alla quale l'89,9% del campione ha dato risposte decisamente affermative. La condivisione del pro-



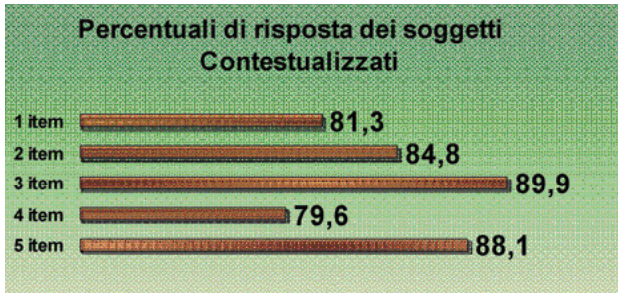


Fig. 5 - Percentuali di risposta dei soggetti con organizzazione contestualizzata agli item relativi ai temi di giudizio ed approvazione. Per i dettagli, vedi testo.

prio punto di vista da parte di persone alle quali si tiene è emerso come il bisogno più forte nella quasi totalità di questi soggetti.

Molto alta è risultata la capacità descrittiva anche della domanda 5; in questo caso i soggetti hanno evidenziato (nell'88,1%) il bisogno di essere apprezzati e ricercati dagli altri, mettendo in relazione il comportamento delle persone significative con i propri sentimenti positivi (soprattutto con la sensazione di sentirsi importanti). Occorre tenere presente che, se la considerazione da parte degli altri esprime un bisogno presente in qualunque personalità, data l'importanza del contesto relazionale per qualunque soggetto, la nostra ricerca ha tuttavia verificato che la percentuale più alta di risposta è stata riscontrata esclusivamente nell'organizzazione contestualizzata; inoltre, solo in questa organizzazione l'aumento dell'autostima può essere percepito come direttamente proporzionato all'apprezzamento esterno.

Dalla domanda 2, che consente di mettere in evidenza il bisogno di capire e riconoscere il punto di vista degli altri, si è sentito descritto l'84,8% dei contestualizzati. Il senso di conferma è in questo caso emerso nelle auto-descrizioni dalla relazione esplicita tra giudizio esterno ed approvazione personale. Infatti, come è stato già sottolineato, la capacità dei soggetti outward contestualizzati di "leggere" il giudizio esterno è uno strumento adattivo per sincronizzarsi con il contesto e per conseguire quindi risultati positivi.

La domanda 1 è stata considerata descrittiva dall'81,3% dei soggetti del campione, evidenziando in modo esplicito la ricerca di adeguatezza, che costituisce uno stato emotivo di natura prevalentemente cognitiva ed auto-valutativa. In dettaglio, otto soggetti esaminati su dieci hanno messo in relazione l'adeguatezza con il giudizio positivo degli altri: sentirsi adeguati significa, in questo senso, non

deludere le aspettative esterne. Anche altre personalità hanno messo in evidenza una condizione di benessere ricavata dal non deludere le aspettative esterne, ma non in maniera ugualmente specifica, cioè correlata con la percezione di adeguatezza personale.

Infine, dalla domanda 4 è risultato che il 79,6% dei soggetti si è descritto come non adeguato quando riceve critiche o disapprovazioni dagli altri. L'informazione ricavata da questa domanda è molto simile a quella della domanda 4, in quanto la modalità di descriversi dei contestualizzati ancora una volta ha riguardato la sensazione di adeguatezza. Inoltre, la differenza tra le percentuali delle domande 4 e 1 è stata minima; di norma viene data una differente interpretazione alle domande che descrivono sensazioni negative rispetto alle domande che indicano sensazioni positive, in quanto i soggetti tendono a rispondere con maggiore favore alle seconde rispetto alle prime. In questo caso la similarità dei punteggi ha costituito una ulteriore verifica di quanto sia importante, per i contestualizzati, sentirsi adeguati, ricavando la propria adeguatezza o attraverso le conferme esterne o dalla propria capacità di evitare le disconferme, come disapprovazioni o critiche.

In definitiva, anche attraverso la testistica - come l'MQOP - è possibile evidenziare che gli aspetti maggiormente descrittivi per i soggetti con organizzazione personale di tipo contestualizzato sono correlati al bisogno di capire e riconoscere il pensiero degli altri, percependo in esso una marcata componente valutativa, utilizzata poi come indice "oggettivo" per la propria autostima.

#### Riferimenti bibliografici

- Guidano V.F.: La Complessità del Sé. Bollati Boringhieri, Torino, 1988.
- Guidano V.F. Il Sé nel suo Divenire. Bollati Boringhieri, Torino, 1992.
- Nardi B.: Processi Psicologici e Psicopatologia nell'Approccio Cognitivo. Franco Angeli, Milano, 2001.
- Nardi B.: CostruirSi. Sviluppo e Adattamento del Sé nella Normalità e nella Patologia. Franco Angeli, Milano, 2007.
- Nardi B., Bellantuono C.: A new Adaptive and evolutionary conceptualization of the Personal Meaning Organization (P.M.O.) framework. European Psychotherapy, 8(1), 5-16, 2008.
- Nardi B., Molledo A.: Rol de la relacion de reciprocidad en el desarrollo de las diversas organizaciones de significado personal. Gaceta de Psiquiatria Universitaria (Universidad de Chile, Facultad de Medicina), 4(4), 3, 345-358, 2008.
- Rizzolatti e Sinigaglia.: So Quel che Fai. Il Cervello che Agisce e i Neuroni Specchio. Raffaello Cortina, Milano, 2006.

STEFANIA FORTUNA, MARIA CHIARA LEONORI

Storia della Medicina  
Università Politecnica delle Marche  
Biblioteca Comunale di Fermo

## Libri “sui denti” nella Biblioteca Comunale di Fermo

Nella mattinata del 5 maggio 2009, presso la Biblioteca Comunale di Fermo, la direttrice Maria Chiara Leonori e la dott. Natalia Tizi hanno presentato numerosi libri “sui denti”, pubblicati nel Cinquecento e nel Seicento, e li hanno gentilmente messi a disposizione degli studenti del corso di laurea per igienisti dentali, I anno, dell’Università Politecnica delle Marche. La Biblioteca Comunale di Fermo conserva infatti uno straordinario fondo antico di medicina, il più importante delle Marche. In questa biblioteca è

giunta tra il 1705 e il 1723, in una duplice donazione, la collezione dei libri medico-scientifici di Romolo Spezioli (1642-1723), nato a Fermo e vissuto a lungo a Roma come professore universitario e medico personale della regina Cristina di Svezia e del cardinale Azzolino. A questa si sono successivamente aggiunte le biblioteche degli ordini religiosi del territorio fermano, spesso ricche di libri scientifici, in seguito alle soppressioni napoleoniche e post-unitarie.

L’odontoiatria si costituisce tardi come disciplina autonoma e tardi entra nelle università. La prima cattedra è istituita a Boston, alla Harvard Medical School, soltanto nel 1867, e certamente anche in conseguenza dei grandi contributi che da questa disciplina erano di recente giunti alla

DE HUMANI CORPORIS FABRICA LIBER I.  
DE DENTIBVS, QUI ETIAM  
ostium numero ascribuntur. Caput XI. 45



PRÆSENTIS VNDECIMI CAPITIS FIGURÆ,  
ac ipsius caracterum Index.

*HAC* figura tam superioris maxilla, quam inferioris dentes, in altero latere exprimitur. quum enim utriusque lateris par sit ratio, abunde est alterius lateris dentes ex maxillis erutos delineasse. Si uero dentes maxillis adhuc infixos contemplari uisum sit, superioris Capitis figura inferioram eomonstram: seriem, quemadmodum tertis & quinta sexti Capitis figura superiorem. ubi & quarta eius Capitis figura alucolos prompte ostendit, quibus dentes infixuntur. Quandoquidem ex caluaria, quam illa figura expressimus, stediò superioris maxilla dentes euulsimus.

*AA* Dextri lateris octo superiores dentes.

*BB* Dextri lateris dentes octo inferiores.

*1, 2* Duo dextri lateris incisori.

*3* Dens caninus dexter.

*4, 5, 6* Quinque molares dextri. Hunc numerum & inferiori & superiori dentium classi accommodare integrum est. Nomina autem dentium, cum uarijs reliquorum ossium nomenclaturis, ex huius libri calce sumenda ueniunt: quod in eum locum nomina, quæcunque mihi hæcenus occurrere, duxerim reicienda.

*C* Basis notatur molaris dentis.

*D* Aries dentis incisori.

*E* Media molaris dentis pars hic delineatur, summis dentibus conspicuum ostensura.

Fig. 1 - Andrea Vesalio, De humani corporis fabrica, Basilea 1543.

medicina. Nel dicembre 1844 il dentista americano Horace Wells (1815-48) pratica con successo la prima estrazione in anestesia, utilizzando il protossido d'azoto. Un mese dopo cerca di presentare la scoperta alla comunità scientifica, ripetendo l'operazione al Massachusetts General Hospital di Boston, l'ospedale affiliato alla Harvard Medical School, ma il tentativo fallisce, con rammarico e umiliazione di Wells. In seguito il suo allievo William Morton (1819-68) sperimenta l'etere nelle estrazioni dentarie, e il 16 ottobre 1846 permette al chirurgo John Warren (1776-1856), tra i fondatori del Massachusetts General Hospital, di rimuovere pubblicamente un tumore al collo in un paziente anestetizzato. John Warren alla fine del suo intervento pronuncia la famosa frase "Gentlemen, this is no humbug", e annuncia al mondo la scoperta dell'anestesia che avrebbe cambiato la storia della medicina, contribuendo al decollo della chirurgia. A chi questa scoperta appartenga, Wells o Morton, è stata questione a lungo discussa e mai risolta, ma è certo che venga dai dentisti.

La carie e le malattie dentarie fanno la loro comparsa quando l'uomo diventa agricoltore, e fin dai tempi più antichi sono stati cercati rimedi empirici contro il dolore dei denti, il loro allentamento e la loro caduta. I medici greci, come per esempio Diocle di Caristo (IV sec. a.C.), parlano dell'applicazione di oppiacei e di altre piante analgesiche contro il mal di denti, mentre nei trattati del Corpus Hippocraticum (V-IV sec.) sono già suggeriti cauterio ed estrazione. Ma le tecniche di cauterizzazione delle gengive, nel caso di denti allentati, di legatura degli stessi con filo d'oro o di estrazione, con diverse complica-

zioni, che descrive l'otturazione con lamine d'oro dei denti cariati, una volta che siano stati ripuliti con trapani e lime, o di Ambroise Paré (1510-90). Quest'ultimo, famoso per aver sostituito la legatura dei vasi alla cauterizzazione con olio bollente nell'amputazione degli arti, descrive diversi strumenti da lui inventati o messi a punto per la cura dei denti e della bocca, come pinze per l'estrazione o otturatori palatali per i sifilitici.

Il trattato del Corpus Hippocraticum intitolato Dentizione è molto tardo, forse del I sec. d.C., e sembra raccogliere credenze popolari più che considerazioni mediche. Qui tra l'altro si legge che i primi denti sono formati dal latte materno con cui il neonato si nutre, mentre i denti permanenti dal cibo e dalle bevande che regolano la successiva alimentazione. Aristotele (384-322) è il primo che nelle opere zoologiche si occupi sistematicamente dei denti, del loro numero, della loro morfologia, struttura e fisiologia. Le sue affermazioni, interessanti per il tempo, non sono sempre corrette, ma hanno comunque avuto una grande fortuna. Per esempio, Aristotele ritiene che i denti nell'uomo crescano in continuazione, come nei roditori, probabilmente interpretando come crescita l'estrusione che avviene quando manca un dente in posizione opposta. In questo Aristotele è stato a lungo seguito da tutti gli anatomisti, compreso Andrea Vesalio (1514-64), che pubblicando il *De humani corporis fabrica* nel 1543 fonda la moderna anatomia umana. Per l'occasione, alla Biblioteca di Fermo, sono stati esposte diverse opere dei grandi anatomisti, dalla fine del Quattrocento all'inizio del Seicento, in cui i denti ricevono una trattazione specifica, talvolta

accompagnata da tavole: oltre alla citata opera di Vesalio, di cui la Biblioteca Comunale di Fermo conserva ben due esemplari della prima edizione, quelle di Alessandro Benedetti (1450-1512), Gabriele Fallopio



Fig. 2- Ambroise Paré, Opera, Parigi 1582 (ponte).



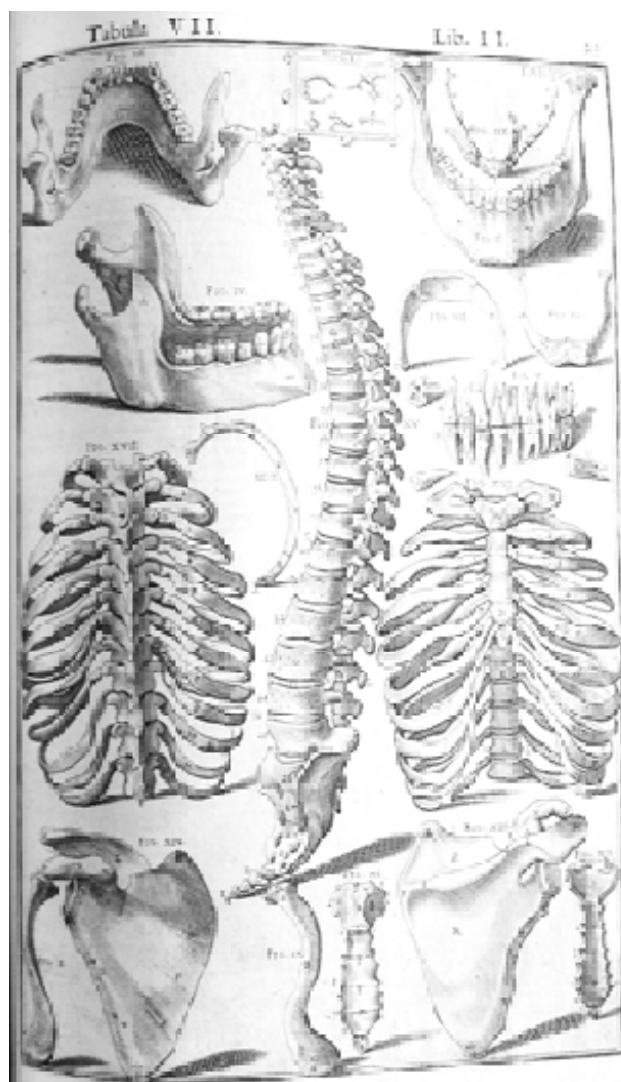


Fig. 3 - Adrian van de Spiegel, Opera omnia, Amsterdam 1645.

(1523-62), Realdo Colombo (1516-59), Adrian van den Spiegel (1578-1625) e altri ancora.

Nel 1563 Bartolomeo Eustachio (1510-1564), nato a San Severino, ma trasferitosi presto a Urbino, alla corte dei Della Rovere, e poi a Roma, al seguito del cardinale Giulio della Rovere, a Roma si impegna in numerose dissezioni soprattutto di parti "sottili", rivaleggiando con Vesalio. Pubblica nel 1563 un trattato Sui denti, in cui affronta in dettaglio morfologia, embriologia, istologia e fisiologia dei denti, confrontandosi con i testi del passato e contando soprattutto sulle sue osservazioni dirette. Quest'opera di Eustachio è il contributo più

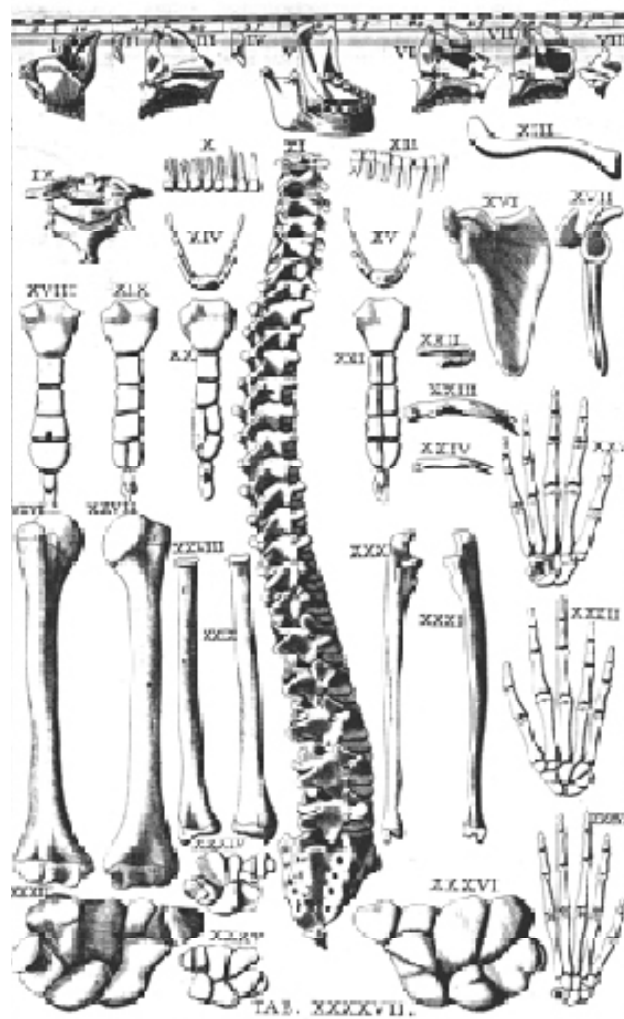


Fig. 4 - Bartolomeo Eustachio, Tabulae anatomicae, Roma 1714.

avanzato del Cinquecento sui denti, destinato a rimanere insuperato per oltre due secoli. Non ci sono tavole anatomiche che l'accompagnano, ma i denti sono rappresentati in una delle grandi tavole, la XXXXVII, fatte incidere da Eustachio nel 1552 e stampate soltanto nel 1714 da Giovanni Maria Lancisi, quando, con l'aiuto del papa Clemente XI, le ritrova fortunatamente ad Urbino. Del trattato Sui denti di Eustachio la Biblioteca Comunale di Fermo possiede, anche in questo caso, ben due copie, diversamente legate, che gli studenti della nostra Università hanno potuto prendere in mano - credo - con una certa emozione.

