Anno CLXXVII *2014*

GIORNALE
DELLA
ACCADEMIA DI MEDICINA
DI TORINO

Comitato di Redazione

Giorgio Agati
Alberto Angeli
Paolo Arese
Alessandro Bargoni
Giuseppe Boccuzzi
Teresa Cammarota
Renato Cirillo
Alessandro Comandone
Edmondo Comino
Guido Filogamo
Gian Franco Pagano
Alessandro Pileri
Giuseppe Poli
Nicola Riccardino
Gian Luca Sannazzari
Francesco Scaroina

Direttore Responsabile

Giancarlo Isaia

ACCADEMIA DI MEDICINA
DI TORINO

Ufficio di Presidenza

Presidente:	**Alessandro Comandone**
Vice Presidente:	**Giancarlo Isaia**
Segretario:	**Teresa Cammarota**
Amministratore:	**Francesco Scaroina**
Bibliotecario:	**Paolo Arese**
Consiglieri:	**Alessandro Bargoni** **Giuseppe Boccuzzi**
Consigliere delegato per i rapporti con l'Università:	**Giuseppe Poli**
Past President:	**Alberto Angeli**

SOMMARIO

PARTE I

Elenco dei Presidenti della Società Medico-Chirurgica e dell'Accademia di Medicina di Torino 11

Elenco dei Soci 13

PARTE II

Sedute dell'Accademia di Medicina, anno 2014 29

PARTE III

Relazioni presentate nelle sedute ordinarie

Alessandro Comandone

Relazione del Presidente alla seduta inaugurale dell'Accademia Anno 2014/2015 37

Giuseppe Poli
Commemorazione del Socio Mario Umberto Dianzani 45

Federico Grignolo
***Curriculum Vitae* del Socio Bruno Boles Carenini** 53

Tommaso Costa, Giuliano Geminiani, Sergio Duca, Franco Cauda
Neuroimmagini e connettività: da una visione segregazionista ad un approccio connessionistico del cervello 56

Armando A. Genazzani, Cristina Travelli
Il metabolismo cellulare: l'enzima NAMPT come nuovo bersaglio antitumorale 65

Clara Camaschella, Alessia Pagani, Antonella Nai
Iron disorders: from basic research to innovative targeted treatment 79

Alessandro Bargoni
La medicina popolare 91

Francesco Scaroina
Tra terra e cielo: quando il popolo si faceva dottore 100

Raffaele Nuzzi, Federico Tridico
Dalla clinica alle biotecnologie: futuri sviluppi in oftalmologia 111

Massimo Terzolo, Anna Pia, Giuseppe Reimondo, Alberto Angeli
Incidentaloma surrenalico:
una malattia della tecnologia moderna 141

Alessia Ciancio, Milena Marietti, Mario Rizzetto
Terapie HCV IFN-free: lo stato dell'arte 155

Mario Stefano Peragallo, Alfredo Vecchione
La Sanità militare nella Grande Guerra:
la prevenzione delle malattie epidemiche 165

Susan K. Grimston, Marcus P. Watkins,
Joseph P. Stains, Roberto Civitelli
Modulation of post-natal cortical bone modeling
and mechano-responsiveness by Connexin43 187

Gian Franco Gianotti
A tavola da Trimalchione:
eccessi gastronomici e debiti culturali 204

Sergio Lanteri
Le nuove sfide della genetica agraria per nutrire il pianeta 224

Carlo La Vecchia
La salute a tavola. Alimentazione e tumori 239

Adriano Chiò, Andrea Calvo
La sclerosi laterale amiotrofica dalla genetica all'etica 256

PARTE IV

Relazioni dei giovani colleghi che hanno conseguito i premi di Laurea

Arianna Morano, Chiara Luppi, Mario Bo, Francesca Santagata, Pasqualina Sapone, Giancarlo Isaia, Massimiliano Massaia

Premio "Gianpiero Gaidano" 2012/2013
Tesi di Laurea premiata dalla Fondazione Piera, Pietro e Giovanni Ferrero in collaborazione con l'Accademia di Medicina di Torino

La rigidità arteriosa misurata con il cardio-ankle vascular index nei pazienti anziani con deterioramento cognitivo 277

Giulia Borghese, Gabriele Lanzo, Riccardo Arisio, Dionyssios Katsaros, Marco Volante, Ida Rapa, Erika Ortolan, Chiara Benedetto, Ada Funaro

Premio "Italo Arneodo" 2012/2013
Tesi di Laurea premiata in collaborazione con l'Accademia di Medicina di Torino

CD157: un nuovo marcatore prognostico nel carcinoma ovarico epiteliale 291

Chiara Bellonio, Maria Graziella Catalano, Roberto Frairia

Tesi di Laurea premiata con la Menzione d'Onore del Consiglio di Presidenza dell'Accademia di Medicina di Torino

Uso combinato di onde d'urto extracorporee (ESW) e nanobolle caricate con Doxorubicina per la terapia dei tumori anaplastici della tiroide 309

PARTE V

Atti del Convegno
"Conoscenza e cura. Filosofia e medicina nel pensiero moderno"
Torino, Accademia di Medicina, 12-13 marzo 2014

Enrico Pasini
Filosofia e medicina nel pensiero moderno.
Introduzione 323

Guido Giglioni
I sei non-naturali nella medicina del Rinascimento 337

Simone Mammola
Conversazioni al capezzale: prove di dialogo tra medicina e filosofia
nella cultura umanistica del Cinquecento 349

Marco Menin
L'âge des vapeurs (1756-1789).
Una nosologia ambigua: tra medicina, filosofia e letteratura 364

Paola Rumore
De regimine corporis quod philosophorum est.
Convergenze e divergenze tra filosofia e medicina
nel Settecento tedesco 380

Serena Buzzi
La visione topografica dell'anatomia in Malacarne 396

Sebastiano Gino
Mente, anima, sensazione.
Le fonti mediche della psicologia di Thomas Reid 407

Germana Pareti
***Entia morborum* o nomi?**
Un'analisi filosofica delle malattie 423

Alessandro Bargoni
Il Costituzionalismo:
l'ultimo dei sistemi o preludio alla genetica medica? 439

Giuseppe Armocida, Marta Licata
Essere o avere. Uno sguardo storico alla diagnosi 451

PARTE VI
Libri antichi nella Biblioteca dell'Accademia di Medicina di Torino

Consiglio di Presidenza
Un patrimonio da valorizzare 461

Carlo Carena
Una scorribanda per bibliofili nella Biblioteca
dell'Accademia di Medicina di Torino
L'antico *Inno alla Salute*
trascritto su una copia dell'Opera Medica
di Thomas Sydenham (1735) 463

PARTE VII

Tesi di Laurea vincitrice del Premio
Fondazione Ferrero Onlus
in memoria del Prof. Gianpiero Gaidano
Anno Accademico 2013/2014 479

Tesi di Laurea vincitrice del Premio
in Memoria del Dott. Italo Arneodo
Anno Accademico 2013/2014 481

Sito web dell'Accademia di Medicina di Torino 483

Norme redazionali per la pubblicazione sul
"Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino" 485

Indice degli Autori 487

PRESIDENTI DELLA SOCIETÀ MEDICO-CHIRURGICA DI TORINO

1842-1844	Bernardino Bertini
1845-1846	Alessandro Riberi

PRESIDENTI DELL'ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO

1846	Alessandro Riberi
1846-1849	Giovanni Giacomo Bonino
1849-1851	Secondo Giovanni Berruti
1851-1853	Luigi Battalia
1853-1855	Filippo Demichelis
1855-1857	Paolo Andrea Carmagnola
1857-1859	Lorenzo Girola
1859-1860	Giovacchino Fiorito
1860-1863	Carlo Demaria
1863-1864	Benedetto Trompeo
1864-1866	Giovanni Demarchi
1866-1869	Francesco Telesforo Pasero
1869-1871	Giovanni Stefano Bonacossa
1871-1873	Gaetano Pertusio
1873-1875	Vincenzo Peyrani
1875-1877	Lorenzo Bruno
1877-1879	Luigi Olivetti
1879-1881	Alberto Gamba
1881-1883	Michele Lessona
1883-1885	Carlo Reymond
1885-1887	Domenico Tibone
1887-1889	Giacomo Gibello
1889-1891	Maurizio Reviglio
1891-1892	Gaetano Arena
1892-1893	Giulio Bizzozero
1893-1895	Angelo Mosso
1895-1897	Cesare Lombroso
1897-1899	Gerolamo Mo
1899-1901	Edoardo Perroncito
1901-1903	Camillo Bozzolo
1903-1905	Icilio Guareschi
1905-1907	Luigi Pagliani
1907-1909	Daniele Bajardi
1909-1911	Pietro Giacosa
1911-1913	Bonaventura Graziadei
1913-1919	Valentino Oliva
1919-1921	Antonio Carle
1921-1923	Ferdinando Battistini