## Paola Binetti presenta ai nostri Lettori il suo ultimo libro



delle cure si può parlare di scelta di profili di cura diversi. Mentre il rifiuto della nutrizione e idratazione, così come appare nelle proposte più radicali, è assoluto e si presenta come una nuova forma di "patologia" mortale. Si sceglierebbe in definitiva di morire di fame e di sete, perché non si considera degna di essere vissuta la condizione di coma e di stato vegetativo.

Tra gli interrogativi più inquietanti che il medico oggi deve affrontare c'è quello del possibile rifiuto delle cure da parte del paziente, perfino dei trattamenti salvavita, un rifiuto che espropria il medico del valore fondativo della sua professione, quello che lo vede impegnato dalla parte della cura e della vita del paziente. Dialogare con un paziente che intende rinunciare alle cure e che interpella il medico per essere assistito in tal senso è una sfida

Il filo di Arianna che attraversa questo libro è l'analisi critica di un nuovo diritto che sembra volersi imporre all'attenzione di medici e malati, giuristi ed economisti, il diritto di auto-determinare la propria morte, prefigurandone le condizioni e i modi. Un diritto di nuova generazione che contrasta con una tradizione secolare a cui i medici si sono sempre ispirati: il diritto alla vita, intesa nella sua duplice accezione di dono e di responsabilità. Una tradizione che la nostra Costituzione recepisce considerando la vita un valore così forte da configurare il carattere universalistico del diritto alla salute, per cui impegna lo Stato a garantire a tutti tutte le cure di cui possono aver bisogno, per salvaguardarla come un bene prezioso, prerequisito per ogni altro diritto.

La prima parte del libro ha un carattere tra lo storico e il giornalistico, e riporta una serie di fonti da cui è possibile ricavare la complessa strategia con cui in Italia, sulla scia di quanto accade in altri Paesi, si sta cercando di proporre, a volte perfino di imporre, questo nuovo diritto. Il diritto a morire, che in alcuni casi assume i connotati di una vera e propria richiesta eutanasica, e viene presentato come segno concreto di una libertà, vissuta fino alle sue estreme conseguenze, espressa non solo attraverso il legittimo, seppur discutibile, rifiuto delle cure, ma anche attraverso il rifiuto di qualsiasi forma di nutrizione e di idratazione. Il libro analizza in dettaglio la differenza che c'è tra il diritto al rifiuto delle cure e la legittimazione del rifiuto anticipato della nutrizione e idratazione. Intanto il rifiuto delle cure non è mai assoluto e non include –fortunatamente!– le cure palliative e le terapie antidolorifiche, per cui più che di vero e proprio rifiuto

inedita per il medico. Deve capire cosa esattamente il paziente stia chiedendo e cosa si aspetti da lui; deve integrare il rispetto per il malato e per le sue scelte, con la sua responsabilità personale e con i principi della deontologia professionale. Serve al medico una grande capacità di ascolto, per evitare accuratamente qualsiasi forma di banalizzazione o di déjà vu: le richieste del paziente possono spiazzarlo e possono perfino tentare di capovolgere la tradizionale dinamica medico-paziente. Non è il medico che informa il paziente per ottenerne il consenso, ma il malato che informa il medico per guadagnarne l'assenso. Gestire questa nuova relazione può diventare davvero problematico e il medico può sentirsi in difficoltà ad agire in scienza e coscienza. I quesiti posti dal paziente non possono essere risolti ricorrendo solo al sapere clinico e tanto meno a quello tecnico-scientifico. Interpellano altre categorie dell'agire umano, ma il malato vuole avere come interlocutore il medico e non un filosofo o un giurista. E' con lui che vuole parlare, perché a lui e solo a lui - in ogni caso!- affida la sua vita. E il medico non può sottrarsi a queste domande, non può rifugiarsi in un comodo anonimato, scusandosi col dire "Non tocca a me intervenire in tal senso... faccia lei! Decida lei... La vita è sua!". Quando il malato si rivolge al medico la sua vita non è più solo sua, proprio perché in un certo senso ha deciso di dividerne la cura con quel medico e si affida a lui, perché si fida di lui. E' la relazione di fiducia quella in cui si iscrive il riconoscimento della competenza del medico, ed è sempre la relazione di fiducia che fa da cornice e da sfondo



a tutti gli interventi del medico, concordati si con il paziente, ma poi assunti con piena responsabilità personale e gestiti autonomamente.

Nel Libro ci si chiede con insistenza, ad esempio, se davvero accanto al diritto alla vita esista anche un diritto alla morte oppure se la morte vada accettata con i suoi tempi e i suoi modi; ci si chiede quando appare il desiderio di morire e perché e come si possa entrare in relazione con un paziente che desidera morire, per condividerne la sofferenza, ma senza per questo sentirsi obbligati ad esaudire la sua richiesta. Ci si chiede cosa sia il dolore: come si possa affrontarlo e fino a che punto ci si possa spingere per sopprimerlo. Ma soprattutto ci si chiede cosa significhi oggi parlare di qualità e di dignità della vita. La domanda più inquietante del nostro tempo è proprio questa: se ci siano vite più o meno degne di essere vissute e se abbia un senso decidere chi far nascere e chi no.

Ci si chiede in che rapporto stanno tra loro autonomia del paziente e responsabilità del medico soprattutto nella dinamica del consenso informato; come si può promuovere l'educazione del paziente, soprattutto in tema di stili di vita, nel rispetto delle sue credenze e delle sue convinzioni, dei suoi giudizi di valore sulla vita e sulla morte, sul dolore e sulla qualità di vita. Ci si chiede in che modo si possa integrare rispetto per la privacy e tutela della salute pubblica; e ancora privacy e razionalizzazione dei flussi informatici a cui pure sono affidati tanti dati sensibili della vita individuale. Anche sotto il profilo organizzativo le questioni sono molte e mettono a confronto l'esigenza di un miglioramento continuo della qualità in sanità con il progressivo assottigliamento delle risorse disponibili; in che modo la responsabilità personale può tradursi in responsabilità sociale quando i processi decisionali coinvolgono sempre più persone, e la diversità dei giudizi e delle valutazioni sembra interpellare la coscienza di tutti e di ciascuno, ecc...

Il libro analizza l'ipotesi che sia in atto il tentativo di una rivoluzione silenziosa che tenta di contrapporre la responsabilità nella tutela della propria salute alla libertà di rifiutarne i vincoli e suggerisce nuovi campi per la formazione dei medici e soprattutto una costante riflessione sui mutamenti socio-culturali che ci circondano. Oggi appare sempre più chiaro come il futuro della medicina non passi solo attraverso i progressi delle scienze sperimentali, ma richieda un'interazione profonda con le scienze umane. Una interazione indispensabile per provare a dare risposte significative ai grandi quesiti, spesso del tutto inediti e inattesi, che la Medicina si pone e che altre scienze ed altri saperi pongono alla medicina, a cominciare dalla biopolitica e dalla biogiuridica, sollecitate a rispondere ad alcune delle grandi questioni del nostro tempo, tutt'altro che facili da affrontare: cos'è la vita, quando inizia, come si sviluppa; cos'è la morte: quando si può parlare di morte, come si può dialogare con la morte...

I progressi della scienza e della tecnica, soprattutto quando si collocano sulle due frontiere essenziali della vita dell'uomo: l'origine della vita e la sua fine, non permettono ai medici di sottrarsi alle responsabilità di fare una continua e costante opera

di riflessione e di educazione alla salute. La vita dell'uomo deve molto alla scienza e alla tecnica, eppure oggi davanti ad una serie di istanze la scienza, o più ancora la tecnica, sono percepite in modo fortemente problematico. Lasciano presagire il lato oscuro di una tecnocrazia arrogante che invece di mettersi al servizio dell'uomo, tenta di servirsene per realizzare obiettivi propri, estranei ai bisogni reali della persona malata. Sono problemi che i medici stanno cercando di affrontare, confrontandosi non solo con quei colleghi che si dedicano a tempo pieno alla attività di ricerca, ma anche con biotecnologi e con ingegneri biomedici, con filosofi, giuristi, bioeticisti, economisti, sociologi e giornalisti. Il nuovo paradigma della salute include tutti, con competenze e responsabilità diverse, ma con una forte propensione al confronto, alla dialettica interdisciplinare, all'abbandono di logiche semplicistiche che non consentono di elaborare una nuova e più solida conoscenza dei processi che coinvolgono la tutela della vita e della salute.

Per questo è necessario che cambi anche l'orizzonte formativo della facoltà di medicina, ampliandolo e sollecitandolo a non chiudersi negli stretti confini del paradigma biologico, in modo che gli studenti acquistino fin dall'inizio della loro formazione una mentalità professionale più aperta. Le competenze tecnico-scientifiche, pur così necessarie da risultare imprescindibili, non sono sufficienti e a volte non bastano neppure ad inquadrare correttamente i problemi clinici che i malati pongono ai loro medici. C'è bisogno di attingere continuamente ad altri saperi, per evitare false soluzioni e comprendere almeno in parte la complessità che presentano i nuovi problemi, nessuno dei quali consente di rinchiudersi in confini strettamente specialistici e meno ancora nei limiti angusti dell'ultraspecializzazione. Il bisogno di aggiornamento non è solo interno al proprio profilo di competenze, richiede nuove e costanti aperture da includere nel proprio bagaglio culturale. Ed è un bisogno che scaturisce con tanta maggiore intensità, proprio quando le proprie teorie di riferimento non sono più in grado di fornire risposte soddisfacenti alle domande che le persone pongono. E' allora che si sente l'esigenza di sviluppare nuove piste di riflessione, che consentano di capire meglio come stiano evolvendo i bisogni di salute delle persone e quali soluzioni si stanno profilando all'orizzonte. E a bisogni multidimensionali occorre offrire risposte multidimensionali.

Per orientarsi in questo scenario così vasto e problematico senza smarrirsi, c'è bisogno di ritrovare quella unità del sapere che consenta di giungere al cuore dei tanti problemi indicati, in modo sapienziale e non solo meramente scientifico. Scienze sperimentali e scienze umane non possono essere considerate in una logica di distinzione che gradatamente scivola verso la contrapposizione tra saperi diversi per oggetto, per metodo e per applicazioni. Proprio la medicina mostra quanto sia necessario alle une e alle altre mantenere un costante rapporto d'interazione e d'integrazione per raggiungere il proprio oggetto specifico: non è possibile ad esempio parlare di vita biologica dell'uomo senza tener presente la sua vita relazionale e la sua storia biografica. L'uomo è un soggetto unico ed unitario, di cui la medicina si prende cura con le sue specializzazioni, ma proprio





i saperi specialistici sanno quanti e quali siano i problemi che non riescono ad affrontare e a risolvere se non recuperano una visione più ampia e completa della persona.

Gli specialisti non possono distinguere tra vita biologica, vita relazionale, biografia, ecc.... La vita biologica è intrinsecamente relazionale, così come ogni relazione ha sempre un suo substrato biologico. Sono proprio gli studi biologici che ci mostrano come sia variegata la capacità di comunicare dei viventi e sono gli studi di scienza della comunicazione che mettono in risalto quanto sia importante la componente sensoriale per captare e decodificare i messaggi che riceviamo. Il corpo umano è sempre il corpo di un uomo concreto e il medico non si prende mai cura solo di un corpo, ma della persona che nello stesso tempo ha quel corpo ed è quel corpo. Di una persona che è inserita in un contesto sociale, che ha degli affetti e dei legami di cui si sente responsabile e che nello stesso tempo le assicurano la necessaria relazione di cura. Per conoscere e comprendere questa persona non bastano i saperi scientifici, serve il contributo delle scienze umane che, attraverso la riflessione etico-antropologica, offrono strumenti ed argomenti preziosi, che consentono di osservare, capire e rivalutare ogni esistenza, riconoscendone la sua irripetibilità. E al medico oggi si chiede sempre di più questo impegno non solo per il suo valore scientifico ma anche per la sua profonda dimensione etica. I malati non sono mai, ma proprio mai, solo corpi, sono sempre e prima di tutto persone, con una loro storia personale che aiuta a capire non solo come e perché si sono ammalate, ma anche come e perché possono essere aiutate a curarsi e perfino a guarire definitivamente. Il chi è del malato è spesso molto più importante del cos'ha il malato. È più importante capire chi è il malato che ha questa malattia, che non qual è la malattia che ha questo malato. La categoria dell'essere ha una pregnanza semantica che consente di penetrare nella progettualità esistenziale di una persona, molto più di quanto non accada con la categoria dell'avere. Permette di capire le ragioni per cui una persona vuole continuare a vivere, il contesto valoriale in cui vede e valuta la sua esistenza, o le eventuali ragioni per cui non vuole più vivere. Proprio in questa prospettiva si può inquadrare meglio il principio di autodeterminazione, per cui il paziente può guardare all'ampio raggio delle sue possibilità di scelta, includendo anche il diritto al rifiuto delle cure, senza però sorpassare la frontiera della indisponibilità della vita umana, della sua vita.

Ricostruire l'unità del sapere nell'itinerario esistenziale di ogni persona: come soggetto cosciente e come soggetto conosciuto, è la sfida che la Società della conoscenza ci pone oggi e ci porrà sempre più nei prossimi anni. C'è bisogno di sottrarsi alla tentazione dei saperi specialistici fini a se stessi, con tutti i tecnicismi che comportano, perché anche la tecnologia ha bisogno di sviluppare una sua interfaccia con la dimensione umanistica del sapere. Altrimenti il sapere tecnologico finisce col generare una vera e propria tecnocrazia, cosa che accade rapidamente quando si perde il riferimento antropologico al fine e alla natura dell'uomo, ed è allora che la tecnocrazia si trasforma in una realtà ostile all'uomo.

Nel libro si sottolinea ripetutamente come oggi più che mai la

Medicina non possa sottrarsi a queste domande che hanno un profondo respiro esistenziale: toccano il medico come persona e come professionista, e nello stesso tempo sono domande con un preciso riferimento metafisico. Ma da troppo tempo il medico ha rinunciato all'approfondimento filosofico delle sue conoscenze per dedicarsi con maggior impegno al sapere sperimentale, al pragmatismo consolidato della medicina basata su prove di evidenza. Oggi queste domande però interpellano lui, come il giurista, il filosofo, il sociologo ed il politico. Toccano tutti gli uomini e li sollecitano a chiedersi cosa sia giusto fare e cosa sia sbagliato, cosa sia bene e cosa non lo sia, proprio rispetto alla vita e alla morte, alla malattia e al dolore, alla disabilità e agli stati di minima o di mancata coscienza. Invitano a riflettere sulla natura umana, a cercare di capire se ci sia una legge naturale, quali siano le sue caratteristiche, in che rapporto stia con il diritto positivo e quindi quali responsabilità competano al legislatore, chiamato a legiferare in queste aree così sensibili. Ma il legislatore sa bene quanto sia essenziale il ruolo del medico in questi casi, perché il suo sapere anche se non è esaustivo –nessun sapere lo è mai!- pure è un costante punto di riferimento per capire attraverso la corporeità dell'uomo chi sia l'uomo e di cosa abbia realmente bisogno.

La Conferenza nazionale dei Presidenti di Consiglio dei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia da oltre vent'anni lavora appassionatamente e instancabilmente su questo tema. Non tanto il medico che vorrei... quanto il medico che serve, perché la dimensione del servizio è la filigrana sulla quale si iscrivono tutte le altre conoscenze e competenze del medico. Dinanzi alla graduale spersonalizzazione del rapporto terapeutico, i medici, almeno alcuni di loro!, dopo aver cullato l'illusione di poter prescindere dalla soggettività del paziente, ormai sentono sempre di più l'esigenza di chiamare in causa la consapevolezza del paziente e una nuova responsabilità da parte loro. Il malato non accetta più di essere considerato come un semplice destinatario di decisioni protocollari e di gesti standardizzati, ma rivendica il bisogno di capire, di essere informato, di essere assistito anche nei suoi bisogni emotivi e relazionali e, soprattutto, riafferma il suo diritto a decidere, a scegliere tra le diverse opzioni di cura, valutandone pro e contro con il medico, ma riservandosi l'ultima parola.

Il medico è quindi sollecitato a riflettere continuamente sul sapere medico che occorre mettere in campo di volta in volta, partendo dall'incontro con l'esistenza singolare e irripetibile di ciascun paziente. Ognuno di loro va considerato non come un caso clinico da studiare e da risolvere, ma come una persona che soffre e che chiede aiuto, senza che la sua vulnerabilità e la sua dipendenza ne scalfiscano la dignità. E in questa logica della cura diventa essenziale la disponibilità a tradurre la relazione di aiuto anche sul piano della formazione e della conoscenza del paziente, spiegando le cose, utilizzando un linguaggio accessibile, mettendo in campo una profonda onestà intellettuale, necessaria per valutare e prospettare le alternative possibili.

Paola Binetti





**BENEDETTA COSTANTINI,  
ANTONELLA POLONI, PIETRO LEONI**

Malattie del sangue  
Università Politecnica delle Marche

## Chemioterapia di induzione con idarubicina e citosina arabinoside ad alte dosi associati ad amifostina nella leucemia acuta mieloblastica dell'anziano

La Leucemia Acuta Mieloide (LAM) è il risultato d'una sequenza di mutazioni somatiche in una cellula ematopoietica multipotente o in un progenitore più differenziato, già orientato.

L'incidenza di LAM aumenta con l'età, da un caso su 100.000 abitanti/anno all'età di 40 anni, a più di 15 su 100.000 abitanti/anno all'età di 75-80 anni<sup>1, 2, 3, 4</sup>.

I protocolli chemioterapici utilizzati nell'anziano sono caratterizzati da un'elevata tossicità ematologica ed extraematologica, con conseguente sensibile riduzione della qualità della vita, e da una percentuale di Remissioni Complete (RC) bassa<sup>5, 6</sup>.

Nei pazienti con età maggiore di 60 anni è più elevata l'incidenza di LAM secondarie (a mielodisplasia, disordini mieloproliferativi cronici, pregresse chemioterapie per altre neoplasie) e di LAM "oligoblastiche"<sup>7</sup>; sono inoltre più frequenti le alterazioni cariotipiche con perdita di materiale genetico<sup>8, 9</sup>.

In questo gruppo di pazienti si presenta con maggiore frequenza l'espressione di geni che mediano la resistenza ai farmaci. La MDR1 (Multi Drug Resistance 1) è stata trovata nel 71% dei blasti leucemici dei soggetti affetti da LAM d'età maggiore di 55 anni, rispetto al 35% dei più giovani<sup>10, 11, 12</sup>.

Le LAM secondarie costituiscono dal 24 al 56% delle LAM dell'anziano<sup>13</sup>; si associano ad anomalie citogenetiche che coinvolgono i cromosomi 5 e 7, sono meno responsive alla chemioterapia, hanno una sopravvivenza libera da malattia ed una percentuale di RC inferiori ed una prognosi peggiore<sup>14</sup>.

Nelle LAM dell'anziano la mortalità è elevata, ciò deriva dalle particolari caratteristiche cliniche e biologiche del paziente anziano.

Vista la sua "fragilità", spesso si decide di ridurre la dose di Daunorubicina per timore della cardiotoxicità: se l'Antraciclina è impiegata a dosaggio pieno può portare però ad una diminuzione dei decessi precoci per la maggiore rapidità nel raggiungimento della RC<sup>15</sup>.

Gli adulti d'età inferiore a 60 anni trattati con regime d'Induzione associando Antracicline e Citosina Arabinoside raggiungono una RC nel 65-73% dei casi, l'outcome dei pazienti con più di 60 anni è decisamente peggiore<sup>16</sup>.

Tesi di laurea presentata e discussa in Facoltà dalla Dott.ssa Benedetta Costantini il 24/7/2008, relatore il Prof. Pietro Leoni, corelatore la Dr.ssa Antonella Poloni.

### Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la fattibilità e l'efficacia di uno schema chemioterapico di Induzione comprendente alte dosi di Citosina Arabinoside, una dose di Idarubicina ed il Granulocyte Colony Stimulating Factor, che è lo schema del Memorial (MSKCC ALL-3 protocol) utilizzato principalmente come terapia di salvataggio nei pazienti con Leucemia Acuta, Mieloide e Linfoblastica<sup>17</sup> e modificato con l'aggiunta di un citoprotettore, l'Amifostina nei nostri pazienti.

Gli end points primari dello studio sono stati:

- 1) valutare la sicurezza di questo schema;
- 2) valutare l'efficacia antileucemica.

End points secondari sono stati:

- 1) valutare la durata dell'ospedalizzazione durante l'Induzione;
- 2) valutare la percentuale di pazienti eleggibili per la raccolta di cellule staminali periferiche (PBSC) ed autotrapianto;
- 3) valutare la Overall Survival, la Event Free Survival (EFS) e la Disease Free Survival (DFS).

### Caratteristiche dei pazienti

Da giugno 1999 a dicembre 2007 sono stati osservati 125 pazienti con età maggiore o uguale a 60 anni affetti da LAM non M3 (de novo o secondaria).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a Valutazione Geriatrica Multidimensionale semplificata<sup>18</sup>.

Il limite d'età superiore stabilito è quello di 80 anni. I pazienti "fragili" sono stati avviati alla terapia palliativa; i pazienti "fit", sono stati valutati anche per la riserva funzionale extraematologica, mentre i pazienti con severe insufficienze d'organo, non legate all'emopatia, o con una frazione d'iezione inferiore al 50%, sono stati anch'essi esclusi.

Settantanove pazienti hanno soddisfatto tutti i criteri d'inclusione.

I cariotipi considerati a prognosi favorevole sono stati t(8;21) e l'inv(16). Pazienti con +8, -Y, +6, 12p- e cariotipo normale, sono stati classificati come a rischio intermedio. I pazienti con alterazioni complesse (almeno tre anomalie citogenetiche) o con anche una sola delle alterazioni -5/del(5q), -7/del(7q), inv(3q), 20q, 21q, del(9q), t(6;9), t(9;22), o 17p o 11q23<sup>19</sup> sono stati considerati ad alto rischio.

Tutti i pazienti arruolati nel protocollo hanno dato il consenso informato; il Comitato Etico del nostro Centro ha approvato lo studio.

### Schema di trattamento

#### Induzione

Lo schema d'induzione ha previsto l'infusione endovena di Citosina Arabinoside 3000 mg/m<sup>2</sup> per cinque giorni consecutivi e Idarubicina endovena 40 mg/m<sup>2</sup> il terzo giorno; prima dell'infu-





sione di Idarubicina tutti i pazienti ricevevano un pretrattamento con Amifostina (750 mg/m<sup>2</sup>); l'Amifostina veniva somministrata dopo un'adeguata idratazione e Desametasone 16 mg endovena<sup>20</sup>.

Nei pazienti d'età maggiore di 70 anni la dose d'Idarubicina e Citosina Arabinoside è stata ridotta del 25%.

La rivalutazione midollare è stata eseguita tra il ventesimo ed il ventottesimo giorno dal termine della chemioterapia ed un ciclo di reinduzione è stato eseguito in quei pazienti che mostravano inequivocabilmente una persistenza di malattia (più del 5% di blasti nel midollo osseo) con un midollo non francamente aplastico.

Il Filgrastim è stato somministrato sottocute a partire dal primo giorno dopo il termine della chemioterapia alla dose di 5 µg/kg di peso corporeo, fino al recupero dei neutrofili.

Consolidamento, raccolta di Peripheral Blood Stem Cells e trapianto autologo

Venivano sottoposti a chemioterapia di consolidamento i pazienti con un performance status tra 0 e 2 (secondo WHO) ed una bilirubina sierica inferiore o uguale a due volte il valore normale, con frazione d'eiezione ventricolare maggiore o uguale al 45% all'ecocardiogramma per quei pazienti che avevano sviluppato tossicità cardiaca durante il trattamento d'induzione.

La mobilizzazione delle cellule staminali periferiche è stata programmata dopo il consolidamento ed è stato somministrato Filgrastim alla dose di 5 µg/kg/die sottocute a partire dal primo giorno dopo la fine della chemioterapia fino al termine delle procedure leucaferetiche. La dose minima di cellule CD34+, necessaria per il trapianto autologo, doveva essere almeno 3 x 10<sup>6</sup>/kg.

I pazienti che mantenevano la RC dopo una raccolta adeguata di Peripheral Blood Stem Cells venivano sottoposti ad autotrapianto.

Per essere eleggibili al trapianto autologo, i pazienti dovevano conservare un performance status inferiore a 2 (secondo WHO), transaminasi e bilirubina a livelli sierici inferiori a due volte il valore normale ed una frazione di eiezione ventricolare maggiore o uguale al 50%. I pazienti che avevano sviluppato una tossicità extraematologica di grado severo venivano considerati non eleggibili per il trapianto autologo e venivano trattati a discrezione del medico; anche in caso di recidiva il paziente riceveva una seconda linea di chemioterapia in base alla decisione del clinico.

Tutti i pazienti sono stati comunque valutati seguendo il criterio della intention to treat.

Terapia di supporto

La profilassi antibiotica ed antifungina è stata attuata con Ciprofloxacina 500 mg per os o 400 mg endovena due volte al giorno, più Fluconazolo 400 mg per os o endovena al giorno. Se i pazienti sviluppavano neutropenia febbrile, si continuava con la Ciprofloxacina e veniva iniziata una terapia antibiotica endovena

ad ampio spettro. La terapia antibiotica veniva continuata finché la conta assoluta dei granulociti neutrofili non superava i 500/µl e, comunque, fino alla completa risoluzione di ogni segno clinico, radiologico o microbiologico d'infezione.

Le linee guida per il supporto trasfusionale includevano trasfusioni profilattiche di piastrine quando la conta scendeva al di sotto di 10.000/µl in pazienti asintomatici e trasfusioni di emazie concentrate se l'emoglobina era inferiore a 8 g/dl. L'inizio della nutrizione parenterale totale era previsto per tutti i pazienti al termine dell'induzione, fino al completo recupero della conta dei polimorfonucleati.

Definizione della risposta

La risposta alla terapia d'induzione è stata valutata secondo i criteri SWOG<sup>21</sup>.

La definizione di RC richiede una condizione d'assenza di malattia morfologicamente visibile ed una conta assoluta di neutrofili maggiore di 1000/µl e più di 100.000 piastrine/µl.

L'OS è stata misurata dall'inizio del trattamento d'Induzione fino alla morte per qualsiasi causa. La EFS è stata misurata dalla data della diagnosi fino alla data di relapse o di morte per qualsiasi causa. La DFS è stata misurata dalla data della remissione completa fino a quella di relapse.

Il tempo per il recupero dei neutrofili è stato misurato dal giorno successivo al termine della chemioterapia fino al primo giorno in cui il valore assoluto dei neutrofili era maggiore o uguale a 500/µl per due misurazioni consecutive in due giorni differenti.

Il tempo per il recupero piastrinico è stato definito con lo stesso criterio, fino al raggiungimento di una conta maggiore o uguale a 20.000/µl (per almeno tre giorni consecutivi senza supporto trasfusionale).

La durata dell'ospedalizzazione è stata misurata dall'inizio del protocollo d'induzione fino alla prima dimissione del paziente dall'ospedale o al decesso, qualora accaduto.

Recupero ematologico e tossicità

Ripresa ematologica

Il tempo mediano per il raggiungimento di un numero di polimorfonucleati superiore a 500/µl è stato 16 giorni sia dopo l'induzione (range 9-29) che dopo il consolidamento (range 5-35). Il tempo mediano per la ripresa piastrinica indipendente da trasfusioni è stato 15 giorni dopo l'Induzione (range 5-39) e 17 giorni dopo il consolidamento (range 8-49).

Il numero mediano di unità d'emazie concentrate trasfuse è stato 10 (range 3-18) in Induzione e 6 (range 0-20) durante il Consolidamento; il numero mediano di unità di piastrine trasfuse è stato 5 (range 0-22) per l'induzione e 4 (range 0-22) per il consolidamento.



**Tossicità durante la chemioterapia d'induzione**

Quattro pazienti (5,1%) sono deceduti per cause potenzialmente legate al trattamento.

Durante la fase aplastica la durata mediana della febbre è stata 5 giorni (range 0-17), mentre la durata mediana della terapia antibiotica endovenosa è stata 15 giorni (range 0-66).

In particolare sono stati osservati 66 episodi febbrili: 9 casi di febbre di origine sconosciuta (FUO, Fever of Unknown Origin) (13,6%), 51 episodi (72,3%) infettivi di grado III-IV e 6 episodi (9,1%) infettivi di grado I-II.

Mentre la febbre in corso di neutropenia e gli episodi infettivi gravi (grado III-IV) hanno rappresentato la più importante conseguenza della mielosoppressione, la tossicità extraematologica maggiore durante l'Induzione è stata la mucosite gastrointestinale di grado III-IV, (nel 25,3% dei pazienti). Una tossicità epatica severa è stata registrata nell'11,3% dei casi.

La durata mediana del ricovero è stata 29 giorni (range 15-69).

**Tossicità durante la chemioterapia di consolidamento**

Durante la fase aplastica la durata mediana della febbre (con temperatura corporea maggiore di 38° C) è stata 2 giorni, (range 0-15), mentre la durata mediana della terapia antibiotica endove-

nosa è stata 10 giorni (range 0-32).

Abbiamo registrato 41 episodi febbrili, rappresentati da 7 FUO e da 34 infezioni di grado severo (82,9% degli episodi febbrili).

Abbiamo anche osservato una tossicità gastrointestinale lieve (grado I-II) nel 52,9% dei casi, una tossicità neurologica di grado III-IV nel 3,9% dei pazienti ed una tossicità cardiovascolare di grado III-IV nel 9,8% dei casi.

La durata mediana dell'ospedalizzazione è stata di 24 giorni (range 14-61).

**Risposta alla chemioterapia d'induzione**

Dopo il primo ciclo d'induzione, 57 (72,1%) dei 79 pazienti hanno raggiunto la remissione completa; 18 pazienti (22,8%) hanno mostrato una malattia resistente, ma 4 di questi hanno ottenuto una significativa clearance dei blasti midollari dopo un secondo ciclo d'Induzione. I decessi registrati dopo l'induzione sono stati 4 (5,1%).

L'iperleucocitosi, il citotipo FAB, il cariotipo, l'età, l'evoluzione da una pregressa MDS non influenzano la risposta alla chemioterapia d'Induzione (analisi univariata).

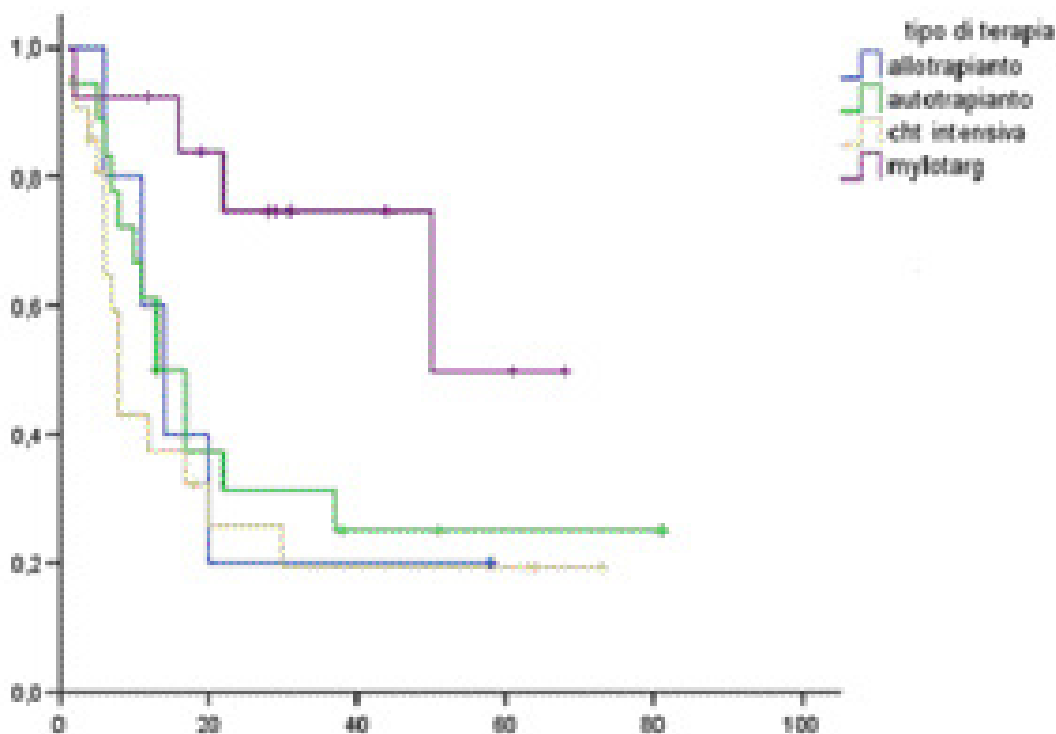


Fig. 1 - Overall Survival stratificata per terapia.



## Outcome e sopravvivenza globale

### Outcome dopo chemioterapia d'induzione

La RC dopo Induzione è stata ottenuta nel 72,1% dei pazienti. Dei 57 pazienti che hanno ottenuto una RC, 52 sono stati avviati ad una terapia di consolidamento (5 pazienti non sono risultati idonei a proseguire lo schema terapeutico per eccessiva tossicità o per ricaduta precoce).

Abbiamo registrato 3 decessi (5,7%) potenzialmente legati al ciclo di consolidamento, mentre un solo paziente è recidivato.

Quarantotto pazienti sono risultati eleggibili per la raccolta di cellule staminali periferiche, di questi, 18 sono riusciti a raccogliere più di  $3 \times 10^6$  cellule CD34+/kg di peso corporeo e, quindi, sono stati avviati ad un programma trapiantologico; 5 pazienti sono stati sottoposti a trapianto di midollo allogenico.

I pazienti che non hanno eseguito un trapianto autologo (o allogenico) sono stati avviati ad una terapia di consolidamento con chemioterapia o con Gemtuzumab-Ozogamicin.

### Overall Survival, Event Free Survival, Disease Free Survival

Al momento attuale, 22 pazienti sono vivi, di cui 6 dopo autotrapianto, 9 dopo Gemtuzumab-Ozogamicin, 1 dopo allotrapianto e 6 dopo chemioterapia intensiva non seguita da alcuna procedura trapiantologica; 20 pazienti sono ancora in remissione completa, 2 sono recidivati.

La OS dei 79 pazienti sottoposti ad un regime di chemioterapia intensiva è pari al 21% proiettata a 80 mesi; i pazienti che hanno eseguito terapia di mantenimento con Gemtuzumab-Ozogamicin hanno l'outcome migliore (OS pari al 50%) (Fig. 1).