1923-1926	Giuseppe Vicarelli
1926-1928	Camillo Negro
1928-1930	Ignazio Dionisio
1930-1932	Stefano Balp
1932-1934	Ferruccio Vanzetti
1934-1938	Vitige Tirelli
1938-1940	Luigi Bobbio
1940-1942	Ottorino Uffreduzzi
1942-1949	Carlo Gamna
1949-1950	Luigi Ferrio
1952-1956	Pio Bastai
1956	Stefano Perrier
1956-1957	Giacomo Mottura
1957-1962	Carlo Chiaudano
1962-1967	Achille Mario Dogliotti
1967-1969	Pier Carlo Borsotti
1969-1971	Giulio Cesare Dogliotti
1971-1976	Giorgio Cavallo
1976-1979	Alfredo Lucca
1979-1986	Guido Filogamo
1986-1990	Rino Colombo
1990-1994	Angelo Carbonara
1994-1998	Adriano Vitelli
1998-2002	Mario Umberto Dianzani
2002-2004	Renato Cirillo
2004-2008	Giuseppe Poli
2008-2010	Nicola Riccardino
2010-2014	Alberto Angeli
2014-2015	Alessandro Comandone

ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO
Via Po, 18 - 10123 Torino
Telefono 011.670.96.07- Fax 011.817.92.98
www.accademiadimedicina.unito.it

ELENCO SOCI (AL 31 OTTOBRE 2015)

Soci Ordinari (in ordine di anzianità di nomina)

Alberto Sartoris
Professore di Otorinolaringoiatria
Università di Torino
(30 Giugno 1977)

Giovanni Bussolati
Professore Emerito di Anatomia
e Istologia Patologica
Università di Torino
(14 Dicembre 1977)

Giuseppe Piccoli
Professore di Nefrologia
Università di Torino
(14 Dicembre 1977)

Giorgio Emanuelli
Professore Emerito di Medicina Interna
Università di Torino
(3 Luglio 1979)

Paolo Gallinaro
Professore Emerito
di Ortopedia e Traumatologia
Università di Torino
(3 Luglio 1979)

Luigi Sena
Professore Emerito di Patologia Clinica
Università di Torino
(3 Luglio 1979)

Giacomo Giacobini
Professore di Anatomia Umana Normale
Università di Torino
(20 Maggio 1983)

Giorgio Palestro
Professore Emerito di Anatomia
e Istologia Patologica
Università di Torino
(20 Maggio 1983)

Benedetto Terracini
Professore di Epidemiologia dei Tumori
Umani
Università di Torino
(20 Maggio 1983)

Mario Rizzetto
Professore di Gastroenterologia
Università di Torino
(26 Maggio 1989)

Alessandro Calciati
Primario Emerito di Oncologia Medica
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(26 Gennaio 1990)

Paolo Comoglio
Professore di Istologia
Università di Torino
(26 Gennaio 1990)

Marco Massobrio
Professore Emerito di Ostetricia e Ginecologia
Università di Torino
(30 Novembre 1990)

Francesco Di Carlo
Professore Emerito di Farmacologia
Università di Torino
(20 Dicembre 1991)

Federico Grignolo
Professore di Oftalmologia
Università di Torino
(20 Dicembre 1991)

Alberto Piazza
Professore di Genetica Umana
Università di Torino
(18 Dicembre 1992)

Mario Pippione
Professore di Dermatologia
Università di Torino
(18 Dicembre 1992)

Giuseppe Segoloni
Professore di Nefrologia
Università di Torino
(18 Dicembre 1992)

Pier Giorgio Montarolo
Professore di Fisiologia Umana
Università di Torino
(17 Dicembre 1993)

Emanuele Albano
Professore di Patologia Generale
Università del Piemonte Orientale - Novara
(16 Dicembre 1994)

Mario Boccadoro
Professore di Ematologia
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)

Paolo Cavallo Perin
Professore di Medicina Interna
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)

Antonio Mussa
Professore Emerito di Chirurgia Generale
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)

Giovanni Muto
Primario di Urologia
A.O. San Giovanni Bosco di Torino
(16 Dicembre 1994)

Magda Passatore
Professore Emerito di Fisiologia Umana
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)

Alessandro Negro Ponzi
Professore di Microbiologia
Università di Torino
(15 Dicembre 1995)

Giovanni Baduini
Medico Cardiologo
Torino
(13 Dicembre 1996)

Cesare Bumma
Primario Emerito di Oncologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(13 Dicembre 1996)

Giancarlo Isaia
Professore di Medicina Interna e Geriatria
Università di Torino
(13 Dicembre 1996)

Alessandro Tizzani
Professore di Urologia
Università di Torino
(13 Dicembre 1996)

Ilario Viano
Professore di Farmacologia
Università del Piemonte Orientale - Novara
(13 Dicembre 1996)

Mario Campogrande
Primario Emerito di Ostetricia e Ginecologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(12 Dicembre 1997)

Dario Fontana
Professore di Urologia
Università di Torino
(12 Dicembre 1997)

Mario Nano
Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
(11 Dicembre 1998)

Paolo Arese
Professore Emerito di Biochimica
Università di Torino
(10 Dicembre 1999)

Mario Eandi
Professore di Farmacologia
Università di Torino
(10 Dicembre 1999)

Gianruggero Fronda
Primario di Chirurgia Generale
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(10 Dicembre 1999)

Federico Ponzio
Primario Emerito di Chirurgia Vascolare
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(10 Dicembre 1999)

Paolo Rossi
Professore di Ortopedia e Traumatologia
Università di Torino
(10 Dicembre 1999)

Maria Grazia Bernengo
Professore di Dermatologia
Università di Torino
(15 Dicembre 2000)

Dario Cantino
Professore di Anatomia Umana Normale
Università di Torino
(15 Dicembre 2000)

Angelo Pera
Primario Emerito di Gastroenterologia
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
(15 Dicembre 2000)

Gabriele Fontana
Primario Emerito di Urologia
Ospedale SS. Annunziata di Savigliano
(14 Dicembre 2001)

Giovanni Gandini
Professore di Radiologia
Università di Torino
(14 Dicembre 2001)

Elsa Margaria
Primario Emerito
di Anestesia e Rianimazione
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(14 Dicembre 2001)

Lorenzo Silengo
Professore Emerito
di Biologia Molecolare
Università di Torino
(14 Dicembre 2001)

Amalia Bosia
Professore Emerito di Biochimica
Università di Torino
(13 Dicembre 2002)

Sergio Coverlizza
Primario di Anatomia Patologica
A.O. San Giovanni Bosco di Torino
(13 Dicembre 2002)

Vittorio Modena
Primario Emerito di Reumatologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(13 Dicembre 2002)

Giuseppe Saglio
Professore di Medicina Interna
Università di Torino
(13 Dicembre 2002)

Federico Bussolino
Professore di Biochimica
Università di Torino
(12 Dicembre 2003)

Carlo de Sanctis
Primario Emerito di Endocrinologia
Pediatrica
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(12 Dicembre 2003)

Roberto Fantozzi
Professore di Farmacologia
Università di Torino
(12 Dicembre 2003)

Cesare Fava
Professore di Radiologia
Università di Torino
(12 Dicembre 2003)

Marcello Nobili
Primario Emerito di Neurologia
Ospedale Martini di Torino
(12 Dicembre 2003)

Roberto Rigardetto
Professore di Neuropsichiatria Infantile
Università di Torino
(12 Dicembre 2003)

Mauro Salizzoni
Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
(12 Dicembre 2003)

Filippo Bogetto
Professore di Psichiatria
Università di Torino
(17 Dicembre 2004)

Piero Borasio
Professore di Chirurgia Toracica
Università di Torino
(17 Dicembre 2004)

Umberto Dianzani
Professore di Immunologia
Università del Piemonte Orientale - Novara
(17 Dicembre 2004)

Pietro Greco Lucchina
Primario Emerito di Cardiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(17 Dicembre 2004)

Marco Vito Ranieri
Professore di Anestesia e Rianimazione
Università di Torino
(17 Dicembre 2004)

Maurizio Stella
Primario di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(17 Dicembre 2004)

Teresa Cammarota
Primario Emerito di Radiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(16 Dicembre 2005)

Ezio Ghigo
Professore di Endocrinologia
Università di Torino
(16 Dicembre 2005)

Luigi Dogliotti
Professore di Oncologia
Università di Torino
(15 Dicembre 2006)

Franco Merletti
Professore di Statistica Medica
Università di Torino
(15 Dicembre 2006)

Mario Morino
Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
(15 Dicembre 2006)

Roberto Mutani
Professore Emerito di Neurologia
Università di Torino
(15 Dicembre 2006)

Patrizia Presbitero
Primario di Cardiologia Interventistica
Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (MI)
(15 Dicembre 2006)

Mauro Rinaldi
Professore di Chirurgia Cardiaca
Università di Torino
(15 Dicembre 2006)

Alessandro Comandone
Primario di Oncologia
Ospedale Gradenigo di Torino
(14 Dicembre 2007)

Felicino Debernardi
Primario di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica
I.R.C.C. di Candiolo
(14 Dicembre 2007)

Irma Dianzani
Professore di Patologia Generale
Università del Piemonte Orientale - Novara
(14 Dicembre 2007)

Alessandro Maria Gaetini
Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
(14 Dicembre 2007)

Guido Monga
Professore di Anatomia Patologica
Università del Piemonte Orientale - Novara
(14 Dicembre 2007)

Umberto Ricardi
Professore di Radioterapia
Università di Torino
(14 Dicembre 2007)

Dario Roccatello
Professore di Patologia Clinica
Università di Torino
(14 Dicembre 2007)

Mariella Trovati
Professore di Medicina Interna
Università di Torino
(14 Dicembre 2007)

Maria Consuelo Valentini
Primario di Neuroradiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(14 Dicembre 2007)

Antonio Bertolotto
Primario di Neurologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(12 Dicembre 2008)

Giovanni Camussi
Professore di Nefrologia
Università di Torino
(12 Dicembre 2008)

Stefano Carossa
Professore di Odontoiatria e Protesi Dentaria
Università di Torino
(12 Dicembre 2008)

Claudio Fabris
Professore di Pediatria
Università di Torino
(12 Dicembre 2008)

Giovanni Succo
Professore di Otorinolaringoiatria
Università di Torino
(12 Dicembre 2008)

Alessandro Bargoni
Professore di Storia della Medicina
Università di Torino
(18 Dicembre 2009)

Giuseppe Boccuzzi
Professore di Endocrinologia
Università di Torino
(18 Dicembre 2009)

Rossana Cavallo
Professore di Microbiologia
Università di Torino
(18 Dicembre 2009)

Luca Cordero di Montezemolo
Professore di Pediatria
Università di Torino
(18 Dicembre 2009)

Martino Marangella
Primario di Nefrologia
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
(18 Dicembre 2009)

Giorgio Vittorio Scagliotti
Professore di Oncologia Medica
Università di Torino
(18 Dicembre 2009)

Francesco Scaroina
Primario Emerito di Medicina Generale
A.O. San Giovanni Bosco di Torino
(18 Dicembre 2009)

Umberto Vitolo
Primario di Ematologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(18 Dicembre 2009)

Chiara Benedetto
Professore di Ostetricia e Ginecologia
Università di Torino
(17 Dicembre 2010)

Sebastiano Marra
Primario di Cardiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(17 Dicembre 2010)

Massimo Porta
Professore di Medicina Interna
Università di Torino
(17 Dicembre 2010)

Claudio Rabbia
Primario di Radiologia Vascolare e Interventistica
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(17 Dicembre 2010)

Corrado Tarella
Professore di Ematologia
Università di Torino
(17 Dicembre 2010)

Fiorella Altruda
Professore di Genetica Molecolare
Università di Torino
(16 Dicembre 2011)

Gianni Bona
Professore di Pediatria
Università del Piemonte Orientale - Novara
(16 Dicembre 2011)

Guido Bongioannini
Primario di Otorinolaringoiatria
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
(16 Dicembre 2011)

Giovanni Di Perri
Professore di Malattie Infettive
Università di Torino
(16 Dicembre 2011)

Pier Paolo Donadio
Primario di Anestesia e Rianimazione
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(16 Dicembre 2011)

Carlo Faletti
Primario di Radiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(16 Dicembre 2011)

Guido Gasparri
Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
(16 Dicembre 2011)

Fiorenzo Gaita
Professore di Cardiologia
Università di Torino
(16 Dicembre 2011)

Franco Nessi
Primario di Chirurgia Vascolare
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
(16 Dicembre 2011)

Maria Giuseppina Robecchi
Professore di Anatomia Umana Normale
Università di Torino
(16 Dicembre 2011)

Antonio Amoroso
Professore di Genetica Medica
Università di Torino
(14 Dicembre 2012)

Caterina Casadio
Professore di Chirurgia Toracica
Università del Piemonte Orientale - Novara
(14 Dicembre 2012)

Stefano Cirillo
Primario di Radiologia
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
(14 Dicembre 2012)

Santo Landolfo
Professore di Microbiologia
Università di Torino
(14 Dicembre 2012)

Franco Veglio
Professore di Medicina Interna
Università di Torino
(14 Dicembre 2012)

Oscar Bertetto
Primario di Oncologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(19 Dicembre 2015)

Adriano Chiò
Responsabile del Centro per la SLA
Università di Torino
(19 Dicembre 2015)

Giuliano Faccani
Primario di Neurochirurgia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(19 Dicembre 2015)

Barbara Pasini
Professore di Genetica Medica
Università di Torino
(19 Dicembre 2015)

Anna Sapino
Professore di Anatomia e Istologia Patologica
Università di Torino
(19 Dicembre 2015)

Vincenzo Villari
Primario di Psichiatria
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(19 Dicembre 2015)

Soci Onorari Nazionali

Ernesto Quagliariello
Professore di Biochimica e Biologia Molecolare
Università di Bari
(20 Dicembre 1991)

Elio Guido Rondanelli
Professore di Clinica delle Malattie Infettive
Università di Pavia
(18 Dicembre 1992)

Francesco De Matteis
Professore di Tossicologia
Università di Torino
(17 Dicembre 1993)

Lucio Di Guglielmo
Professore di Radiologia
Università di Pavia
(16 Dicembre 1994)

Ludovico Dalla Palma
Professore di Radiologia
Università di Trieste
(12 Dicembre 1997)

Gian Gastone Neri Serneri
Professore di Medicina Interna
Università di Firenze
(11 Dicembre 1998)

Umberto Marinari
Professore Emerito di Patologia Generale
Università di Genova
(15 Dicembre 2000)

Rinaldo Bertolino
Professore Emerito di Diritto Canonico
Università di Torino
(13 Dicembre 2002)

Adelfio Elio Cardinale
Professore di Radiologia
Università di Palermo
(13 Dicembre 2002)

Lorenzo Moretta
Professore di Immunologia
Università di Genova
(14 Dicembre 2007)

Amedeo Bianco
Senatore della Repubblica
(14 Dicembre 2012)

Pietro Rossi
Professore Emerito Università di Torino
già Presidente dell'Accademia delle Scienze
(20 Dicembre 2012)

Plinio Pinna Pintor
Direttore Casa di Cura Pinna Pintor
(6 Febbraio 2013)

Soci Onorari Esteri

Gian Franco Bottazzo
Londra
(10 Febbraio 1984)

Ralph John M.C.H. Nicholls
Londra
(18 Marzo 1988)

Hans Konrad Müller Hermelink
Wurzburg
(26 Maggio 1989)

Anatoly V. Pokrovsky
Mosca
(26 Maggio 1989)

Ronald J. Linden
Londra
(20 Dicembre 1991)

Robert C. Gallo
Bethesda, Washington
(17 Dicembre 1993)

Alberto Boveris
Buenos Aires
(12 Dicembre 1997)

Salvador Moncada
Londra
(11 Dicembre 1998)

Luc Montagnier
Parigi
(16 Dicembre 2005)

José Viña
Valencia
(14 Dicembre 2007)

Ezio Giacobini
Ginevra
(12 Dicembre 2008)

Soci Corrispondenti Nazionali

Giuseppe Maria Pontieri
Professore Emerito di Medicina Sperimentale e Patologia Generale
Università La Sapienza di Roma
(14 Giugno 1974)

Carlo Grassi
Professore di Malattie Respiratorie
Università di Pavia
(20 Maggio 1983)

Ferruccio Mandler
Primario Emerito di Laboratorio
Fondazione Monzino di Milano
(30 Novembre 1990)

Marco Galloni
Professore di Anatomia Veterinaria
Università di Torino
(18 Dicembre 1992)

Fulvia Vignotto
Medico Anestesista
Torino
(18 Dicembre 1992)

Giovanni Ceriotti
Professore di Chimica Clinica
Università di Padova
(16 Dicembre 1994)

Roberto Frairia
Professore di Medicina Interna
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)

Donatella Gattullo
Professore di Fisiologia
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)

Oskar Schindler
Professore di Audiologia e Foniatria
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)

Luigi Spandrio
Professore di Biochimica Clinica
Università di Brescia
(16 Dicembre 1994)

Andrea Ballabio
Professore di Genetica Medica
Università Federico II di Napoli
(15 Dicembre 1995)

Marcello Garavoglia
Professore di Chirurgia Generale
Università del Piemonte Orientale - Novara
(15 Dicembre 1995)

Ottavio Davini
Primario di Radiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(10 Dicembre 1999)

Alberto Biglino
Professore di Malattie Infettive
Università di Torino
(15 Dicembre 2006)

Giancarlo Cortese
Primario di Radiologia
A.O. Maria Vittoria di Torino
(15 Dicembre 2006)

Paolo Pera
Professore di Protesi Dentaria
Università di Genova
(14 Dicembre 2007)

Gianluca Gaidano
Professore di Ematologia
Università del Piemonte Orientale - Novara
(17 Dicembre 2010)

Paolo Piero Limone
Primario di Endocrinologia
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
(17 Dicembre 2010)

Giuseppe Ottavio Armocida
Professore di Storia della Medicina
Università degli Studi dell'Insubria
(16 Dicembre 2011)

Sergio Duca
Direttore di Neuroradiologia
Ospedale Koelliker
(14 Dicembre 2012)

Alessandro Levis
Primario Emerito di Ematologia
Ospedale di Alessandria
(14 Dicembre 2012)

Soci Corrispondenti Esteri

Jean Pierre Changeux
Parigi
(14 Giugno 1974)

Danilo Baggiolini
Basilea
(20 Maggio 1983)

Soldano Ferrone
New York
(20 Maggio 1983)

Neville A. Marsh
Londra
(30 Novembre 1990)

Nicolas Westerhof
Amsterdam
(18 Dicembre 1992)

Giorgio Maria Innocenti
Stoccolma
(15 Dicembre 1995)