I pazienti che sono stati sottoposti ad autotrapianto non hanno avuto un outcome significativamente favorevole rispetto alla sola chemioterapia.

L'analisi univariata per OS ha mostrato che quest'ultima è significativamente influenzata sia dal cariotipo che dalla "secondarietà" della malattia.

La EFS è risultata globalmente pari al 20% proiettata a 80 mesi ed anche in questo caso si ha un outcome migliore nei pazienti trattati con Gemtuzumab-Ozogamicin (49,6%), in quelli con cariotipo a prognosi favorevole (50,0%) e con malattia non secondaria (28,0%).

La DFS è risultata pari al 36% proiettata ad 80 mesi ed è anch'essa influenzata dai fattori sopra citati.

## Discussione

Il nostro studio ha dimostrato che l'approccio aggressivo con Citosina Arabinoside ed Idarubicina è possibile nel 63,2% dei casi e la percentuale di RC (72%) è maggiore rispetto agli altri studi riportati. La tossicità di questo schema risulta accettabile. Sulla base dei dati precedenti, si può supporre che l'Amifostina possa avere contribuito a ridurre la tossicità verso i progenitori emopoietici normali ed il danno alle mucose.

La tossicità cardiovascolare di grado III-IV dopo induzione è stata trascurabile e la mortalità legata al trattamento registrata è stata bassa.

Un altro punto importante nel nostro studio è rappresentato dalla discreta proporzione di pazienti che sono stati in grado di mobilizzare le cellule staminali periferiche e che, di conseguenza, sono stati trapiantati (il 31,6% di coloro che hanno raggiunto la RC). La percentuale è più bassa di quella della controparte più giovane<sup>22</sup>, ma simile a quella riportata da altri studi in pazienti anziani<sup>23</sup>.

Sebbene l'end point primario dello studio sia stato raggiunto, confermando l'efficacia e la sicurezza di questo regime d'Induzione, l'elevato numero di pazienti recidivati dopo la terapia di consolidamento riduce l'impatto potenziale dell'eccellente percentuale di RC in termini di OS.

Comunque nel nostro studio la OS a 80 mesi è pari al 21%, questo dato è sostanzialmente migliore rispetto a quello riportato per i pazienti anziani affetti da LAM. Come ci si poteva aspettare, i pazienti con LAM secondaria e/o con un cariotipo a prognosi sfavorevole hanno avuto un outcome significativamente peggiore.

L'introduzione del Gemtuzumab-Ozogamicin sembra modificare l'outcome in questi pazienti<sup>24</sup>.

Nel nostro studio i pazienti che non venivano sottoposti ad autotrapianto, per insufficiente mobilitazione di progenitori emopoietici circolanti, ricevevano tre dosi di Gemtuzumab-Ozogamicin (3 mg/m<sup>2</sup> per ogni dose, una somministrazione ogni tre mesi). In questi pazienti la OS è di cinquanta mesi. Bisogna sottolineare il fatto che questi pazienti non erano riusciti a mobilizzare un numero sufficiente di cellule CD34+; non sappiamo se questo possa essere un fattore determinante la prognosi della malattia.

Il prossimo obiettivo sarà quello di verificare nuove strategie post-remissionali o di sconfiggere la multidrug resistance del clone leucemico utilizzando targeted therapies o approcci immunoterapici in quei pazienti che dopo l'Induzione presentano una malattia residua minima.

In conclusione, è necessario continuare i trials randomizzati multicentrici di fase III su ampie casistiche ed è fondamentale definire entità cliniche specifiche alla diagnosi<sup>25</sup>, per differenziare il tipo di terapia, e mettere a punto studi di fase II con i nuovi farmaci, anche associati alla chemioterapia standard.

## Bibliografia

1. Bowen DT. Etiology of Acute Myeloid Leukemia in the elderly. *Semin Hematol.* 2006 Apr;43(2):8
2. Cartwright RA, Staines A. Acute Leukemias: epidemiology of hema-







- tological disease. Part I. Fleming AT, ed. *Baillieres Clin Haematol*, 5:1,1992.
3. Estey EH. General approach to, and perspectives on clinical research in, older patients with newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Semin Hematol*. 2006 Apr;43(2):89-95.2-8.
  4. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, Anderson JE, Petersdorf SH. Age and Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3481-5.
  5. Büchner T, Urbanitz D, Hiddemann W, Rühl H, Ludwig WD, Fischer J, Aul HC, Vaupel HA, Kuse R, Zeile G, et al. Intensified Induction and Consolidation with or without Maintenance chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1985 Dec;3(12):1583-9.
  6. Rees JK, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FG. Principal results of the Medical Research Council's 8th Acute Myeloid Leukaemia trial. *Lancet*. 1986 Nov 29;2(8518):1236-41.
  7. Nagai K, Kohno T, Chen YX, Tsushima H, Mori H, Nakamura H, Jinnai I, Matsuo T, Kuriyama K, Tomonaga M, Bennett JM. Diagnostic criteria for hypocellular Acute Leukemia: a clinical entity distinct from overt Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Leuk Res*. 1996 Jul;20(7):563-74.
  8. Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, Morhardt M, Benner A, Döhner K, Döhner H; German-Austrian AML Study Group. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated Acute Myeloid Leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3280-8.
  9. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2322-33.
  10. Erba HP. Prognostic factors in elderly patients with AML and the implications for treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007:420-8.
  11. Ferrara F, Palmieri S, Leoni F. Clinically useful prognostic factors in Acute Myeloid Leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Jun;66(3):181-93.
  12. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, Head DR, Appelbaum FR, Willman CL. Acute Myeloid Leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1997 May 1;89(9):3323-9.
  13. Bauduer F, Ducout L, Dastugue N, Capdupuy C, Renoux M. De novo and secondary Acute Myeloid Leukemia in patients over the age of 65: a review of fifty-six successive and unselected cases from a general hospital. *Leuk Lymphoma*. 1999 Oct;35(3-4):289-96.
  14. Estey E, Thall P, Beran M, Kantarjian H, Pierce S, Keating M. Effect of diagnosis (Refractory Anemia with Excess Blasts, Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation, or Acute Myeloid Leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood*. 1997 Oct 15;90(8):2969-77.
  15. Hołowiecki J, Grosicki S, Kyrzc-Krzemien S, Skotnicki AB, Piatkowska-Jakubas B, Warzocha K, Seferynska I, Zdziarska B. Daunorubicin, Cytarabine and Fludarabine (DAF) for remission Induction in relapsed or refractory Acute Myeloid Leukemia. Evaluation of safety, tolerance and early outcome. Polish Adult Leukemia Group (PALG) pilot study. *Ann Hematol*. 2008 May;87(5):361-7.
  16. Mi Y, Xue Y, Yu W, Liu S, Zhao Y, Meng Q, Bian S, Wang J. Therapeutic experience of adult Acute Myeloid Leukemia in a single institution of China and its relationship with chromosome karyotype. *Leuk Lymphoma*. 2008 Mar;49(3):524-30.
  17. Testi AM, Moleti ML, Giona F, Annino L, Chiaretti S, Del Giudice I, Todisco E, D'Elia G, Ferrari A, Arcese W, Mandelli F. A single High Dose of Idarubicin combined with High Dose ARA-C (MSKCC ALL-3 protocol) in adult and pediatric patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. Experience at the University "La Sapienza" of Rome. *Haematologica*. 1997 Nov-Dec;82(6):664-7.
  18. Balducci L, Cohen HJ, Engstrom PF, Ettinger DS, Halter J, Gordon LI, Kiel K, Kneier A, Lim D, Petersdorf SH, Rosenthal R, Silliman R, Vose JM, Walker MJ, Zachariah B; National Comprehensive Cancer Network. Senior adult oncology clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2005 Jul;3(4):572-90.
  19. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult Acute Myeloid Leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000 Dec 15;96(13):4075-83.
  20. Treskes M, Nijtmans LG, Fichtinger-Schepman AM, van der Vijgh WJ. Effects of the modulating agent WR2721 and its main metabolites on the formation and stability of Cisplatin-DNA adducts in vitro in comparison to the effects of Thiosulphate and Diethyldithiocarbamate. *Biochem Pharmacol*. 1992 Mar 3;43(5):1013-9.
  21. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, Brunning R, Gale RP, Grever MR, Keating MJ, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 1990 May;8(5):813-9.
  22. Keating S, Suci S, de Witte T, Zittoun R, Mandelli F, Belhabri A, Amadori S, Fibbe W, Gallo E, Fillet G, Varet B, Meloni G, Hagemeyer A, Fazi P, Solbu G, Willemze R; EORTC Leukemia Group; GIMEMA Leukemia Group. The Stem Cell mobilizing capacity of patients with Acute Myeloid Leukemia in complete remission correlates with relapse risk: results of the EORTC-GIMEMA AML-10 trial. *Leukemia*. 2003 Jan;17(1):60-7.
  23. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Guàrdia R, Brunet S, Bueno J, Pedro C, Llorente A, Tormo M, Besalduch J, Sánchez JM, Batlle M, Vivanco P, Carreras E, Vilà JM, Julià A, Sierra J, Montserrat E, Feliu E; CETLAM AML-99. Feasibility and results of Autologous Stem Cell Transplantation in de novo Acute Myeloid Leukemia in patients over 60 years old. Results of the CETLAM AML-99 protocol.
  24. Amadori S, Suci S, Willemze R, Mandelli F, Selleslag D, Stauder R, Ho A, Denzlinger C, Leone G, Fabris P, Muus P, Vignetti M, Hagemeyer A, Beeldens F, Anak O, De Witte T; EORTC leukemia group; GIMEMA leukemia group. Sequential administration of Gemtuzumab-Ozogamicin and conventional chemotherapy as first line therapy in elderly patients with Acute Myeloid Leukemia: a phase II study (AML-15) of the EORTC and GIMEMA Leukemia Groups. *Haematologica*. 2004 Aug;89(8):950-6.
  25. Gupta V, Chun K, Yi QL, Minden M, Schuh A, Wells R, Brandwein J. Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients with more than 60 years with Acute Myeloid Leukemia treated with uniform intensive therapy. *Cancer*. 2005 May 15;103(10):2082-90.





## Profilo citochinico nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide in trattamento con Etanercept

### Obiettivo e disegno dello studio

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi complessa, nella quale concorrono fenomeni di autoimmunità, flogosi cronica e danno alla cartilagine articolare. La migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici di malattia ha evidenziato come l'attività eccessiva e deregolata delle citochine e dei mediatori infiammatori sia associata alla distruzione tissutale. In particolare sembra che il  $TNF\alpha$  svolga un ruolo centrale nel promuovere la proliferazione del panno sinoviale e nell'indurre erosione articolare. Per tale ragione, quale strategia terapeutica nell'AR, negli ultimi 6-7 anni, si sono affiancati ai DMARDs anche i Farmaci Biologici, una nuova categoria di molecole dirette contro mediatori specifici del sistema immunitario ed in particolare contro il  $TNF\alpha$ .

La maggior parte dei dati presenti in letteratura, riguardo il pattern citochinico responsabile dell'infiammazione alla base dell'Artrite Reumatoide, si riferiscono a studi eseguiti su siero di modelli animali e/o su liquido sinoviale di pazienti affetti da AR. Tale problema è la diretta conseguenza della mancanza di metodiche/strumentazioni sensibili ed efficaci a determinare la concentrazione delle varie citochine nel siero dei pazienti affetti da AR anche se in fase attiva. Riuscire a correlare le variazioni dei livelli di tali citochine con l'evoluzione della malattia, in base anche al tipo di terapia a cui il paziente è sottoposto, potrebbe offrire interessanti spunti per la definizione della patogenesi dell'AR e per il suo miglior controllo clinico e laboratoristico.

Scopo del nostro studio osservazionale è stato di:

- rilevare la concentrazione di un pannello di 27 citochine nel siero di pazienti affetti da Artrite Reumatoide a 0, 4 e 6 mesi di trattamento con Farmaco Biologico anti-TNF, mediante l'utilizzo di una innovativa tecnica biotecnologica: il Bio-Plex System (BIORAD);
- valutare l'efficacia clinica della terapia in pazienti affetti da AR;
- correlare il profilo delle citochine e parametri clinici in pazienti affetti da AR in corso di terapia.

Tesi di laurea presentata e discussa in Facoltà dal Dott. Andrea Balloni il 24/9/2008, relatore il Prof. Armando Gabrielli, co-relatore il Dott. Michele M. Luchetti.

**ANDREA BALLONI, MICHELE M. LUCHETTI, ARMANDO GABRIELLI**

Clinica Medica  
Università Politecnica delle Marche

### Pazienti e metodi

Sono stati arruolati nello studio dieci pazienti, affetti da AR clinicamente attiva secondo i criteri dell'American College of Rheumatism del 1987 (ACR 1987), non in trattamento con DMARDs da almeno un mese, con età media di 50,1 anni (deviazione standard di 17,3 anni) e rapporto maschi:femmine di 1:4.

Ad ogni paziente è stata somministrata una dose di 25 mg 2 volte alla settimana di Etanercept (Enbrel). Etanercept è la forma solubile del recettore del TNF prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare ovarica di criceto cinese (CHO). Ha la capacità di legare  $TNF\alpha$ , inibendone quindi l'azione.

Il grado di attività della malattia prima dell'inizio del trattamento con Etanercept (Tempo 0, T0) è stato valutato mediante:

- esame clinico: numero di articolazioni dolenti e numero di articolazioni con sinovite attiva;
- esame radiologico: per otto pazienti valutazione in risonanza magnetica delle articolazioni di mani e polsi; per due pazienti radiografia delle articolazioni di mani e polsi;
- parametri di laboratorio: indici biologici di flogosi quali VES e PCR, Fattore Reumatoide (FR) e anticorpi anti peptidici citrullinato (CCP).

Per ogni paziente è stato inoltre calcolato il DAS28, ottenuto combinando tra loro il valore della VES, il numero di articolazioni dolenti e tumefatte. Ciascuno è stato poi sottoposto ad un follow-up clinico e laboratoristico a quattro e sei mesi dall'inizio del trattamento (nell'ordine T4 e T6).

Sono state prelevate due provette di sangue venoso ad ogni paziente a T0, T4 e T6. In tempi rapidissimi (al massimo entro un'ora dal prelievo) tale sangue è stato centrifugato ad una temperatura di 5°C alla velocità di 2500 rpm per separare il siero dalla componente cellulata. Quindi il siero così ottenuto è stato stoccato a -80°C in quattro aliquote da 1,5-2 ml ciascuna. Contemporaneamente sono stati effettuati prelievi di sangue venoso in un campione di 10 pazienti sani, age and sex matched al campione dei malati. Anche questi prelievi sono stati centrifugati ed il siero è stato stoccato in vista dell'analisi citochinica al Bio-Plex.

Il Bio-Plex Suspension Array System (Bio-Rad Inc., USA) è un sistema integrato per le analisi quantitative di proteine composto da un lettore a doppio laser per piastre di 96 pozzetti e da un software di controllo e di analisi dei dati. Il sistema è stato progettato per permettere l'analisi simultanea di un rilevante numero di differenti analiti



all'interno dello stesso campione (fino a 100) senza l'adesione dell'antigene alla piastra e con altissima sensibilità e rapidità. Nel nostro caso la metodica Bio-Plex è stata utilizzata per il dosaggio di 27 diverse citochine all'interno di un solo pozzetto.

### Risultati

Valutando nel complesso le concentrazioni sieriche delle 27 citochine analizzate mediante Bio-Plex (TNF $\alpha$ , IL1, IL1-RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, EOTAXIN, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\alpha$ , IP-10, MCAF, MIP1A, MIP1B, PDGF $\beta$ , RANTES, VEGF), si nota come le concentrazioni siano sensibilmente più elevate ( $p < 0,05$ ) nei pazienti affetti da AR rispetto ai controlli sani, conseguentemente allo stato di attività della malattia infiammatoria. Osservando le concentrazioni sieriche del TNF $\alpha$ , possiamo suddividere i pazienti con Artrite Reumatoide attiva, non in trattamento con DMARDs, in due sottogruppi: un primo gruppo, costituito da tre pazienti, con un'alta concentrazione di TNF; un secondo gruppo, costituito da sette pazienti, in cui la concentrazione del TNF risulta sovrapponibile a quella dei controlli sani. Abbiamo definito la prima popolazione come pazienti High-TNF-Producers (HTPs, valore medio di TNF=698,53 pg/ml), distinguendola dalla seconda popolazione di pazienti Low-TNF-Producers (LTPs, valore medio di TNF=17,353 pg/ml). Abbiamo considerato come cut-off di demarcazione tra la popolazione LTPs e HTPs il

valore della concentrazione media del TNF $\alpha$  nei Low-TNF Producers più due volte la deviazione standard ( $M+2DS$ ). Nel nostro caso il cut-off risulta pari a 37,751 pg/ml. Esiste una differenza statisticamente significativa tra la concentrazione sierica del TNF $\alpha$  dei controlli sani e degli HTPs ( $p=0,03$ ), mentre per i LTPs i livelli di TNF $\alpha$  sono praticamente sovrapponibili a quelli della popolazione sana ( $p=0,190$ ) (Fig. 1).

L'analisi statistica mostra, inoltre, che le differenze osservate tra le due popolazioni per il TNF $\alpha$  si riproducono anche per le altre citochine analizzate. Confrontando infatti i profili citochinici degli HTPs e dei LTPs, prima di intraprendere la terapia con Etanercept, si ottengono differenze statisticamente significative ( $p < 0,05$ ) sia per citochine proinfiammatorie (ad esempio IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15), sia per citochine antinfiammatorie (IL-1ra, IL-4, IL-10) e fattori di crescita (VEGF).