Roberto Civitelli
St. Louis USA
(17 Dicembre 2010)

Soci Emeriti

Guido Filogamo
Professore Emerito di Anatomia Umana
Università di Torino
(23 Maggio 2006)

Giuliano Maggi
Professore Emerito di Chirurgia Toracica
Università di Torino
(23 Maggio 2006)

Felice Gavosto
Professore Emerito di Medicina Interna
Università di Torino
(30 Ottobre 2006)

Napoleone Massaioli
Professore Emerito di Chirurgia Generale
Università di Torino
(23 Maggio 2007)

Mario Portigliatti Barbos
Professore Emerito di Medicina Legale
Università di Torino
(23 Maggio 2007)

Salvatore Rocca Rossetti
Professore Emerito di Urologia
Università di Torino
(23 Maggio 2007)

Gian Luca Sannazzari
Professore Emerito di Radioterapia
Università di Torino
(23 Maggio 2007)

Giorgio Verme
Primario Emerito di Gastroenterologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(23 Maggio 2007)

Renato Cirillo
Primario Emerito di Radiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(18 Giugno 2008)

Edmondo Comino
Primario Emerito di Radiologia
A.O. San Giovanni Bosco di Torino
(18 Giugno 2008)

Alessandro Pileri
Professore Emerito di Ematologia
Università di Torino
(18 Giugno 2008)

Giorgio Agati
Primario Emerito di Radiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(23 Gennaio 2009)

Pier Giuseppe De Filippi
Primario Emerito di Medicina Nucleare
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
(23 Gennaio 2009)

Pier Luigi Baima Bollone
Professore Emerito di Medicina Legale
Università di Torino
(23 Giugno 2009)

Giuseppe Poli
Professore di Patologia Generale
Università di Torino
(22 Febbraio 2010)

Nicola Riccardino
Primario Emerito di Laboratorio, Analisi Chimiche e Microbiologiche
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
(22 Febbraio 2010)

Italo Faraldi
Primario Emerito di Oculistica
Ospedale Oftalmico di Torino
(12 Settembre 2011)

Luigi Ravizza
Professore Onorario di Clinica Psichiatrica
Università di Torino
(12 Settembre 2011)

Davide Schiffer
Professore Emerito di Neurologia
Università di Torino
(12 Settembre 2011)

Francesco Morino
Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
(14 Dicembre 2012)

Remo Modica
Professore Emerito
di Chirurgia Maxillo-Facciale
Università di Torino
(14 Dicembre 2012)

Gian Franco Pagano
Professore Emerito di Medicina Interna
Università di Torino
(14 Dicembre 2012)

Alberto Angeli
Professore Emerito di Medicina Interna
Università di Torino
(12 Settembre 2014)

Giulio Preti
Professore Onorario di Odontostomatologia
Università di Torino
(12 Settembre 2014)

Soci Benemeriti

Ing. Enzo Brusasco
(16 Dicembre 2005)

Ing. Walter Ceresa
(16 Dicembre 2005)

Dott. Piero Sola
(16 Dicembre 2005)

Dott. Inigo Lopez de la Osa Escribano
(14 Dicembre 2009)

Notaio Alberto Morano
(22 Febbraio 2010)

Sig. Alessio Giuseppe Lucca
(4 Ottobre 2010)

Dott. Ugo Riba
(11 Febbraio 2011)

Dott.ssa Severina Arneodo
(6 Febbraio 2013)

Sig.ra Anna Gabardi Gavazzi
(21 Ottobre 2014)

Soci già Ordinari

Pietro Bracco
Professore di Clinica Odontostomatologica
Università di Torino

Gian Paolo Busca
Professore di Clinica Otorinolaringoiatrica
Università di Torino

Giorgio Cortesina
Professore Emerito
di Clinica Otorinolaringoiatrica
Università di Torino

Massimo Crepet
Professore di Clinica delle Malattie
del Lavoro
Università di Padova

Mario Dellepiane
Primario di Chirurgia Generale
Ospedale Koelliker di Torino

Guido Forni
Professore di Immunologia
Università di Torino

Paolo Gioannini
Professore Emerito
di Clinica delle Malattie Infettive
Università di Torino

Giovanni Losano
Professore di Fisiologia Umana
Università di Torino

Giorgio Mangiarotti
Professore Emerito di Biologia Molecolare
Università di Torino

Mario Maritano
Primario Emerito di Anestesia e
Rianimazione
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino

Angela Moiraghi Ruggenini
Professore Emerito di Igiene
Università di Torino

Mario Morea
Professore di Cardiochirurgia
Università di Torino

Walter Neri
Già Sovraintendente Sanitario
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino

Augusta Palmo
Primario Emerito di Dietetica e Nutrizione
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino

Giovanni Pisani
Primario Emerito di Radiologia
Ospedale Maggiore di Novara

Ernesto Pozzi
Professore di Clinica delle Malattie
dell'Apparato Respiratorio
Università di Pavia

Luigi Resegotti
Primario Emerito di Ematologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino

Antonio Robecchi
Professore Emerito di Chirurgia Generale
Università di Torino

Piero Sismondi
Professore Emerito di Ostetricia
e Ginecologia
Università di Torino

Antonio Solini
Primario Emerito di Ortopedia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino

Maria Luisa Soranzo
Primario Emerito di Malattie Infettive
Ospedale Amedeo di Savoia di Torino

Piergiorgio Strata
Professore Emerito di Fisiologia Umana
Università di Torino

Gianpaolo Trevi
Professore di Malattie dell'Apparato
Cardiovascolare
Università di Torino

Regis Triolo
Primario Emerito di Medicina
Ospedale Martini di Torino

Gian Carlo Ugazio
Professore di Patologia Generale
Università di Torino

Gian Carlo Vanini
Professore di Igiene
Università Cattolica di Roma

Pierino Zardini
Professore di Malattie
dell'Apparato Cardiovascolare
Università di Verona

Sedute dell'Accademia di Medicina – Anno 2014

10 Gennaio **Neuroimmagini e connettività cerebrale: da una visione segregazionista ad un approccio connessionistico del cervello**
Relatori: *Sergio DUCA*
Giuliano GEMINIANI
Franco CAUDA
Tommaso BRISCHETTO COSTA

24 Gennaio **Virus ed autoimmunità: relazioni pericolose**
Relatore: *Santo LANDOLFO*

7 Febbraio **La chirurgia vascolare del futuro: una specialità a quattro mani?**
Relatori: *Franco NESSI*
Claudio RABBIA

21 Febbraio **Colpire il metabolismo della cellula tumorale: nuove strategie della terapia oncologica**
Relatore: *Armando GENAZZANI* (Novara)
Presentato dal Socio: Roberto FANTOZZI

7 Marzo **Patologie da alterata regolazione del ferro: dalla ricerca di base alle nuove prospettive terapeutiche**
Relatore: *Clara CAMASCHELLA*
(Milano)

Presentata dal Socio: Giuseppe SAGLIO

21 Marzo **Tra terra e cielo: quando il popolo si faceva dottore**
Relatori: *Alessandro BARGONI*
Francesco SCAROINA

4 Aprile **Commemorazione del Socio Bruno BOLES CARENINI**
di Federico GRIGNOLO

Oculistica: dalla clinica alle biotecnologie
Relatore: *Raffaele NUZZI*

Presentato dal Socio: Federico GRIGNOLO

11 Aprile *PREMIO FONDAZIONE FERRERO 2013*
Caratteristiche clinico-demografiche e variabili associate alla degenza protratta in anziani ricoverati in Unità Mediche Ospedaliere
Relatore: Federica PIVARO

Il timoma: aspetti di fisiopatologia, diagnostici, terapeutici
Relatori: *Caterina CASADIO*
Luca DURELLI

13 Maggio *MENZIONE D'ONORE 2013*
Implicazioni cliniche di un approccio farmaco-genetico alla terapia con Mitotane in pazienti affetti da carcinoma surrenalico
Vittoria BASILE

Incidentaloma surrenalico: una malattia della tecnologia moderna
Relatore: Massimo TERZOLO

Presentato dal Socio: Alberto ANGELI

23 Maggio **La terapia dell'epatite C; finalmente risolutiva, ma quando e per chi?**

Relatori: Mario RIZZETTO
Alessia CIANCIO

6 Giugno *PREMIO ARNEODO 2013*
Valutazione ecoradiografica della risposta cardiocircolatoria allo sforzo nei pazienti affetti da sclerosi sistemica
Matteo BIANCO

La Medicina del Lavoro di fronte alla globalizzazione delle conoscenze e del mercato
Relatori: Enrico PIRA
Dario ARRIGOTTI

Presentati dal Socio: Alessandro COMANDONE

20 Giugno **Commemorazione del Socio**
Luigi SANTORO
di Mario PIPPIONE

I mitocondri nella vita e nella morte delle cellule
Relatore: *Rosario RIZZUTO*
(Padova)

Presentato dal Socio: Giuseppe POLI

10 Ottobre **Commemorazione del Socio**
Angelo Emilio PALETTO
di Alessandro Maria GAETINI

La Sanità Militare nella Grande Guerra.
La prevenzione delle malattie epidemiche

Relatore: *Brig. Gen. Mario Stefano PERAGALLO*
(Roma)

Presentato dal Socio: Alessandro BARGONI

21 Ottobre **La Sanità Militare e le armi di distruzione di massa nel XXI secolo**
Relatore: *Col. Romano LISTA*
(Roma)

Presentato dal Socio: Alessandro BARGONI

18 Novembre *SEDUTA INAUGURALE*
ANNO ACCADEMICO 2014/2015

Relazione del Presidente:
Alessandro COMANDONE

Effetti del carico meccanico
e della comunicazione intercellulare
sul modellamento scheletrico
Relatore: *Roberto CIVITELLI*
(St Louis USA)

Presentato dal Socio: Giancarlo ISAIA

25 Novembre **Commemorazione del Socio**
Ferdinando ROSSI
di Filippo BOGETTO

Traumatologia nello sport: clinica e imaging
Relatori: *Carlo FALETTI*
Fabrizio TENCONE

12 Dicembre SEDUTA CONGIUNTA CON
L'ACCADEMIA DELLE SCIENZE
E L'ACCADEMIA DI AGRICOLTURA DI TORINO

Cibo e cultura

Relatori:

Gian Franco GIANOTTI
A tavola da Trimalchione: eccessi gastronomici e debiti culturali

Sergio LANTERI
Le nuove sfide della genetica agraria per nutrire il pianeta

Carlo LA VECCHIA
La salute a tavola. Alimentazione e tumori

19 Dicembre **Commemorazione del Socio**
Mario Umberto DIANZANI
di Giuseppe POLI

Sedute Private

21 Febbraio **Approvazione rendiconto consuntivo 2013**
e bilancio di previsione 2014

19 Dicembre **Elezione di nuovi Soci**

Accademia di Medicina di Torino

RELAZIONI PRESENTATE NELLE SEDUTE ORDINARIE

RELAZIONE DEL PRESIDENTE ALLA SEDUTA INAUGURALE DELL'ACCADEMIA ANNO 2014-2015

Autorità, Cari Soci, Cari Colleghi, Signore e Signori,
a nome del Consiglio di Presidenza dell'Accademia e mio personale porgo a tutti i presenti un cordiale saluto di benvenuto a questa cerimonia inaugurale.

Ringrazio anche chi, impossibilitato a partecipare, ha manifestato il suo rammarico per l'assenza e soprattutto chi, per motivi di salute, non siede in questa sala.

Come è ormai tradizione sono al tavolo di Presidenza il Vice Presidente Prof. Giancarlo Isaia e il Segretario Generale Dott.ssa Teresa Cammarota.

Ma il mio primo pensiero e ringraziamento va a tutto il Consiglio di Direzione che con spirito sereno ed amichevole mi sostiene e mi consiglia in questo difficile compito di presiedere l'Accademia.

Quando nel dicembre 2013 venni chiamato da tutti Voi carissimi Associati a ricoprire questa prestigiosa carica, molti dubbi e timori si affollarono nella mia mente. Su tutti la paura di non essere in grado di sostenere dignitosamente un ruolo che Clinici e Scienziati ben più illustri avevano occupato prima di me.

Ma due principi hanno supportato la mia azione: la collegialità del lavoro, lasciando ad ognuno dei Colleghi, secondo la propria capacità e carisma, il compito che si era assegnato e l'umiltà di ascoltare i suggerimenti di Chi, con più esperienza, si rivolgeva a me con affetto e voglia di collaborare per l'unico fine concreto: far vivere e prosperare la nostra amata Accademia.

In tale modo i lavori già in atto, come la grande opera di recupero del patrimonio librario e la sua informatizzazione sono proseguiti, anzi hanno avuto grande impulso, sì da acquisire nuovi patrimoni bibliotecari come il Fondo di Anatomia Patologica e aprire nuove possibilità di ulteriori ampliamenti.

A tale riguardo voglio ringraziare l'opera quotidiana dei bibliotecari che, purtroppo, con poca remunerazione economica, continuano in quest'opera di scoperta, restauro, salvaguardia e diffusione del nostro prezioso patrimonio librario.

Ma la collaborazione con il Direttivo va oltre questo aspetto e ringraziando evidenzio quanto si è fatto in questi 12 mesi: ringrazio il Prof Boccuzzi che ha concretizzato l'idea di aprire l'Accademia ai Giovani Medici con la creazione di un albo d'oro e la possibilità di dare loro spazio nella vita del sodalizio. È un mio preciso dovere a questo punto ricordare i nomi dei Giovani Colleghi che quest'anno si sono fregiati delle Borse di Studio generosamente donate dalla Famiglia Arneodo in memoria del loro Congiunto Italo e dalla Fondazione Ferrero in memoria del Prof. Gianpiero Gaidano:

- *Dott.ssa Giulia Borghese, per la tesi: "CD157: un nuovo marcatore prognostico e/o predittivo nel carcinoma ovarico?". Relatore: Prof.ssa Chiara Benedetto.*
- *Dottoressa Arianna Morano, per la tesi: "Indice CAVI e rigidità arteriosa nel deterioramento cognitivo". Relatore: Professore Giovanni Carlo Isaia.*

Ha meritato la Menzione d'Onore la Dott.ssa Chiara Bellonio, per la tesi "Uso combinato di onde d'urto extracorporee (ESW) e nanobolle caricate con Doxorubicina per la terapia dei tumori anaplastici della tiroide". Relatore Roberto Frairia.

Continuo ringraziando il Prof. Poli che persevera nel suo compito non sempre facile di tessere e mantenere i rapporti con l'Università; la Dott.ssa Cammarota, vera anima "pasionaria" dell'Accademia nella ricerca di fondi e supporti economici da parte di Istituzioni Private che permettano di guardare con minore ambascia il futuro sotto il profilo finanziario; il Dr. Scaroina che con impegno encomiabile con il fratello Architetto che ringrazio pubblicamente, sta cercando di condurre in porto la essenziale opera dell'ammodernamento del sistema antincendio della biblioteca; il Prof. Bargoni che in una collegialità di intenti che definirei fraterna, oltre a curare la biblioteca, ha aperto l'Accademia alla collaborazione con Istituzioni storiche e culturali di grande prestigio quali l'Istituto di Filosofia e l'Esercito Italiano; il Prof. Arese che da sempre ci offre un respiro internazionale con le sue molteplici collaborazioni con Istituzioni Universitarie Estere e con il Fondo per lo studio della malaria ed è la vera anima della digitalizzazione della biblioteca; il Prof. Isaia che con apprezzatissima schiettezza, collabora attivamente all'Ufficio di presidenza

oltre ad accollarsi l'onere pesantissimo della redazione del Giornale dell'Accademia.

E infine voglio ringraziare il Professore e amico Alberto Angeli oggi assente per motivi di salute che con la sua saggezza, la sua fitta rete di conoscenze nel mondo Industriale e medico torinese e Italiano permette di intessere fondamentali collaborazioni e alleanze con persone di prestigio della nostra nazione.

Permettetemi poi un particolare ringraziamento alla Sig Lidia Morea, nostra Segretaria, che con un lavoro diuturno, silenzioso e preziosissimo permette di affrontare tanti mari perigliosi per noi medici, così sprovveduti quando ci imbattiamo nei meandri della burocrazia, sia degli enti pubblici che delle banche.

Ringrazio le Signore Vanda Amato, Mimma Famà e Lalla Spertino, Luisa Castellini Rabella e Ginevra Barberi, amiche della Signora Annita Angeli, (che quest'anno non ha partecipato materialmente alla decorazione floreale, perché a Chicago dai nipotini) soprannominate con affetto dal Prof. Angeli "le care amiche dei fiori" che ogni anno dedicano tempo e lavoro per l'apprezzato addobbo della nostra aula in questa particolare circostanza.

Con questa formidabile squadra e l'apporto sempre chiesto e desiderato di molti Associati siamo riusciti a realizzare un sogno della mia presidenza: rompere il silenzio che circondava l'Accademia permettendo la conoscenza della sua azione culturale in Città e nella Regione.

Non per nulla ho coniato uno slogan che ci accompagnerà nel tempo della mia presidenza: «Accademia di Medicina è Cultura». E tale deve essere sempre di più.

Lo spirito aperto dell'Accademia si manifesta anche questa sera con la lettura del Prof Civitelli, che pur italianissimo nel nome e nello spirito, giunge su invito del Prof Isaia dalla lontana St Louis nel Missouri, testimonianza che l'ingegno italico è ancora vivo e che l'Accademia ha ancora la forza e il prestigio di richiamare personaggi di tale importanza, per continuare lo scambio di conoscenze che da sempre è la base dell'esistere della scienza.

Ma tantissimi sono gli esempi nel passato Anno Accademico di collaborazioni aperte anche con Istituzioni in precedenza a noi lontane. Ricordiamo come ben sette Relatori su sedici totali fossero non torinesi e non piemontesi, non perché la Terra Subalpina a cui appartengo da sempre con orgoglio, non sia più in grado di esprimere grandi scienziati o docenti,

ma perché l'Accademia è un universo aperto a tutte le collaborazioni e a tutti gli interscambi, pur di arricchirne il messaggio culturale.

Seguendo la prassi inaugurata dal Professor Angeli non elencherò le sedute ordinarie tenute e i Relatori invitati. Questo appesantirebbe la serata. Dietro le mie spalle scorrono i titoli delle relazioni e i nomi dei Colleghi che tutti ancora ringraziamo. Non ricordo lettura che abbia disatteso le aspettative e che non sia stata arricchita da un dibattito interessante e serrato con il Pubblico.