Valutando longitudinalmente nel tempo le due popolazioni, si nota che nei pazienti HTPs la terapia con Etanercept causa una progressiva riduzione delle concentrazioni sieriche di tutte le citochine analizzate dopo 4 e 6 mesi di trattamento. D'altra parte, paradossalmente, nei pazienti LTPs la terapia con Etanercept induce un progressivo aumento sia dello stesso TNF $\alpha$  che di tutte le altre citochine testate (Fig. 2).

Le differenze osservate nel profilo citochinico non si confermano all'analisi clinico-laboratoristica. Infatti i pazienti Low-TNF Producers (LTPs) e High-TNF Producers

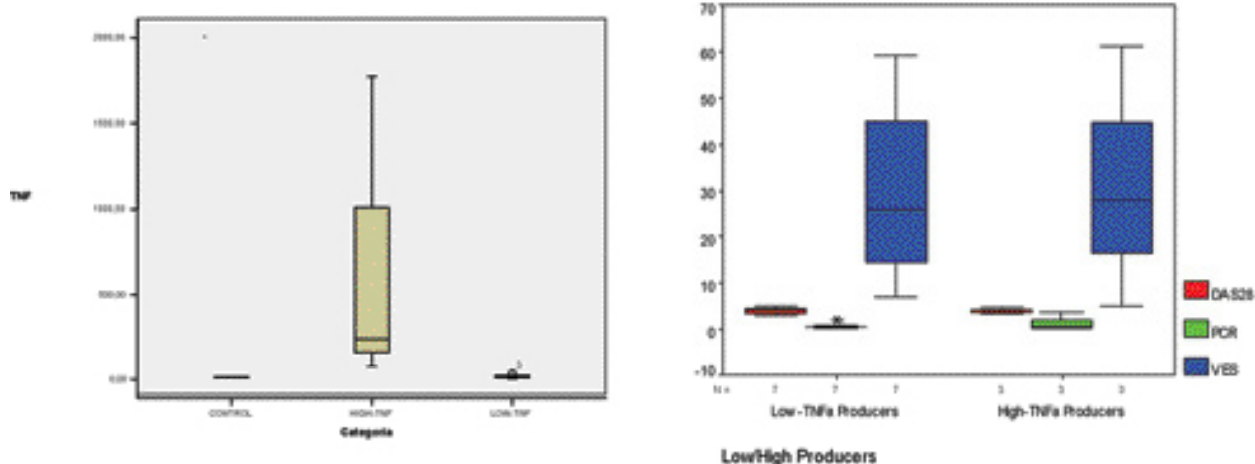


Fig. 1 - Rappresentazione delle distribuzioni delle concentrazioni del TNF $\alpha$  e dei valori dei parametri clinico-laboratoristici (VES, PCR, DAS28) nei controlli e nei pazienti Low-TNF Producers (LTPs) e High-TNF Producers (HTPs) con Artrite Reumatoide (AR), attiva, non in trattamento con DMARDs. La distribuzione delle concentrazioni del TNF $\alpha$  nei LTPs è sovrapponibile a quella dei controlli sani ( $p > 0,05$ ), mentre la distribuzione delle concentrazioni del TNF $\alpha$  negli HTPs se ne discosta marcatamente ( $p < 0,05$ ). Le distribuzioni di VES, PCR e DAS28 nelle due popolazioni di pazienti sono sostanzialmente sovrapponibili ( $p > 0,05$ ).

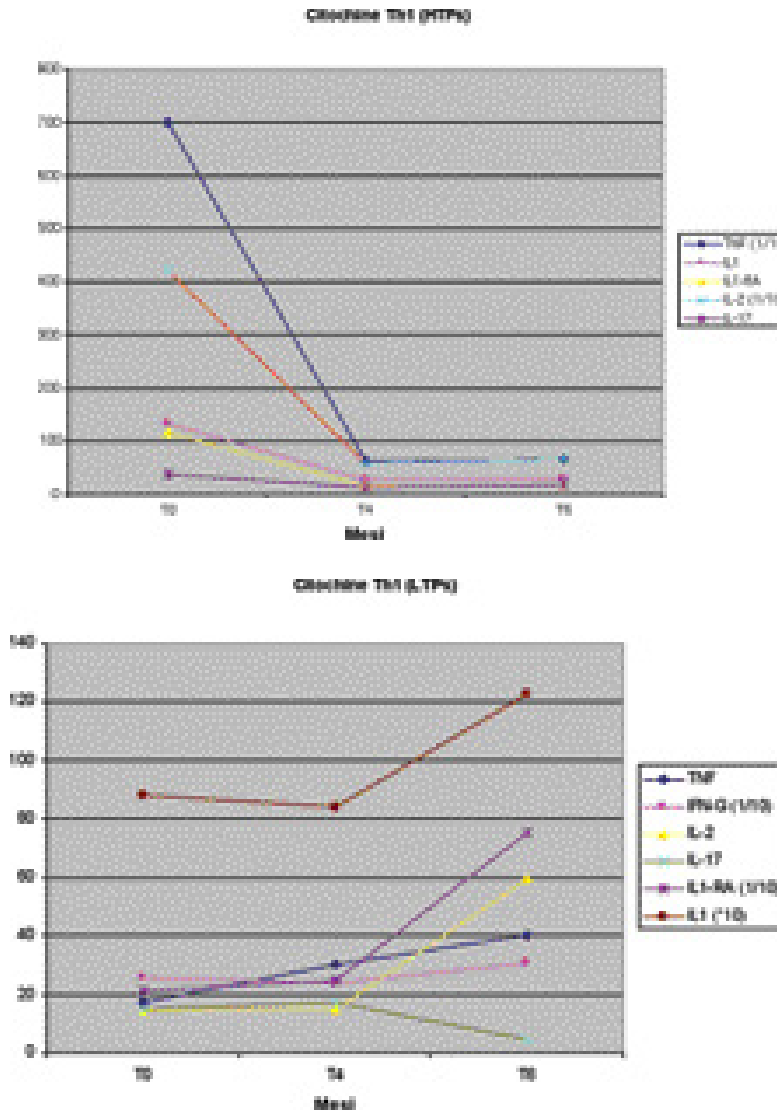


Fig. 2 - Profilo delle citochine Th1 negli High-TNF Producers (HTPs) e nei Low-TNF Producers (LTPs).

(HTPs) affetti da Artrite Reumatoide (AR), attiva, non in trattamento con DMARDs, non presentano differenze statisticamente significative ( $p > 0,05$ ) relativamente al valore di VES, PCR e DAS28 (Fig. 1). Inoltre, dopo 4 e 6 mesi di trattamento con Etanercept si assiste ad una significativa riduzione del DAS28 in tutti i pazienti ( $p < 0,05$ ), dimostrando come Enbrel sia efficace nel ridurre l'attività della malattia, indipendentemente dalle concentrazioni iniziali di TNF e delle citochine ad esso correlate.

Dai nostri dati emerge che la IL-17 è l'unica cito-

china proinfiammatoria che segue un andamento sovrapponibile a quello dei parametri clinico-laboratoristici (Fig. 2). Infatti, al pari del DAS28, non esistono differenze statisticamente significative ( $p > 0,05$ ) nelle concentrazioni sieriche della molecola tra HTPs e LTPs prima del trattamento con Etanercept, e dopo 4 e 6 mesi di terapia. Dopo 4 mesi di terapia, l'indice di correlazione ( $R^2$ ) tra DAS28 e IL-17 è pari a 0,875 mostrando come vi sia una forte correlazione tra l'IL-17 l'attività clinica di malattia.

### Discussione

Le citochine sono implicate nella patogenesi dell'AR innescando la cascata infiammatoria, mantenendo la sinovite e promuovendo la distruzione del tessuto articolare. Diversi studi sono stati condotti per meglio comprendere quali e quante citochine sono prodotte dalle cellule responsabili dell'infiammazione, al fine di individuare nuovi bersagli terapeutici. Tra le citochine proinfiammatorie, sicuramente quella che negli ultimi anni ha destato maggior interesse è stato il TNF- $\alpha$ , contro il quale attualmente sono disponibili tre tipi di farmaci biologici (Infliximab, Etanercept, Adalimumab). Questi farmaci, assolutamente efficaci nel trattamento dell'AR, sono rivolti contro una proteina che anche nelle forme più attive di malattia è mal dosabile nel siero dei pazienti con le comuni tecniche di laboratorio come, ad esempio, metodi ELISA. Sino ad ora, è stato quindi molto difficile valutare

il ruolo effettivo delle varie citochine nella patogenesi dell'AR e soprattutto l'efficacia della terapia con DMARDs o farmaci biologici.

Recentemente, si è reso disponibile un innovativo apparato tecnologico (BioPlex, Biorad, USA) che permette, attraverso l'uso di un sofisticato laser a doppia emissione, di dosare in sospensione, contemporaneamente e da un volume molto piccolo di un campione (fino a 100  $\mu$ l), sino a 100 diverse proteine. Tale apparato, implementato nella nostra ricerca, presenta il vantaggio che, partendo da un singolo campione di siero e senza l'adesione dell'antigene



alla piastra, come nelle comuni tecniche ELISA, permette la quantificazione con un'altissima sensibilità di 27 diverse citochine (TNF $\alpha$ , IL1, IL1-RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, EOTAXIN, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\alpha$ , IP-10, MCAF, MIP1A, MIP1B, PDGF $\beta$ , RANTES, VEGF).

Nel nostro studio abbiamo incluso 10 pazienti affetti da AR attiva, secondo i criteri ACR, che non assumevano alcuna terapia con DMARDs da almeno 1 mese. I pazienti sono stati visitati prima della terapia con Etanercept (TO), e a distanza di 4 e 6 mesi dall'inizio della terapia. Ad ogni visita il paziente è stato sottoposto a diversi prelievi, sia per l'analisi delle citochine che della VES e PCR, utilizzate poi per il calcolo del DAS 28.

Dal punto di vista clinico tutti i pazienti hanno risposto in maniera soddisfacente alla terapia con Enbrel, mostrando una significativa riduzione del DAS 28 dopo 4 e 6 mesi dall'inizio del trattamento.

L'analisi delle concentrazioni delle 27 citochine prima della terapia con Enbrel ha permesso di rilevare come tutte le citochine siano presenti a concentrazioni più elevate nei pazienti affetti da AR attiva rispetto ai controlli sani. Tuttavia, focalizzando l'analisi al solo TNF $\alpha$  è stato possibile suddividere i pazienti in due gruppi distinti: High-TNF- $\alpha$ -Producers (HTPs, concentrazione media 698, 53 pg/ml); Low-TNF- $\alpha$ -Producers (LTPs, concentrazione media 17, 35 pg/ml). Questi due gruppi presentano un profilo di concentrazione delle varie citochine sostanzialmente correlato ai livelli di TNF- $\alpha$ : ad alti livelli di TNF $\alpha$  corrispondono livelli serici più elevati non soltanto delle citochine proinfiammatorie, ma anche di quelle antinfiammatorie (soprattutto IL-1ra).

Un dato decisamente sorprendente emerso dal nostro studio è stata la differente risposta delle concentrazioni seriche delle citochine alla terapia con Enbrel nei gruppi di pazienti HTPs e LTPs. Infatti, nei pazienti HTPs, Enbrel induce un calo drammatico di tutte e 27 le citochine, pro e antinfiammatorie, a 4 mesi; tale effetto è mantenuto a 6 mesi dall'inizio della terapia. Al contrario, nei pazienti LTPs Enbrel induce un aumento statisticamente significativo del TNF $\alpha$  a 4 mesi e a 6 mesi dall'inizio della terapia. Tuttavia, in entrambe le popolazioni si assiste ad una soddisfacente risposta clinica e concomitante riduzione del DAS28.

La IL-17 si discosta dall'andamento delle altre citochine. Infatti le concentrazioni seriche di IL-17 si riducono sensibilmente in tutti i pazienti affetti da AR in trattamento con Etanercept, con un andamento strettamente correlato al miglioramento clinico. Negli ultimi anni, numerosi studi hanno messo in evidenza la centralità della IL-17 nell'ini-

ziazione e nel mantenimento della flogosi articolare. Essa attiva gli osteoclasti, i sinoviociti e i condrociti in senso infiammatorio, richiama i neutrofili nello spazio articolare, promuove la sintesi di ROS, metalloproteinasi ed altre citochine infiammatorie. Topi knock-out per IL-17 non si sviluppano artrite, mentre il blocco di IL-17 con anticorpi monoclonali specifici in topi affetti da artrite comporta un miglioramento della patologia articolare. Analisi eseguite sul liquido sinoviale evidenziano che il TNF $\alpha$  è uno dei principali induttori della sintesi dell'IL-17, anche se quest'ultima può seguire anche vie non dipendenti dal TNF. Nel nostro studio questa interazione complessa tra TNF $\alpha$  e IL-17 viene confermata anche nel siero dei pazienti con AR attiva.

#### Conclusioni

Il nostro lavoro, pur se preliminare e su un campione ancora esiguo di pazienti, ha permesso di rilevare come nell'Artrite Reumatoide flogosi articolare ed attività di malattia siano sostenute da un gruppo non solo non omogeneo di citochine, ma che addirittura può presentare comportamenti divergenti all'interno dei pazienti affetti da AR clinicamente attiva. In particolare risulta evidente come il TNF $\alpha$  abbia un ruolo chiave nell'induzione e nel mantenimento della flogosi nell'AR, influenzando l'andamento delle altre citochine. Tuttavia il comportamento eterogeneo del TNF e dell'IL-17 nei pazienti affetti da AR fa presupporre che esistano ancora numerose zone d'ombra nella comprensione della patogenesi della malattia e che Etanercept possa esercitare effetti TNF-indipendenti. La stessa IL-17, data la stretta correlazione con l'andamento clinico della malattia, si configura come un nuovo bersaglio terapeutico nel trattamento dell'AR.

#### Bibliografia

- 1) Andreas K, Lübke C, Häupl T, Dehne T, Morawietz L, Ringe J, Kaps C, Sittinger M. Key regulatory molecules of cartilage destruction in rheumatoid arthritis: an in vitro study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(1):R9.
- 2) Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9:52.
- 3) Parsonage G, Filer A, Bik M, Hardie D, Lax S, Howlett K, Church LD, Raza K, Wong SH, Trebilcock E, Scheel-Toellner D, Salmon M, Lord JM, Buckley CD. Prolonged, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-dependent, neutrophil survival following rheumatoid synovial fibroblast activation by IL-17 and TNFalpha. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(2):R47.
- 4) Miossec P. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: if T cells were to contribute to inflammation and destruction through synergy. *Arthritis Rheum* 2008; 48:594-601.





## Clonaggio di anticorpi monoclonali anti-recettore del PDGF da linfociti di pazienti affetti da sclerodermia

### Introduzione

La sclerosi sistemica (SSc), o sclerodermia, è una malattia infiammatoria sistemica del tessuto connettivo caratterizzata da vasculopatia del microcircolo arterioso e da iperproduzione di collagene e di altre componenti della matrice connettivale, a carico della cute e di vari organi interni, quali l'apparato gastroenterico, il cuore, il polmone, il rene<sup>1</sup>. La SSc viene distinta in due principali varianti, cutanea diffusa e cutanea limitata, a seconda del grado e dell'estensione dell'interessamento cutaneo.

La SSc è stata descritta in tutto il mondo ed in soggetti di tutte le razze. La malattia è più frequente nel sesso femminile (rapporto femmine:maschi = 3:1). La prevalenza della SSc è di circa 200/milione di abitanti, con un'incidenza annuale fino a 20/milione<sup>2</sup>. Sebbene la SSc sia una malattia relativamente rara, la sua cronicità e morbilità hanno un impatto notevole sia sulla qualità di vita dei pazienti che sui costi sostenuti dal sistema sanitario. I pazienti sclerodermici hanno inoltre una maggiore tendenza alla comorbilità (altre malattie autoimmuni e cancro)<sup>3,4</sup>. Spesso la morte di questi pazienti è legata ad insufficienza cardiopolmonare, che necessita lunghi ricoveri in unità di terapia intensiva.

La sua eziologia rimane a tutt'oggi sconosciuta. I dati sulla possibile predisposizione familiare sono ancora incerti come quelli relativi all'associazione con antigeni del sistema HLA<sup>5</sup>.

La patogenesi della malattia sembra essere molto complessa ed ancora non del tutto chiarita, anche se, negli ultimi anni, sono stati individuati alcuni dei meccanismi responsabili. Tre sono le alterazioni fondamentali della sclerosi sistemica: il danno microvascolare, l'attivazione del sistema immunitario e l'aumentata sintesi di matrice extracellulare da parte dei fibroblasti.

Le anomalie del sistema immunitario includono la presenza di autoanticorpi diretti verso alcuni antigeni intracellulari, quali gli anti Scl-70 e gli anti-centromero. Sebbene questi autoanticorpi correlino con specifiche manifestazioni cliniche e siano utili nella diagnosi e nella Tesi di Laurea presentata in Facoltà dalla Dott. ssa Valentina Ramazzotti il 24/7/2008, relatore il Prof. Armando Gabrielli, co-relatore il Dott. Gianluca Moroncini.

**VALENTINA RAMAZZOTTI,  
GIANLUCA MORONCINI,  
ARMANDO GABRIELLI**

Clinica Medica  
Università Politecnica delle Marche

prognosi della SSc, essi non sono implicati nella patogenesi della malattia.

Recentemente, il gruppo di ricerca del Prof. Armando Gabrielli ha evidenziato una nuova tipologia di autoanticorpi nei pazienti con SSc. Questi autoanticorpi riconoscono e attivano il recettore del PDGF (PDGFR), stimolando la produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e del collagene da parte dei fibroblasti.