Voglio invece dedicare un tempo speciale per ricordare gli Eventi oltre alle Sedute ordinarie che hanno arricchito in modo particolare la nostra attività.

Ricordo lo splendido congresso organizzato a novembre 2013 con la Fondazione Ferrero sugli stili di vita, che ha aperto una collaborazione ormai stabile e fruttuosa con la munifica Istituzione di Alba che ci porterà alla seconda esperienza congressuale il 5 e 6 novembre 2015 incentrato sulla tematica dell'invecchiamento attivo. Vorrei sottolineare, a parte il livello dei Relatori, anche lo spirito dell'evento, aperto sì alle grandi personalità, ma anche alla popolazione generale: infatti la seconda giornata sarà indirizzata alla cittadinanza di Alba per adempiere anche ad una finalità educativa.

Sempre di grande prestigio è la neonata collaborazione con l'Istituto di Filosofia che il 12 e 13 marzo 2014 ha condotto all' inaugurazione del primo congresso comune di Medicina e Filosofia "Conoscenza e Cura" del quale saranno stampati gli atti.

In questo modo si rinnova un'antica fratellanza che la nascita della Psicanalisi sembrava avere rotto, ma che oggi più che mai, con i progressi della conoscenza medica, ma anche con i nuovi scenari sociali che la Medicina e la Tecnologia hanno determinato si riallaccia per cercare di comprendere l'Oggetto di attenzione di entrambe le discipline: l'Essere Umano. L'esperienza del Congresso congiunto fu così ricca che una nuova edizione è in via di organizzazione.

Sarà un caso ma l'Anno Accademico 2013-2014 esordì sotto questa nuova luce con la lettura del Prof Ivan Cavicchi "Una filosofia per la Medicina". Un titolo bene augurante e profetico.

Le collaborazioni esterne sono poi proseguite con la seduta comune del 6 dicembre 2013 con le due Accademie Sabaude dal titolo "Ambiente e salute". A tal riguardo ringrazio e saluto il Prof. Alberto Piazza in rappresentanza e Tesoriere dell'Accademia delle Scienze e il Presidente dell'Accademia di Agricoltura Prof. Piccarolo. E ricordo che quest'anno sarà nostro onore

accogliere la seduta congiunta il 12 dicembre sulla tematica "Cibo e cultura". Un titolo goloso in tutti i sensi.

Procedendo voglio ricordare la lettura a due voci del Prof. Pira e del Dr. Arrigotti dell'ITC - ILO sulle nuove frontiere e sfide della Medicina del Lavoro nel mondo sempre più globalizzato.

I contatti con questa prestigiosa Istituzione che ha sede a Torino sotto l'egida dell'ONU e che forma i quadri dirigenti di molte Nazioni non è certo conclusa, ma porterà a ulteriori programmi e contatti culturali anche multinazionali.

Voglio poi ricordare con particolare simpatia la collaborazione recentemente rinvigorita con la Polizia di Stato avendo ospitato il Dr. Andrea Giuliano per la presentazione del suo libro "Impronte Digitali Lineamenti di dattiloscopia" e con l'Esercito Italiano per le due recenti sedute dedicate al ricordo della Prima Guerra Mondiale con la lettura del Generale Peragallo sulle malattie epidemiche nella Grande Guerra e del Colonnello Lista sulle armi di distruzione di massa. Entrambi i Relatori sono venuti da Roma grazie alla mediazione del Generale Vecchione che ringrazio pubblicamente.

Altri relatori non della nostra Regione che ci hanno onorato con letture di grande pregio sono stati il Prof. Ballabio di Napoli (sul tema " Il Lisosoma"), la Professoressa Camaschella di Milano ("Patologie da alterato metabolismo del ferro"), il Professor Rizzuto di Padova ("I Mitocondri").

Un'ultima collaborazione appena nata e tutta da inventare è con la Città di Torino di cui siamo parte attiva e forza culturale. Grazie all'invito del Vice Sindaco Dottoressa Tisi abbiamo partecipato all'iniziativa "pillole di salute" di divulgazione culturale tra la popolazione. Il primo incontro è stato poco scientifico, ma molto conviviale. Ma credo che l'Accademia debba avere una funzione educativa che vada oltre le stanze dei Convegni o dell'Università e che tale collaborazione vada proseguita.

L'Accademia ha inoltre ospitato eventi culturali di notevole rilevanza come congressi, simposi, presentazione di libri, incontri di comitati redazionali di riviste scientifiche e noto con piacere che questi impegni si sono infittiti nel corso degli ultimi mesi, in modo da fare diventare la nostra sede una fervida officina di idee e non un luogo disabitato in cui ci si incontra due volte al mese per le sedute istituzionali.

Tra i Convegni ricordo: 18 gennaio 2014 "GIST progressi nella diagnosi e terapia"; 12 febbraio meeting del comitato di redazione della Rivista Acta Diabetologica; 4 aprile "L'osteoporosi oggi: un problema sociale"; 28 maggio "La salute della differenza: medicina di genere in laboratorio analisi". Il 21 novembre si terrà nuovamente un congresso sui Tumori rari "I tumori

rari dell'apparato gastroenterico superiore" con molti relatori di prestigio appartenenti alla nostra Accademia.

Ma è con particolare commozione che rammento martedì 17 giugno quando gli Allievi e Discepoli di ogni età hanno voluto festeggiare con una riunione scientifica il Prof Remo Modica Maestro di tanti Colleghi oggi affermati: un vero caposcuola ma anche una Persona carica di umanità. Affetto e scienza si sono fuse nel congresso scientifico su Odontostomatologia e chirurgia maxillo facciale.

Rinnovo a questo punto ai Colleghi e ai Soci l'invito ad utilizzare le aule dell'Accademia per eventi culturali i più diversi: le dimensioni medie della sala, la facile accessibilità della sede con i mezzi pubblici, la posizione nel cuore artistico di Torino, il prestigio dell'Istituzione la rendono decisamente concorrenziale per eventi e congressi o corsi con un numero limitato di partecipanti.

Ora desidero ricordare commosso Chi ci ha lasciato in questo Anno Accademico:
Giuseppe HEER 14.11.2013; Luigi SANTORO 5.12.2013; Angelo Emilio PALETTO 17.12.2013; Francesco GORGERINO 14.1.2014; Ferdinando ROSSI 24.1.2014; Mario Umberto DIANZANI 12.6.2014; Lorenzo CAPUSSOTTI 16.6.2014; Giovanni SESIA 31.7.2014.

Voglio infine ringraziare Chi con spirito veramente generoso e altruistico ha voluto darci un sostegno economico per aiutarci nelle iniziative in atto e in programmazione:

- *Regione Piemonte - Direzione Cultura, Turismo e Sport - Settore Biblioteche, archivi ed istituti culturali; - contributo L.R. 49/84 (contributo per Enti di rilievo)*
- *Università degli Studi di Torino - Convegno Odontostomatologia*
- *Comune di Torino - contributo per lavoro accessorio*
- *Compagnia di San Paolo per il recupero del patrimonio librario*
- *Fondazione Piera, Pietro e Giovanni Ferrero Onlus - contributo per attività istituzionale*
- *Signora Anna Gabardi Gavazzi - contributo per attività istituzionale: Questa sera la Signora sarebbe stata insignita del Diploma di Socio Benemerito, ma impegni di Famiglia l'hanno trattenuta a Londra*
- *C.I.D.I.M.U. SpA - contributo per il quarto anno consecutivo per attività istituzionali.*

- *R.I.B.A. Istituto di Diagnostica SpA - contributo per il secondo anno consecutivo per attività istituzionale e digitalizzazione dei libri antichi*
- *Springher-Verlag - per il Meeting Acta diabetologica*
- *Gruppo Italiano Tumori Rari per i due convegni sul GIST e sui tumori rari dell' apparato gastroenterico*

Quali sono i programmi per l'Anno Accademico 2014-2015 che esordisce questa sera con la prestigiosissima lettura del Prof Civitelli?

Le iniziative che ci proponiamo per il futuro sono molte, alcune già in via di realizzazione o addirittura completate, altre ancora in nuce.

Ma per realizzarle abbiamo bisogno della partecipazione convinta di ognuno di Voi.

Continueremo ad informare i Soci e i Simpatizzanti sulle iniziative dell'Accademia per via di posta elettronica. Se i Relatori saranno di parola allegheremo sempre l'abstract delle Letture.

Concluderemo la preparazione e realizzeremo il Congresso con la Fondazione Ferrero per Novembre 2015.

Continuerà la forte e prestigiosa collaborazione con l'Accademia delle Scienze e l'Accademia dell'Agricoltura.

Stringeremo ancora di più i rapporti con le Forze di polizia, l'Arma dei Carabinieri e l'Esercito con sedute relative alle nuove forme di terrorismo e sulle nuove tossicodipendenze. Apriremo una collaborazione con l'Aereonautica per tematiche di Medicina delle Grandi altezze e dello spazio.

Amplieremo, nell'anno di Torino Capitale Europea dello sport, la collaborazione con la Federazione dei Medici Sportivi e di Montagna.