Gli autoanticorpi anti-PDGFR costituiscono, pertanto, l'anello di congiunzione tra il sistema immunitario e il processo di fibrosi<sup>6</sup> tipico di questa malattia.

Il fenotipo dei fibroblasti sclerodermici è caratterizzato dallo stress ossidativo, testimoniato dall'elevata produzione di ROS. I ROS funzionano in queste cellule come secondi messaggeri intracellulari, stimolando i promotori dei geni del collagene.

I radicali liberi sono in grado di mantenere i fibroblasti in uno stato di costante attivazione, indipendentemente da altri stimoli esterni. Quando la produzione di radicali liberi supera le capacità antiossidanti delle cellule, queste vanno incontro ad apoptosi. Si spiega così l'evoluzione della malattia: nelle fasi iniziali si ha la massima attività, con deposizione di collagene, mentre nelle fasi avanzate la malattia si spegne progressivamente con atrofia dei tessuti.

L'obiettivo di questo progetto di ricerca è stato quello di isolare dal pool delle immunoglobuline sieriche di pazienti affetti da SSc le frazioni IgG dotate di reattività nei confronti del PDGFR umano e di attività stimolatoria agonista nei confronti dei fibroblasti, cioè in grado di indurre la differenziazione in senso pro-sclerodermico degli stessi.

Per raggiungere tale scopo, abbiamo pensato di adottare una metodica recentemente pubblicata<sup>7</sup>, dimostratasi in grado di ottenere dai linfociti B memoria immortalizzati di un paziente sopravvissuto alla SARS gli anticorpi monoclonali neutralizzanti l'agente virale responsabile della malattia.

Tale metodica offre, nei confronti di altre di più comune impiego, il vantaggio di poter isolare ed immortalizzare i cloni linfocitari B autoreattivi presenti in vivo nel sangue periferico dei pazienti.

L'identificazione di singoli cloni B autoreattivi nei confronti del PDGFR offre la duplice possibilità di indagare il repertorio anticorpale della risposta auto-immunitaria responsabile di alcune manifestazioni della SSc e di generare anticorpi monoclonali umani con finalità di studio, diagnosi e terapia di questa malattia.

Materiali e metodi



Sono stati selezionati cinque pazienti con diagnosi di SSC secondo i criteri dell'American College of Rheumatology afferenti alla S.O.D. Clinica Medica degli Ospedali Riuniti di Ancona. Dopo consenso informato, sono stati prelevati a ciascun paziente 50 cc di sangue periferico. Dai campioni di sangue periferico dei pazienti sclerodermici è stata ottenuta una popolazione pura di cellule mononucleate (PBMC). Dai PBMC è stata isolata la frazione B linfocitaria "memoria" mediante metodica MACS (Magnetic Cell Sorting) che consiste nella separazione della popolazione cellulare target con microsferi magnetiche coniugate con anticorpo anti-recettore di superficie, in questo caso il CD22 che è condiviso da tutti i linfociti B "memoria". I linfociti B CD22 positivi, marcati individualmente con anticorpo legato a biglia magnetica, sono stati separati mediante apposita colonna magnetica e contati per poi essere seminati in pozzetti di piastre per coltura cellulare.

I linfociti B memoria sono stati coltivati in incubatore e sottoposti ad attivazione policlonale con IL-2 e oligonucleotidi CpG 2006. Questi due ultimi tipi di stimolo rappresentano i più potenti attivatori policlonali dei linfociti B descritti in letteratura<sup>8,9,10</sup>. La confluenza delle colture linfocitarie è stata osservata ogni giorno per giudicare il momento di crescita più opportuno al passaggio successivo. Dalle colture linfocitarie B memoria sopra descritte abbiamo isolato la sottopopolazione caratterizzata dall'espressione di IgG alla superficie cellulare. Ciò è stato realizzato mediante due metodiche alternative di selezione, una positiva mediante MACS con microsferi magnetiche coniugate ad anticorpi anti-IgG umane, l'altra negativa mediante FACS (Fluorescence Activated Cell Sorting) con eliminazione dei linfociti B IgM positivi. Le colture B linfocitarie precedentemente selezionate sono state sottoposte ad immortalizzazione tramite infezione con virus di Epstein Barr (EBV)<sup>11,12</sup>.

Le cellule B sono state poi seminate in piastre da 24-48 pozzetti contenenti un feeder layer (substrato di nutrizione) di PBMC allogenici ottenuti da sacche ematiche di donazione, inattivati mitoticamente con irraggiamento a dose subletale (30 Gy). Le colture B immortalizzate sono state mantenute per 7-14 giorni circa in incubatore ed osservate quotidianamente per scegliere il momento più opportuno per procedere al clonaggio. L'isotipo delle immunoglobuline presenti nei soprannatanti di coltura è stato determinato con un saggio di immunodiffusione radiale di Outcherlony. In alternativa è stato effettuato un saggio ELISA per IgG umane.

I linfociti B, giunti a un soddisfacente livello di espansio-

ne e secernenti IgG nel soprannatante, sono stati seminati a concentrazioni variabili di 100, 50, 20, 5 cellule per pozzetto in piastre da 96. Per valutare la presenza di anticorpi specifici per il PDGFR umano nei soprannatanti di coltura dei cloni linfocitari è stato effettuato un saggio di immunofluorescenza su cellule F $\alpha$  (fibroblasti murini esprimanti il PDGFR- $\alpha$  umano)<sup>13</sup>.

I soprannatanti risultati positivi sono stati testati nuovamente su cellule F-/- (fibroblasti murini privi di PDGFR), al fine di escludere i cloni linfocitari produttori di IgG non specifiche nei confronti del PDGFR. La positività dei cloni linfocitari per IgG anti-PDGFR umano è stata confermata mediante analisi citofluorimetrica, usando le cellule F $\alpha$  e F-/-.

Per saggiare l'attività biologica delle IgG anti-PDGFR umano prodotte dai cloni linfocitari selezionati attraverso le fasi precedenti, i soprannatanti dei cloni positivi sono stati testati mediante un saggio per la determinazione della produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Per confermare che la produzione dei ROS fosse specificamente legata all'attivazione del PDGFR, i soprannatanti risultati positivi sono stati nuovamente testati in presenza di un inibitore della tirosin-chinasi del PDGFR (AG 1296).

Le colture linfocitarie risultate positive al triplice test con le cellule F $\alpha$  ma non con le F-/-, sono state ulteriormente clonate mediante diluizione progressiva fino a 1-2 cellule/pozzetto in presenza di "feeder layer" irradiato e di IL-2, con l'obiettivo di raggiungere la monoclonalità, per poi essere nuovamente saggiate come descritto in precedenza.

Le IgG prodotte dai singoli cloni linfocitari nei rispettivi soprannatanti sono state purificate dal medium mediante colonne cromatografiche individuali contenenti proteina A/G.

La capacità delle Ig di riconoscere specificamente il PDGFR umano è stata testata in vitro mediante saggi di legame su i) cellule non permeabilizzate, al fine di verificare il legame tra Ig e dominio extracellulare del PDGFR, e su ii) lisati di fibroblasti umani ottenuti da biopsia cutanea, al fine di verificare il legame tra Ig e PDGFR umano nativo. Le Ig prodotte dai cloni linfocitari sono state saggiate per valutare la loro attività agonista nei confronti del PDGFR mediante saggio biologico per la produzione di ROS come descritto in precedenza.

## Risultati

Sono stati immortalizzati cinque distinti cloni linfocitari B memoria (CD22 positivi) autoreattivi nei confronti del PDGFR umano. Due cloni (1F5, 4G11) sono stati isolati da un paziente, gli altri tre (13B8, 16F4, 17H8) da un secondo paziente. Lo screening dei cloni linfocitari

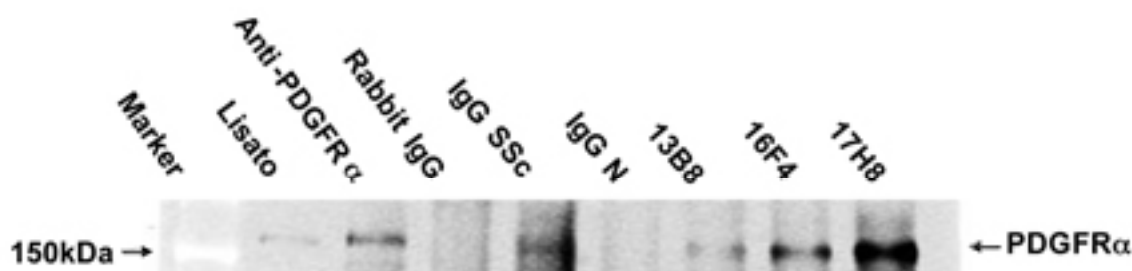


Fig. 1 - Gli anticorpi 13B8, 16F4, 17H8 immunoprecipitano il PDGFR $\alpha$  presente nel lisato di fibroblasti umani. La banda corrisponde specificamente immunoprecipitata da un anticorpo di coniglio diretto contro il PDGFR $\alpha$ . Rabbit IgG indica IgG purificate da siero di coniglio non immunizzato contro il PDGFR umano. IgG SSC indica IgG purificate da siero di pazienti sclerodermici. IgG N indica IgG purificate da siero di soggetti sani.

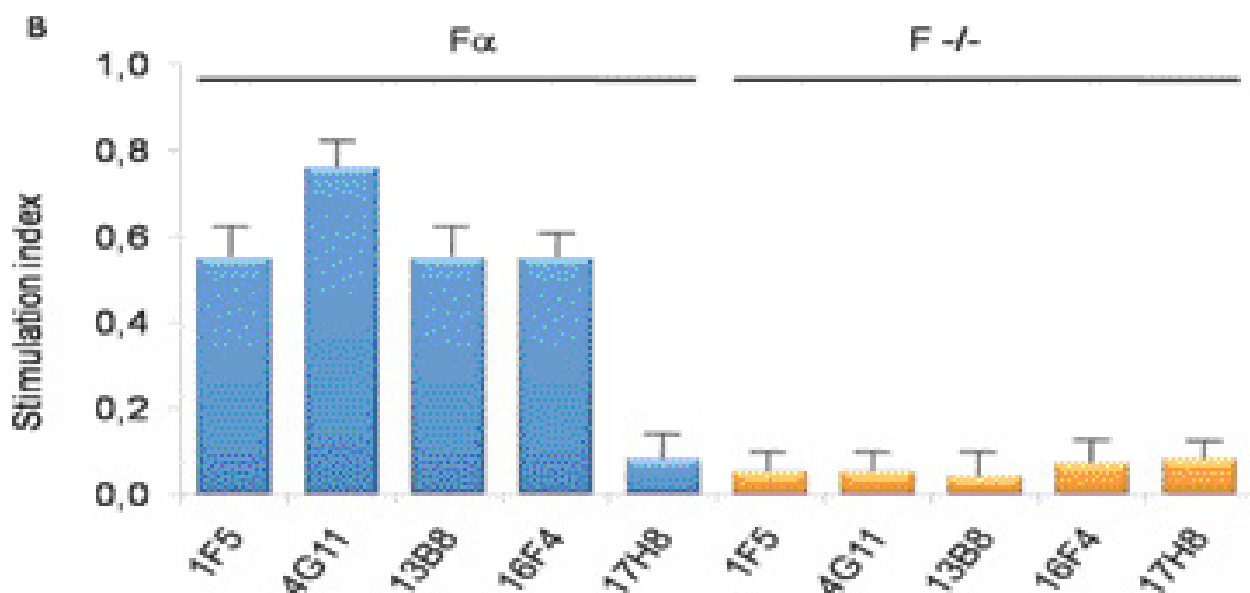


Fig. 2 - Saggio biologico con fibroblasti murini esprimenti il PDGFR umano (F $\alpha$ ) o privi del recettore (F-/-). Stimolazione dei ROS da parte dei cinque autoanticorpi monoclonali isolati dai linfociti B di due pazienti sclerodermici. La stimolazione è PDGFR dipendente.

ottenuti dai PBMC degli altri tre pazienti è ancora in corso e attualmente solo la fase oligoclonale ha dato esito positivo.

I due anticorpi prodotti dai cloni 1F5 e 4G11 sono risultati essere della classe IgM.

I tre anticorpi prodotti dai cloni 13B8, 16F4, 17H8 sono risultati essere della classe IgG.

I cinque anticorpi si sono tutti dimostrati reattivi nei confronti del PDGFR nei saggi di legame (Fig. 1-3), mentre solo quattro su cinque hanno dimostrato attività agonista nel saggio biologico (Fig. 2). Non vi è stata alcuna stimolazione della produzione dei ROS in cellule prive del PDGFR.

### Discussione

Questo studio è stato ispirato dalla recente scoperta<sup>6</sup> della presenza di autoanticorpi anti-recettore del PDGF nel siero di soggetti affetti da sclerodermia. L'importanza di tali anticorpi risiede nella loro attività stimolatoria agonista nei confronti del recettore, che determina l'attivazione nei fibroblasti di un segnale intracellulare risultante nell'aumento della produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e nell'aumento dell'espressione dei geni del collagene. Al fine di meglio caratterizzare la risposta autoimmune nei confronti del PDGFR presente nei pazienti sclerodermici, abbiamo pensato di isolare dal complesso delle immunoglobuline sieriche quelle specifi-



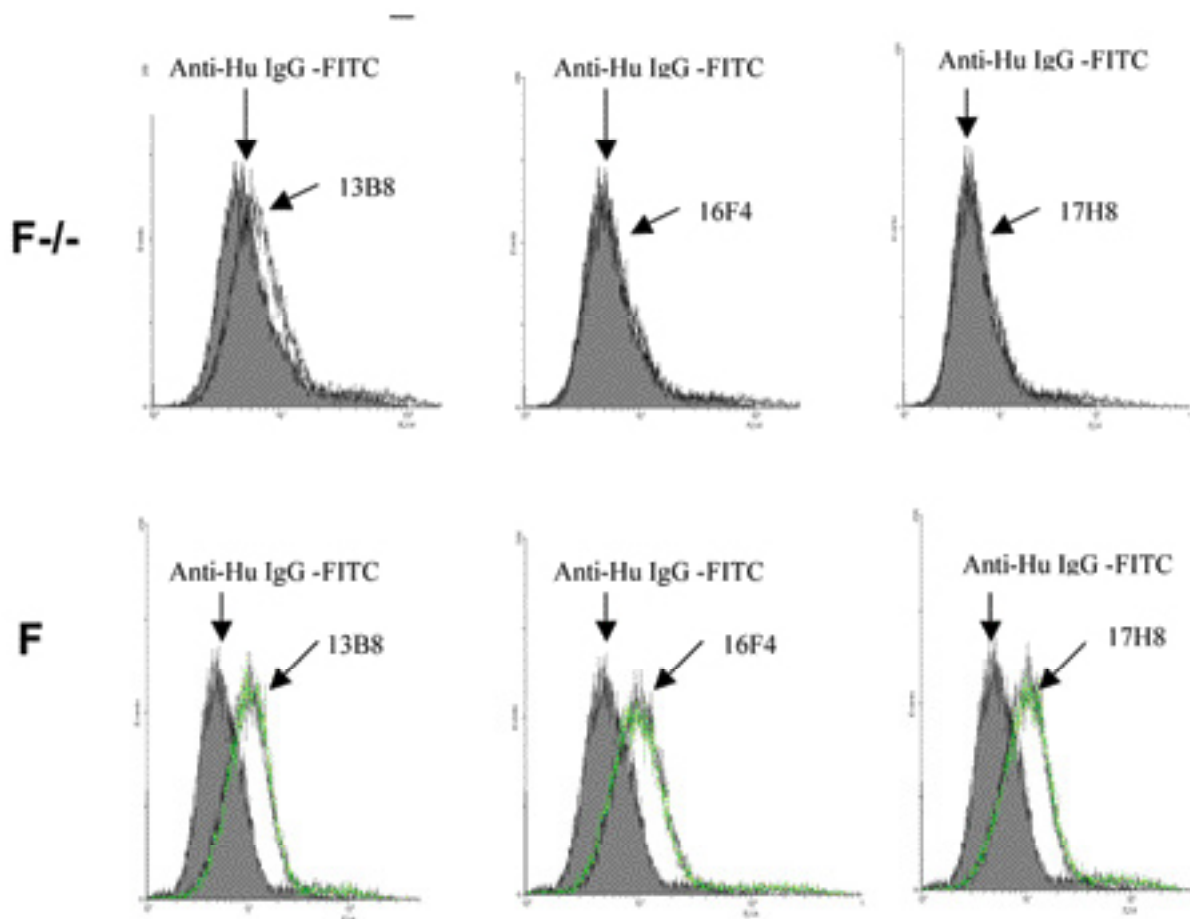


Fig. 3 - Reattività delle IgG 13B8, 16F4, 17H8 in citofluorimetria su cellule F-/- e F $\alpha$  non permeabilizzate.

che per il PDGFR, al fine di poter disporre di reagenti puri per confermare e approfondire questo nuovo e importante meccanismo patogenetico della malattia.

Partendo dal sangue periferico di cinque soggetti affetti da sclerodermia afferenti al nostro centro, ne abbiamo isolato i linfociti B memoria CD22 positivi e, nell'ambito di questa sottopopolazione, abbiamo cercato di immortalizzare mediante trasformazione con EBV solo quelli caratterizzati da espressione di IgG. Le colture linfocitarie B inizialmente selezionate con questi requisiti, sono state poi moltiplicate in svariate sotto-colture in piastre da 96 pozzetti, i cui soprannatanti sono stati testati individualmente per il contenuto di IgG capaci di riconoscere il PDGFR umano. Per mirare il più possibile la ricerca ad anticorpi diretti contro epitopi conformazionali, tipicamente legati a fenomeni biologici in vivo, abbiamo impiegato come sistema di screening una linea cellulare

fibroblastica murina (F $\alpha$ ) priva del PDGFR autologo ed esprime l'intero PDGFR umano nei suoi tre domini intracitoplasmatico, transmembrana, e, fondamentale per il nostro obiettivo, extracellulare. Per trovare alcuni pochi soprannatanti reattivi nei confronti delle cellule F $\alpha$  abbiamo dovuto effettuare lo screening di circa 10 piastre in media per donatore, cioè di circa 1000 colture linfocitarie individuali. Le poche colture aventi i seguenti tre requisiti: i) positività per anticorpi conformazionali anti-PDGFR, ii) assenza di reattività con cellule prive di PDGFR, iii) capacità di stimolare la produzione di ROS, sono state quindi sub-clonate al fine di isolare linee linfocitarie B immortalizzate monoclonali, il che ha richiesto lo screening di ulteriori 10 piastre per donatore. Sulla base di questi numeri, si può verosimilmente stimare che, nell'ambito del pool linfocitario B memoria di un paziente affetto da sclerodermia, i cloni autoreattivi verso il PDGFR



siano 2-3/10000. La frequenza di tale specificità è risultata essere significativamente più bassa di quella descritta nel lavoro scientifico<sup>7</sup> da cui è stata mutuata la metodica. In quel caso, l'alta frequenza della specificità anticorpale ricercata va probabilmente attribuita alla natura stessa del processo patologico che ha determinato la risposta immunitaria, vale a dire un'infezione virale acuta risoltasi grazie a una risposta anticorpale neutralizzante nei confronti dell'agente eziologico. Nel caso di un disordine autoimmunitario quale la sclerodermia, in cui processi ancora sconosciuti determinano la rottura della tolleranza nei confronti di un antigene self quale il PDGFR autologo, è ipotizzabile che la risposta immunitaria non sia della stessa entità di quella richiesta per neutralizzare un agente virale sottoposto a continue mutazioni del proprio pattern antigenico. Più sorprendente il ritrovamento, nel caso di un paziente sclerodermico, di due cloni linfocitari IgM positivi e di nessun clone IgG. Tale ritrovamento, dopo ricerche in letteratura, è stato ascritto alla fase metodologica della trasformazione con EBV delle colture linfocitarie policlonali. Sorprendente, e altrettanto interessante, il caso dell'altro paziente sclerodermico dal cui repertorio immunitario sono stati isolati tre distinti cloni autoreattivi verso il PDGFR, di cui solo due hanno dimostrato attività stimolatoria in vitro. Questo anticorpo IgG capace di riconoscere selettivamente il PDGFR senza determinarne l'attivazione andrà caratterizzato per metterne in luce la differenza con le altre due IgG, soprattutto in termini di epitopo riconosciuto ed eventuale azione antagonista nei confronti degli autoanticorpi stimolatori, in vista di un possibile impiego come agente terapeutico.

Il pannello di Ig ottenuto da questa prima fase dello studio permetterà di approfondire la natura della risposta autoimmunitaria in corso di sclerodermia e fornirà reagenti puri per meglio definire il segnale patologico intracellulare PDGFR dipendente responsabile del fenotipo sclerodermico dei fibroblasti in corso di malattia. Sarà anche possibile comprendere se queste Ig, usate singolarmente o in pool in esperimenti di stimolo, siano in grado di riprodurre la complessità delle IgG presenti nel siero in toto dei pazienti. Mediante esperimenti di competizione di legame sarà possibile determinare l'epitopo del PDGFR riconosciuto da questi autoanticorpi, con vaste implicazioni diagnostiche, terapeutiche, e di comprensione della patogenesi della malattia.

Dal punto di vista metodologico, il nostro lavoro rappresenta il primo esempio di uno studio del genere in ambito delle malattie autoimmunitarie. Lo svantaggio legato alla

bassa quantità di Ig prodotte dalle colture linfocitarie potrà essere superato mediante il clonaggio delle regioni variabili in idonei vettori d'espressione eucariotici per IgG intere, con la possibilità di generare reagenti in quantità sufficienti per le applicazioni successive.

#### Bibliografia

1. Madison PJ, Iseberg DA, Woo P et al. Systemic Sclerosis (sclerodermia) and related disorders. Textbook of Rheumatology. Oxford University Press 1993: 771-89
2. Medsger TA, Jr. Epidemiology of systemic sclerosis. Clin Dermatol 1994;12(2):207-16.
3. Villaverde-Hueso A et al. Estimating the burden of scleroderma disease in Spain. J Rheumatol 2007;34(11):2236-42.
4. Robinson D, Jr. et al. Systemic sclerosis prevalence and comorbidities in the US, 2001-2002. Curr Med Res Opin 2008;24(4):1157-66.
5. Bruce C., Gilliland. Sclerodermia Sistemica (Sclerodermia) Harrison, Principi di Medicina Interna 2002:313
6. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, Fraticelli P, Sambo P, Funaro A, Kazlauskas A et al.: Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. N Engl J Med 2006, 354:2667-2676.
7. Traggiai E, Becker S, Subbarao K, Kolesnikova L, Uematsu Y, Gismondo MR, Murphy BR, Rappuoli R, Lanzavecchia A. An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. Nature Med. 2004, 10: 871-5
8. Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. Science. 2002 Dec 13;298(5601):2199-202
9. Bernasconi NL, Onai N, Lanzavecchia A. A role for Toll-like receptors in acquired immunity: up-regulation of TLR9 by BCR triggering in naive B cells and constitutive expression in memory B cells. Blood. 2003 Jun 1;101(11):4500-4.
10. Poeck H, Wagner M, Battiany J, Rothenfusser S, Wellisch D, Hornung V, Jahrsdorfer B, Giese T, Endres S, Hartmann G. Plasmacytoid dendritic cells, antigen, and CpG-C license human B cells for plasma cell differentiation and immunoglobulin production in the absence of T-cell help. Blood. 2004 Apr 15;103(8):3058-64.
11. Steinitz, M., Klein, G., Koskimies, S. & Makel, O. EB virus-induced B lymphocyte cell lines producing specific antibody. Nature 269, 420-422, 1977;
12. Kozbor, D. & Roder, J.C. Requirements for the establishment of high-titered human monoclonal antibodies against tetanus toxoid using the Epstein-Barr virus technique. J. Immunol. 127, 1275-1280, 1981)
13. Andrews A, Balciunaite E, Leong FL, Tallquist M, Soriano P, Refojo M, Kazlauskas A. Platelet-derived growth factor plays a key role in proliferative vitreoretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999 Oct; 40(11):2683-9.





CHIARA GIORGETTI, VALENTINO CHERUBINI,  
FLAVIA CARLE, ORAZIO GABRIELLI

Pediatria - Statistica Medica  
Università Politecnica delle Marche

## Incidenza del diabete mellito tipo 1 nella Regione Marche Valutazione della SDO come singola fonte dati

### Introduzione

Il diabete mellito tipo 1 costituisce il più comune disordine endocrino- metabolico dell'infanzia e dell'adolescenza<sup>1</sup>. Dati recenti sull'incidenza di questa malattia ne evidenziano un incremento di circa il 3-5% anno in molte nazioni<sup>2,4</sup>, Italia compresa<sup>5</sup>, soprattutto tra le fasce di età più piccole. La sorveglianza epidemiologica ha lo scopo di fornire una conoscenza approfondita nei confronti della diffusione di questa patologia e di aumentare le informazioni utili a:

1. identificare i determinanti ambientali e genetici nell'eziopatogenesi dell'IDDM;
2. pianificare studi sull'insorgenza e sull'evoluzione delle complicanze acute e croniche;
3. organizzare interventi sanitari mirati alle situazioni di maggior rischio;
4. evidenziare eventuali incrementi temporali e analizzarne i determinanti;
5. pianificare le risorse assistenziali;
6. programmare interventi di prevenzione;
7. condurre studi di coorte per valutare l'efficacia o l'inefficacia di una terapia o di un farmaco.

A questo scopo in Italia è stato istituito il RIDI (Registro Italiano Diabete Mellito Tipo 1) nel 1997, con l'obiettivo di coordinare i registri di incidenza già attivi e promuovere l'attivazione di nuovi registri nelle aree non ancora sottoposte a osservazione epidemiologica<sup>8</sup>. Il Registro delle Marche del DM1 è stato istituito nel 1990<sup>9</sup> ed è attualmente inserito nel Registro Italiano.

Tramite il RIDI è stato possibile esaminare i dati di incidenza del diabete mellito tipo 1 nella Regione Marche nella classe di età 0-14 anni.

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare se le SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) possono essere utilizzate come singola risorsa per l'identificazione dei casi di DM1 e per la valutazione dell'impatto della malattia sul Sistema Sanitario.

Tesi di Laurea presentata in Facoltà 24/9/2009, relatore il Prof. Orazio Gabrielli, co-relatore la Prof.ssa Flavia Carle.

### Materiali e metodi

#### Area e popolazione base del Registro

La regione Marche copre un'area geografica di 9.692 Km<sup>2</sup>, con una popolazione residente di 1.470.581 come descritti nel censimento 2001<sup>7</sup> e la popolazione a rischio nella classe di età 0-14 è di 189.811 (di cui 97.659 maschi e 92.152 femmine). La Regione è suddivisa in quattro Provincie: Pesaro, Urbino, Ancona, Macerata ed Ascoli Piceno.

I casi sono stati individuati secondo i criteri principali stabiliti dal Progetto WHO-DIAMOND<sup>3</sup> per il registro IDDM: diagnosi di diabete mellito tipo 1 stabilita alla data della prima somministrazione di insulina; età all'esordio di malattia compresa tra 0-14 anni; residenza nell'area geografica oggetto di studio alla diagnosi; casi incidenti diagnosticati entro un periodo di tempo definito; più di una fonte di informazione per l'accertamento dei casi; l'accertamento di almeno il 90% dei casi da parte della fonte primaria; utilizzazione del metodo "cattura- ricattura"<sup>6</sup>. Per quanto riguarda le modalità inerenti alla raccolta dei dati, le informazioni relative ad ogni caso incidente vengono trasmesse al Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica della Clinica Pediatrica dell'Università di Ancona direttamente dai referenti di ciascuna fonte di informazione collaborativa. Dal 2007 il RIDI informatizzato è stato inserito all'interno di un software medico gestionale, dedicato alla memorizzazione e alla elaborazione dei dati clinici e dell'autocontrollo, per la gestione dei pazienti diabetici: EUROTOUCH. Tale sistema consente una gestione multi-centro: più centri possono essere gestiti con lo stesso archivio e quindi può essere creato un unico database a livello di ASL, Provincia e Regione.

#### Accertamento delle fonti per il reperimento dei casi del Registro

Per la Regione Marche sono state identificate tre fonti indipendenti di informazione (Fig. 1):

- Fonti primarie: Centri Regionali di diabetologia; Istituti Universitari; Divisioni di: Pediatria, Medicina Generale, Endocrinologia degli ospedali attivi sul territorio;
- Fonti secondarie: Registri amministrativi per la distribuzione dei presidi sanitari presso le singole Aziende Sanitarie Locali;
- Fonte terziaria: Associazioni per il diabete giovanile.

Verifica dei dati e passaggi operativi per la realizzazione di un data-base

La verifica dei dati del Registro e la realizzazione di un database che li riassume in modo sintetico, sono i presup-



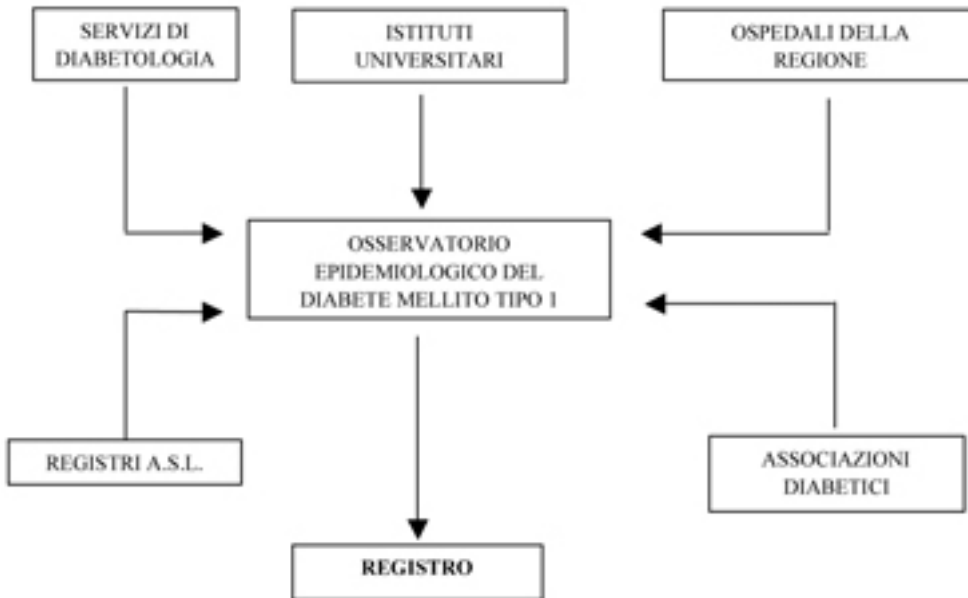


Fig. 1 - Accertamento delle fonti per il reperimento dei casi del Registro.

posti fondamentali per l'esecuzione di un corretto studio di analisi statistica.

A tal fine è stato seguito un preciso protocollo di lavoro articolato nel seguente modo:

#### 1. CONTROLLO DATI DEI PAZIENTI INSERITI NEL RIDI

Controllo di tutte le cartelle cliniche dei pazienti in cura presso il Centro di Diabetologia Pediatrica del Salesi e dei dati di tutti i pazienti registrati nel Registro con contemporanea correzione/aggiunta dati nel RIDI. Eliminazione di alcuni doppioni individuati.

#### 2. ESTRAZIONE DATI DA EUROTUCH

Estrazione di tutti i pazienti con DM1 esordito dopo il 1-1-1989, nella fascia di età compresa tra 0-14 anni, dal database Eurotouch su Server Regionale, in cui sono inclusi i Centri di diabetologia di: Pesaro, Urbino, Fano, Senigallia, Ancona INRCA, Ancona Salesi, Macerata, Camerino, Fermo, San Benedetto del Tronto.

#### 3. INDIVIDUAZIONE E CONTATTO DEI CENTRI NON IN RETE EUROTUCH

Sono stati individuati e contattati i centri non in rete Eurotouch (Jesi, Fabriano, Civitanova Marche, Ascoli Piceno) per recuperare i dati dei pazienti con DM1, di età 0-14, esordito dopo il 31-12-2000 ed inserimento su Eurotouch- RIDI.

#### 4. PREPARAZIONE DEL DATABASE

I dati estratti da Eurotouch- RIDI e quelli ottenuti tramite segnalazione diretta da parte dei Centri non in rete,

sono stati confrontati per realizzare un database che li integrasse. Al riguardo, tutti i dati anagrafici e di inizio della terapia insulinica sono stati ricontrollati per: eliminare ulteriori doppioni e controllare la corrispondenza del codice anagrafico assegnato da Eurotouch (IDANA), eliminare i casi in cui la diagnosi di Diabete Mellito Tipo 1 non è stata confermata controllare la residenza nelle Marche alla diagnosi di diabete, verificare la data di esordio e completarla nei casi in

cui era stato registrato solo l'anno, inserire il codice fiscale nei casi in cui questo era assente.

#### 5. SEGNALAZIONE FONTI

Per ogni paziente è stata segnalata la fonte da cui sono stati ricavati i dati.

Le fonti prese in considerazione sono state: RIDI, Eurotouch, Cartella clinica, SDO (Scheda di Dimissione Ospedaliera).

Nei casi che non sono risultati registrati nel RIDI si è proceduto ad un ulteriore controllo contattando direttamente i centri in cui questi pazienti sono in cura per chiedere la conferma della residenza nelle Marche al momento della diagnosi.

Con il controllo delle fonti sono stati individuati:

- casi presenti nel RIDI (1989-2003) ma non inseriti in Eurotouch;
  - casi non registrati, né in Eurotouch né nel RIDI, ma di cui era presente la cartella clinica nei Centri di Diabetologia.
- Quindi si è provveduto ad un loro inserimento in Eurotouch- RIDI.

#### Archivio delle SDO

La SDO è la scheda di dimissione ospedaliera che nel 1995 il Ministero della Salute Pubblica ha istituito con lo scopo di registrare tutti i ricoveri effettuati in strutture pubbliche o private presenti in Italia.

Per valutare la validità della SDO come unica fonte per





l'identificazione dei casi di DM1 abbiamo, comunque, utilizzato il registro di incidenza del DM1 nella Regione Marche come gold-standard, dato che la sua completezza di accertamento supera il 98%.

Dopodiché tutti i pazienti di età 0-14 anni residenti nella Regione Marche con la malattia (DM1) insorta tra il 01/01/1996 e il 31/12/2004 sono stati correlati alle SDO tramite una procedura deterministica: il codice fiscale o il nome cognome e la data di nascita sono stati usati per eseguire il linkage.

Quando la data della prima somministrazione di insulina è risultata uguale alla data di ricovero  $\pm$  14 giorni, il ricovero è stato considerato correlato all'insorgenza della malattia.

L'impatto del DM1 sul Sistema Sanitario è stato valutato sulla base del numero e della causa dei ricoveri di cui ciascun soggetto ha necessitato dopo l'insorgenza della malattia; la distribuzione dei ricoveri è stata confrontata con la popolazione target, che include bambini di età 0-14 anni residenti nelle Marche nel periodo studiato.