Stringeremo più stretti rapporti con la Scuola di Scienza e Tecnologia del farmaco (già Farmacia) di cui abbiamo già un illustre Socio nel Prof. Fantozzi che sicuramente ci aiuterà a rendere più vivi questi rapporti.

Cercheremo e lasceremo spazi sempre maggiori per la presentazione di libri scritti dai nostri Associati.

Amplieremo il rapporto con la Città di Torino e i nostri concittadini.

Sarà sempre prioritaria nelle nostre cure il recupero e la preservazione del patrimonio librario, cercando non solo di conservarlo, ma di ampliarlo e di renderlo totalmente fruibile ai Lettori. Il desiderio finale sarà di inaugurare una mostra con i migliori pezzi della nostra biblioteca.

Cercheremo contatti e rapporti con Istituzioni affini di Altre Nazioni o Città Italiane.

Ci sforzeremo in questi tristi momenti, di trovare i finanziamenti per l'ammodernamento del sistema antincendio.

Continueremo, con il supporto dei generosi Mecenati a sostenere i migliori giovani neolaureati con borse di studio, cercando di evitare la "fuga di cervelli" da Torino. Continueremo nello sforzo di attrarre i giovani, ma per questo scopo avremo l'assoluta necessità del benevolo assenso dell'Università e della Scuola di Medicina.

Continueremo a sostenere, con una borsa di studio intitolata al Dott. Meo, l'attività di un giovane medico nella sua opera di volontariato nelle Terre d'Africa.

Vorremmo aprire un social network dell'Accademia per scambiare idee, aprire dibattiti e ricevere spunti e consigli come già fanno molte Società scientifiche.

Soprattutto continueremo nel nostro impegno per far diventare l'Accademia di Medicina un Centro di Cultura conosciuto e riconosciuto in Torino, in Piemonte in Italia.

Ma l'appello accorato è rivolto a tutti: qualsiasi associazione può vivere solo con l'azione convinta degli Associati: convinti nel portare idee e iniziative, convinti nel suggerite tematiche e farsene carico oltre alle persone del Direttivo, con la creazione di Gruppi di lavoro specifici, con la partecipazione alle sedute (alla fine di questa fase sperimentale definiremo quale possa essere il giorno e l'ora migliore per avere più presenti in sala); con la ricerca di un sostegno economico stabile che ci permetta di guardare al futuro con serenità, senza pretesa alcuna di accumulare ricchezze, cosa peraltro non concessa dallo Statuto e lontanissimo dal nostro spirito.

Quanto raccoglieremo lo utilizzeremo per fare azione culturale e sociale.

Solo in questo modo l'Accademia non regredirà o si spegnerà come un club per pochi iniziati, ma destinati inevitabilmente ad invecchiare. Solo in questo modo rimarrà la testimonianza di uomini di scienza, alcuni grandi, altri generosi, che hanno messo la Medicina a servizio della Comunità.

Con questa speranza che vorrei si trasformasse in breve in certezza, vi ringrazio per l'attenzione prestatami e per la fiducia concessami.

Buona serata a tutti

Accademia di Medicina è Cultura.

Alessandro Comandone
Presidente

COMMEMORAZIONE DEL SOCIO MARIO UMBERTO DIANZANI

Accademia di Medicina di Torino - Venerdì 19 dicembre 2014

Giuseppe Poli

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche
Università degli Studi di Torino
c/o AOU San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)

Parole chiave: *Patologia Generale*
Epatologia molecolare
Fisiopatologia dei radicali liberi
Mitocondri
Perossidazione lipidica

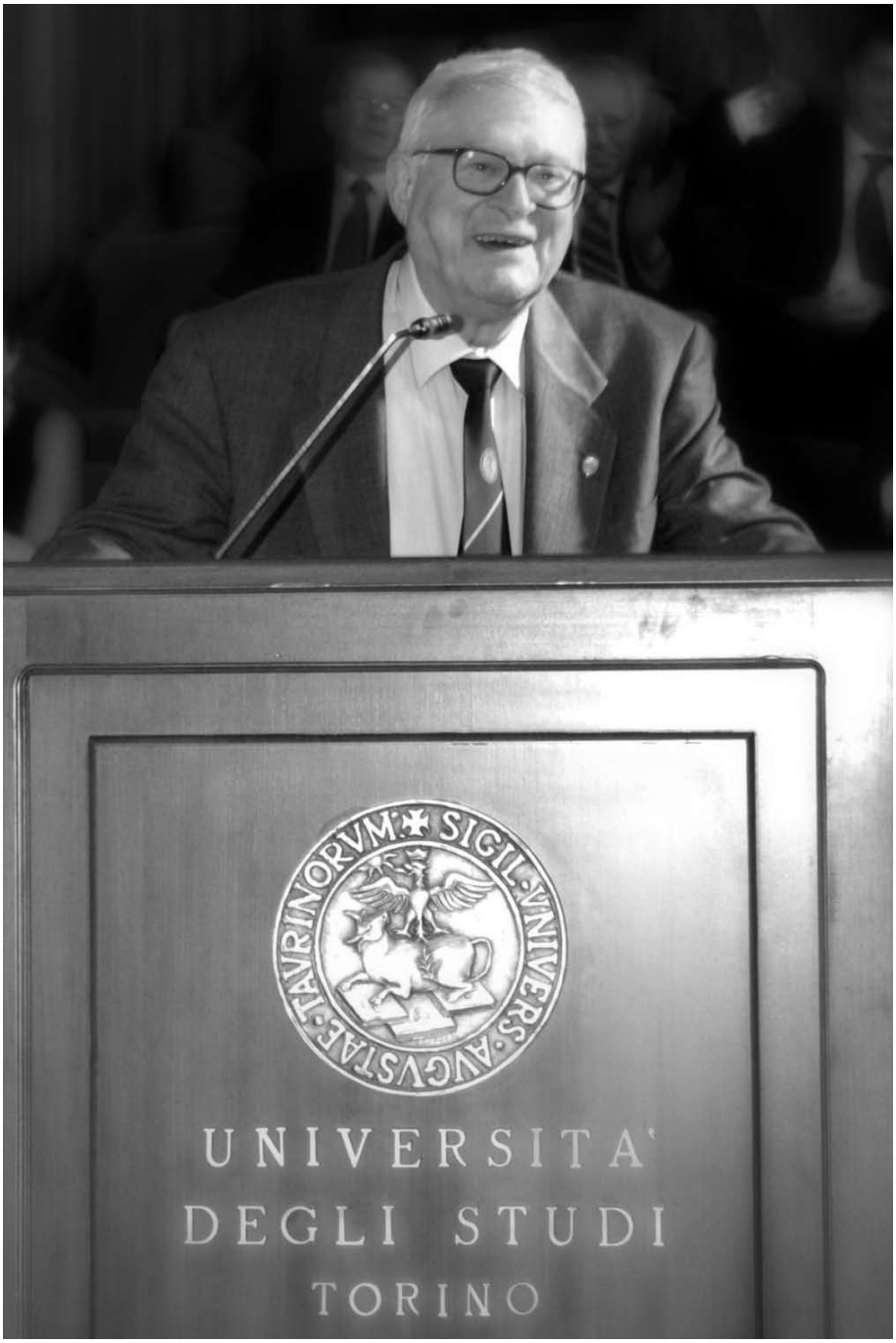
Key words: *General Pathology*
Molecular hepatology
Free radicals pathophysiology
Mitochondria
Lipid peroxidation

Riassunto

Presentazione dei tratti salienti della carriera scientifica di quello che è stato il pioniere in Italia della Epatologia molecolare sperimentale e della Fisiopatologia da specie reattive dell'ossigeno (ROS). Le sue intuizioni sul ruolo primario dei mitocondri nella patologia da specie reattive dell'ossigeno e, più in generale, sull'impatto del danno da radicali liberi in un'ampia serie di processi patologici dell'uomo. La sua eredità scientifica.

Summary

Brief but comprehensive report of the scientific carrier of the actual Italian pioneer of Experimental Molecular Hepatology and of Reactive oxygen species (ROS) pathophysiology. His great achievements in the field of intuition with regard to the primary role of mitochondria in ROS-mediated pathology and, in more general terms, to the impact of free radicals' damage on a wide variety of disease processes in humans. His scientific legacy.


SIGIL·VNIVERS·AVGVSTAE·TAVRINORVM·
UNIVERSITA'
DEGLI STUDI
TORINO

Mario Umberto Dianzani (1925-2014) è stato uno dei ricercatori di base più grandi nell'Italia del suo tempo, figurando nell'immediato dopoguerra essere il pioniere della Epatologia molecolare e della Patologia da radicali liberi nel nostro Paese.

Nasce a Grosseto, dunque in Maremma, un pezzo di Etruria, terra che lui non ha mai dimenticato, sottolineando sempre, con esemplare umiltà, le sue origini contadine, in particolare ricordando spesso che il nonno era apprezzato produttore di olio e vino. Non casuale, inoltre, la sua grandissima passione per l'archeologia ed in generale per le opere d'arte ed i manufatti del passato. Gli studi superiori li svolse però a Siena, di cui sarà da quegli anni in poi cittadino d'adozione, formalmente afferente ad una contrada, quella della Tartuca.