I tassi di ammissione e gli intervalli di confidenza al 95% sono stati stimati in base all'età, al momento della diagnosi, al sesso e alla durata di malattia.

Risultati

Validità delle SDO

197 casi di DM1 sono stati prospetticamente registrati nel Registro di incidenza del diabete mellito tipo 1 delle Marche, nel periodo 1996-2004. Sulla base di questi dati a seguito della ricerca compiuta sull'Archivio delle SDO è emerso che la sensibilità dello stesso è dell'89.8% senza un'evidente variazione nel periodo studiato, come mostra la figura 2:

L'Archivio delle SDO ha fallito nella registrazione di 20 casi di DM1:  
 - 10 casi (5,1%) erano presenti nel registro delle SDO ma non all'insorgenza della malattia;  
 - 10 casi (5,1%) non sono stati ritrovati nel registro delle SDO.

Inoltre non è stata osservata una distribuzione delle registrazioni mancanti connessa con un determinato periodo di tempo.

Analisi validità

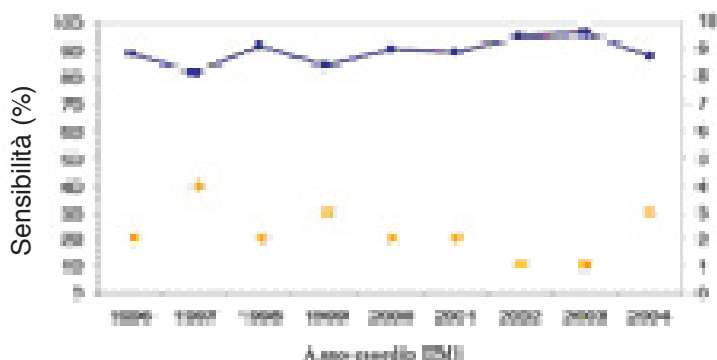


Fig. 2 - Sensibilità del diabete mellito di tipo 1 nel periodo 1996-2004.

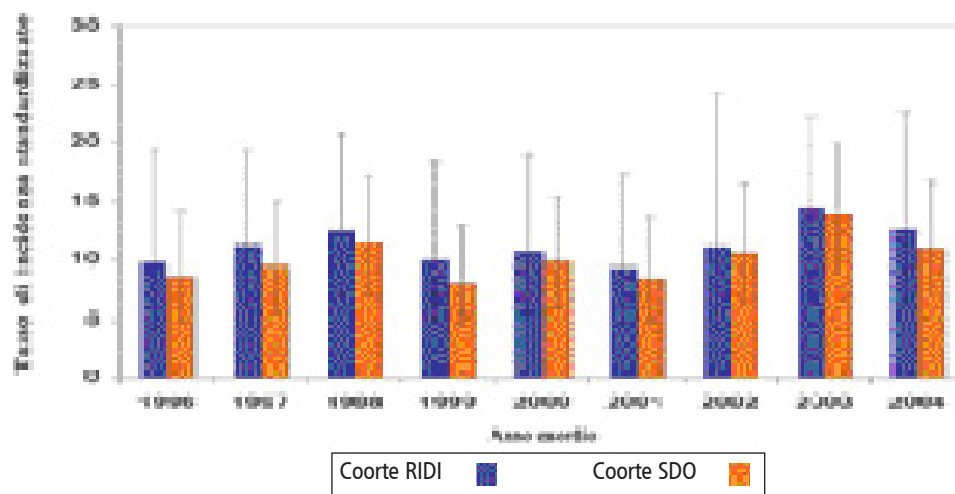


Fig. 3 - Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione mondiale standard (100.000 anni-persona) e IC 95% nelle coorti del RIDI e dell'Archivio SDO secondo l'anno di inizio.

Confronto RIDI e Archivio delle SDO

Non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa tra il tasso di incidenza di DM1, calcolato usando l'Archivio SDO e il tasso di incidenza calcolato facendo riferimento al Registro di Incidenza del DM1 delle Marche (Fig. 3):

Impatto DM1 sul sistema sanitario

L'impatto del DM1 sul sistema sanitario è stato valutato con la stima dei tassi di ricovero e dell'in-



tervallo di confidenza al 95% (IC 95%) in base all'età alla diagnosi e alla durata di malattia.

Come era in previsione, i bambini diabetici hanno dei tassi di ricovero sei volte più alti, dovuti alla malattia stessa o alle sue complicanze acute, rispetto ai tassi di ricovero per altre cause.

I bambini di età compresa tra 10 e 14 anni hanno tassi di ricovero per diabete significativamente più bassi rispetto a bambini di età inferiore ai 10 anni. Bambini di età compresa tra 5 a 9 anni hanno tassi di ricovero per altre cause significativamente più bassi rispetto ai bambini di età inferiore a 5 anni o di età superiore ai 10 anni.

Le principali cause di ricovero sono diverse, anche in base all'età al momento della diagnosi del diabete (vedi riquadri arancioni nella tabella 1).

Soggetti con diabete hanno avuto un significativo valore del Tasso di Ricovero Standardizzato (SAR) corrispondente a 2.3; le principali cause di ricovero sono state le complicanze della gravidanza, parto e puerperio<sup>11</sup>, seguite dalle malattie metaboliche<sup>3</sup> e dai disturbi mentali<sup>5</sup>.

Il rapporto [R] tra il numero medio di ricoveri per paziente con una malattia di durata pari o superiore a 5 anni e quello per pazienti con malattia di durata inferiore a 5 anni era pari a 2 sia per il diabete [R = 10 / 5] e per altre cause [R = 2 / 1].

Discussione

Il registro delle Marche del DM1, ha dimostrato un elevato grado di capacità di accertamento (99,92%) offrendo

ICD-9-CM	age 0-4			age 5-9			age 10-14			Totale		
	Case	Rate	95%CI	Case	Rate	95%CI	Case	Rate	95%CI	Case	Rate	95%CI
0	1	1.2	0.1-3.2	1	1.2	0.1-3.2	1	1.2	0.1-3.2	3	1.2	0.1-3.2
1	5	5.7	1.8-11.2	5	5.7	1.8-11.2	5	5.7	1.8-11.2	15	5.7	1.8-11.2
2	6	6.3	2.0-10.5	3	3.6	0.2-7.1	13	5.2	2.7-7.8	22	5.8	3.2-8.3
3	1	1.2	0.1-3.2	1	1.2	0.1-3.2	3	3.7	0.2-7.1	5	1.6	0.2-3.0
4	11	11.6	4.8-18.4	4	4.8	1.0-8.5	4	4.8	1.0-8.5	19	5.0	2.6-7.4
5	5	5.7	1.8-11.2	5	5.7	1.8-11.2	5	5.7	1.8-11.2	15	5.7	1.8-11.2
6	6	6.3	2.0-10.5	4	4.8	0.2-7.1	13	5.2	2.7-7.8	23	6.0	3.4-8.6
7	3	3.6	0.2-7.1	1	1.2	0.1-3.2	3	3.7	0.2-7.1	7	1.8	0.2-3.0
8	1	1.2	0.1-3.2	1	1.2	0.1-3.2	3	3.7	0.2-7.1	5	1.6	0.2-3.0
9	1	1.2	0.1-3.2	1	1.2	0.1-3.2	3	3.7	0.2-7.1	5	1.6	0.2-3.0
10	1	1.2	0.1-3.2	1	1.2	0.1-3.2	3	3.7	0.2-7.1	5	1.6	0.2-3.0
11	1	1.2	0.1-3.2	1	1.2	0.1-3.2	3	3.7	0.2-7.1	5	1.6	0.2-3.0
12	1	1.2	0.1-3.2	1	1.2	0.1-3.2	3	3.7	0.2-7.1	5	1.6	0.2-3.0
13	1	1.2	0.1-3.2	1	1.2	0.1-3.2	3	3.7	0.2-7.1	5	1.6	0.2-3.0
14	1	1.2	0.1-3.2	1	1.2	0.1-3.2	3	3.7	0.2-7.1	5	1.6	0.2-3.0
15	6	6.3	2.0-10.5	12	14.4	7.8-21.0	8	10.4	5.4-15.4	26	6.7	3.7-9.7
16	7	7.5	2.1-12.9	1	1.2	0.1-3.2	8	10.4	5.4-15.4	16	4.2	1.8-7.6
17	7	7.5	2.1-12.9	1	1.2	0.1-3.2	8	10.4	5.4-15.4	16	4.2	1.8-7.6
Totale	61	63.9	32.9-96.9	34	39.8	13.3-66.3	124	48.2	24.8-71.6	219	57.9	31.2-84.6
total group	198	197.4	174.2-220.6	193	176.8	152.9-200.7	183	188.4	163.9-212.9	574	189.4	170.8

- 0 - ICTERIZZAZIONE
- 1 - FEBBRE
- 2 - ICTERIZZAZIONE
- 3 - ICTERIZZAZIONE
- 4 - ICTERIZZAZIONE
- 5 - ICTERIZZAZIONE
- 6 - ICTERIZZAZIONE
- 7 - ICTERIZZAZIONE
- 8 - ICTERIZZAZIONE
- 9 - ICTERIZZAZIONE
- 10 - ICTERIZZAZIONE
- 11 - ICTERIZZAZIONE
- 12 - ICTERIZZAZIONE
- 13 - ICTERIZZAZIONE
- 14 - ICTERIZZAZIONE
- 15 - ICTERIZZAZIONE
- 16 - ICTERIZZAZIONE
- 17 - ICTERIZZAZIONE

Tab. 1 - Tassi di ricovero età-specifici (per 100 persone-anno) e IC 95% in base alla diagnosi principale (ICD-9-CM).

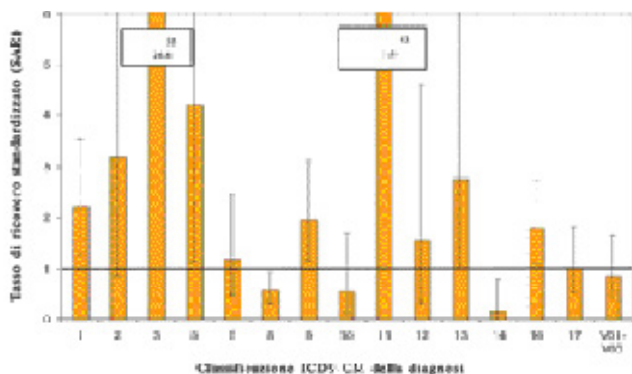


Fig. 4 - Confronto tra popolazione bersaglio e la coorte T1DM. SAR e IC al 95% secondo la classificazione ICD9-CM della diagnosi.

in tal modo la possibilità di lavorare su dati altamente attendibili.

Parallelamente l'Archivio delle SDO ha mostrato, utilizzato come unica fonte dati, una buona sensibilità (89,8%), che è rimasta costante per tutto il periodo di osservazione.

Le SDO rappresentano quindi un'ottima fonte di accertamento, tuttavia, utilizzandole come fonte unica, si ridurrebbe la completezza del Registro. Infatti l'archivio delle SDO ha fallito nella registrazione di circa 20 casi, nel periodo di studio di 8 anni. Le ragioni di questa diversa capacità di accertamento sono ancora da chiarire, ma verosimilmente sono da ricondurre al fatto che non sempre il DM1 esordisce con ricovero e che a volte la sede di ricovero alla diagnosi può non coincidere con la residenza alla diagnosi.

L'importanza dell'archivio SDO va valutata alla luce del fatto che è uno strumento fondamentale per analizzare e monitorare l'impatto del DM1 sulla salute della popolazione e sul sistema sanitario: ci ha consentito di studiare i tassi di ricovero dei bambini diabetici, dimostrando che il diabete stesso e le complicanze a esso associate sono le cause principali di ricovero (anche se nella fascia 10-14 i tassi di ricovero per diabete sono significativamente più bassi).

I rischi più elevati di ricovero osservati sono connessi con alcune cause specifiche che possono essere utilizzate per formulare un ipotetico piano di studi epidemiologici analitici per valutare le associazioni tra malattie, gli effetti di fattori prognostici e gli interventi di gestione della malattia.

Ciò conferma il fatto che questa malattia incide in maniera importante, sia in termini di costi economici che umani per l'assistenza, sul bilancio sanitario ma soprattutto nonostante i continui miglioramenti riguardo la terapia e la gestione del bambino diabetico è una malattia ancora

responsabile di una elevata morbilità.

A conclusione di questo studio possiamo affermare che l'impiego delle SDO come unica fonte per l'identificazione dei nuovi casi di diabete non è attualmente possibile. Tuttavia questo archivio ci offre la possibilità di studiare il DM1 anche sotto altri punti di vista perché ci consente di:

- monitorare l'impatto che questo ha sul sistema sanitario locale,
- stimare i tassi di ricovero dei bambini diabetici,
- individuare le maggiori cause di ricovero per gli stessi,
- valutare le associazioni tra DM1 e altre malattie,
- valutare gli effetti di fattori prognostici,
- pianificare interventi di gestione della malattia.

L'obiettivo futuro è quindi quello di chiarire le ragioni delle mancate registrazioni ed eventualmente utilizzare l'archivio SDO come fonte indipendente per verificare l'eventuale presenza di casi che sono invece sfuggiti alla registrazione nel RIDI.

Bibliografia

- 1) Behrman R.E: Nelson: Trattato di Pediatria. XVI edizione. Minerva Medica 1997
- 2) Kordonouri O, von Schütz W, Meyer N, Aschemeier B, Kracht T, Danne T. [Type 1 diabetes in children and adolescents--new strategies in management and treatment] Med Monatsschr Pharm. 2008 Jun;31(6):200-6; quiz 207-8. Review. German.
- 3) Ronald E., La Porte R.E., Tuomilehto J, King H.: Who Multinational Project for Childhood Diabetes. WHO Diamond Group. Diabetes Care 1990 Oct, 13(10): 1062-8
- 4) Soltész G, Patterson CC, Dahlquist G; EURODIAB Study Group:Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology? Pediatr Diabetes. 2007 Oct;8 Suppl 6:6-14.
- 5) Carle F, Gesuita R, Bruno G, Coppa GV, Falorni A, Lorini R, Martinucci ME, Pozzilli P, Prisco F, Songini M, Tenconi MT, Cherubini V; RIDI Study Group.: Diabetes incidence in 0- to 14-year age-group in Italy: a 10-year prospective study. Diabetes Care. 2004 Dec;27(12):2790-6.
- 6) Bishop U.M.M., Fienberg S.E., Holland P.W.: Discete multivariate analysis: theory and practice. Cambridge, MA, Mit Press 1974
- 7) Sistema Statistico Nazionale, Istituto Nazionale di Statistica: 14° Censimento Generale della popolazione e delle abitazioni, 21 luglio 2005. In ISTAT press Rome, Italy
- 8) Cherubini V., Carle F., Ianilli A., Kantar A., Coppa G.V. con il gruppo di lavoro sul Diabete Mellito- Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP): Il progetto per il registro italiano del diabete mellito insulino-dipendente (RID). Riv Ital Pediatr (I.J.P.) 23:945,1997.
- 9) Cherubini V., Cantarini M., Ravaglia E., Bartolotta E.: Incidence of IDDM in the Marche Region, Italy. Diabetes Care, vol 17, num 5, May 1994.





### Un'umanità da condividere

Laura Margherita Volante è una poetessa e una scrittrice di aforismi, che ama un linguaggio parallelo, inteso in una dinamica che "miscele" aspetti contemplativi e percezioni sensitive. Cioè, il correlativo oggettivo, nei suoi versi e nei suoi aneddoti, apre la strada per conoscere la realtà esterna e per infonderla nel proprio io. Il ricordo, il tempo che passa, il mare, la natura e un'anima profondamente femminile, alimentano queste poesie e questi pensieri scritti di getto. Il tempo presente frastorna la realtà feriale, i labirinti della mente, ma non intacca il sismografo del cuore. C'è una purezza d'intenti che si innalza nella visione anche onirica di Laura Margherita Volante. Insomma, i presupposti sui quali si basano da sempre i poeti, ci sono tutti. Il bisogno esistenziale di scrivere capta provocazioni continue, un'umanità da condividere giorno per giorno. Volante non scrive per sé, ma per offrire un messaggio rivelatorio ad un potenziale pubblico di lettori. Infatti l'autrice crede anche ad una partecipazione "affettiva" e quindi ad una funzione sociale dello scrivere poesie e aforismi. In questo senso, allora, i confini tra chi scrive e chi legge si abbattono immediatamente. E l'osmosi è un fattore che non fa altro che aumentare un'intesa. Un'altra proposta che nasce da questi testi, è quella di condurre lo sguardo in una piena e assoluta libertà. Non mancano i luoghi tipici e una riflessione intensa, un coefficiente metaforico che riconduce tutto in un alveo di autenticità sentimentale raramente riscontrabile.

Alessandro Moscè

### Sogno

di Laura Margherita Volante

L'invisibile sbocciare  
di gemme e boccioli  
profuma  
di tardiva primavera  
subitanea  
al primo raggio  
il lampo divino  
su laghi di colore  
con gli occhi  
pieni di bellezza  
in uno scorcio d'acqua  
nel chiarore assapora  
le illusioni  
in un fluttuare di pensieri  
sognanti di nostalgia

Un notturno è l'aureola  
del sogno  
cerca la luna  
in una goccia  
forse in uno slargo  
di cielo  
si desta sorpreso.

tratta da La radice quadrata di una vita dimezzata  
Piccola Biblioteca di Odissea, Milano, 2009



#### 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 XII - n° 6-7-8  
Giugno, Luglio, Agosto 2009  
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