La sua attività universitaria inizia presso l'Istituto di Patologia Generale dell'Università di Genova, allievo del Prof. Luigi Michelazzi, particolarmente interessato ad applicare le prime conoscenze e metodiche biochimiche allo studio delle funzioni enzimatiche del mitocondrio, con risultati egregi che vengono pubblicati sulla rivista Nature nel 1953[(1)]. Di seguito egli approfondisce i meccanismi di disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa pubblicandone i risultati ottenuti su riviste di pregio, tra cui nuovamente Nature nel 1957[(2)], questa volta avendo come co-autore la moglie, Maria Assunta Mor, the woman behind the professor, come più avanti la Signora Dianzani verrà definita da un illustre ricercatore loro amico.

Dalla fine degli anni '50, l'attività scientifica del Prof. Dianzani si intensifica ulteriormente ed ecco apparire sulla scena i primi suoi allievi, primissimo tra questi Umberto Marinari, con il quale inizia a concentrarsi sulla patogenesi del fegato grasso[(3)]. Ecco quindi iniziare ed espandersi lo studio della Fisiopatologia epatica a livello subcellulare, grazie alle allora disponibili prime tecniche di ultracentrifugazione. Le principali pubblicazioni in tale settore scientifico, in evidente e rapida espansione, da un lato consolidano la rinomanza del Prof. Dianzani quale pioniere e primo esperto di Epatologia molecolare in Italia e dall'altro evidenziano l'apporto dei suoi allievi, sempre più numerosi, tra i quali è giusto ricordare Mario Comporti, con cui pubblica la primissima evidenza di perossidazione lipidica indotta da un composto epatotossico, il tetracloruro di carbonio (CCl4)[(4)], Francesco Maria Baccino, che lo coadiuva nello studio della patologia lisosomiale epatica[(5)], Giancarlo Ugazio e Mario Vittorio Torrielli, per gli studi sull'alterazione del metabolismo lipidico alla base della steatosi epatica da CCl4 e da etanolo[(6)] e, non ultimo, Francesco Feo, grazie al quale la Scuola Dianzani, nel frattempo diventata tale, si mette in evidenza in tema di cancerogenesi epatica e ruolo dell'infiammazione in tale processo multifasico[(7)]. Sempre

a proposito di danno epatico da etanolo è da segnalare l'identificazione del radicale idrossietile ad opera di Emanuele Albano ed Aldo Tomasi, sotto la supervisione di Trevor Slater e appunto Mario Umberto Dianzani[8].

Mentre si rafforza e si amplifica in Italia, l'attività scientifica del Prof. Mario Umberto Dianzani è altrettanto ben riconosciuta all'estero. In particolare, può definirsi cruciale l'incontro e l'amicizia profonda poi del Prof. Dianzani con il biochimico inglese Trevor Frank Slater. Ne nasce un sodalizio scientifico di portata tale da creare rapidamente una rete scientifica dedicata allo studio dei meccanismi di danno da specie reattive, radicaliche e non, in Patologia Umana, con focus su Steatosi, Infiammazione e Cancerogenesi del fegato; rete scientifica che diventa europea, con la partecipazione di Erwin Schauenstein, Gerard Nohammer, Joerg Schaur e soprattutto Hermann Esterbauer e, oltre oceano, con scienziati americani quali il premio Nobel Christian De Duve, Richard Recknagel, Emmanuel Farber, Benito Lombardi e più avanti Alberto Boveris, Lester Packer, Paul Hochstein, Kelvin Davies, Enrique Cadenas.

Mario Umberto Dianzani e Trevor Slater (Figura 1), un binomio di grandi scienziati che da il via alla caratterizzazione moderna e completa del processo di demolizione ossidativa degli acidi grassi polinsaturi (PUFA)

Figura 1.

delle membrane biologiche (definizione biochimica: perossidazione lipidica), grazie all'intervento essenziale di un terzo ricercatore, Hermann Esterbauer, chimico e biochimico dell'Università di Graz, Austria. Vengono così scoperti alcuni prodotti aldeidici derivanti dalla demolizione dei PUFA di membrana, 10-100 volte più potenti della malonilaldeide, l'unico prodotto finale della perossidazione lipidica che sino allora i ricercatori erano in grado di misurare[9,10].

È però il Prof. Mario Umberto Dianzani che coglie di tale scoperta il profondo significato fisiopatologico. Inizia quindi con diversi suoi collaboratori ad esaminare e scoprire svariati effetti biochimici del più rappresentato di questi prodotti aldeidici in Patologia Umana, il 4-idrossinonenale (HNE). Da tali studi emerge chiaro il concetto che gli effetti della produzione di aldeidi in seguito alla perossidazione dei lipidi di membrana dipendono dall'intensità del fenomeno stesso (Figura 2): elevati livelli di perossidazione lipidica avranno conseguenze tossiche fino alla morte cellulare[11,12], mentre quantità intermedie, in base anche al tipo di bersaglio cellulare, avranno un effetto pro-

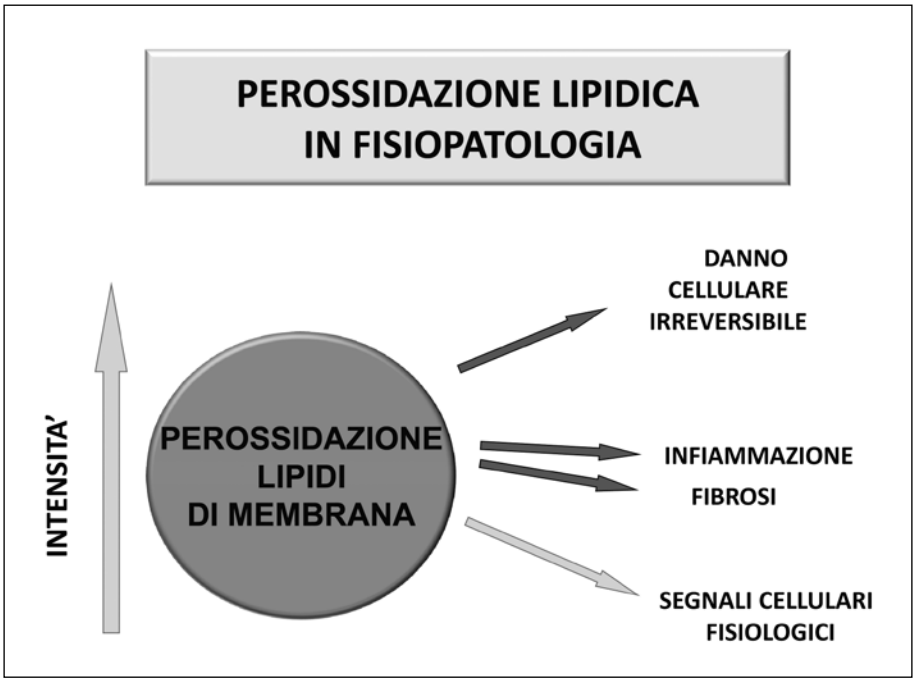


Figura 2.

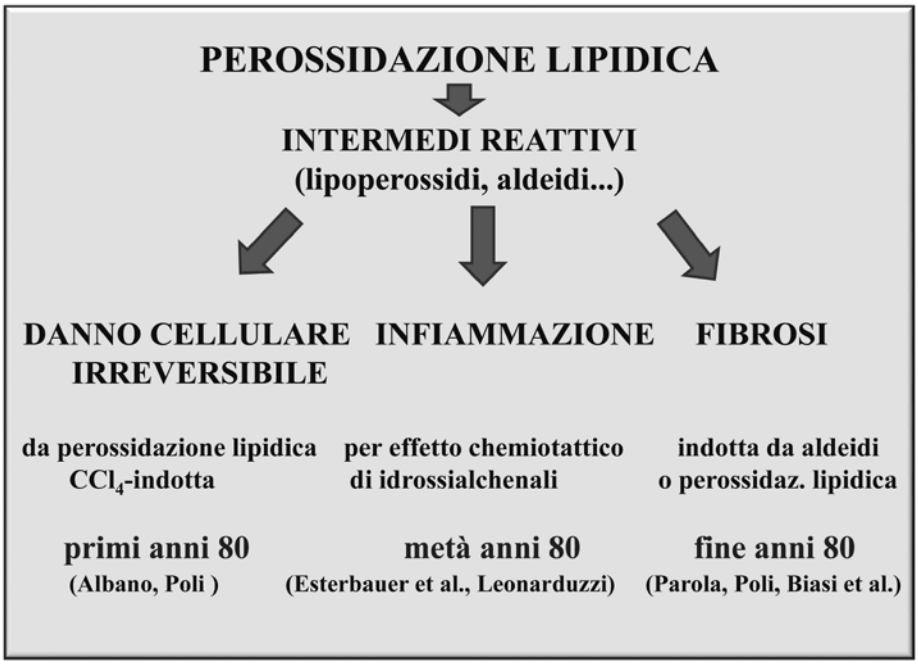


Figura 3.

infiammatorio[13] e pro-fibrogenico[14,15], infine, in concentrazioni molto basse HNE e prodotti correlati è verosimile che partecipino e modulino reazioni biochimiche di ambito fisiologico[16] (Figura 3).

Il Prof. Dianzani, dunque, ancora una volta va oltre, dimostrando per primo come l'HNE, così come altre aldeidi derivanti dalla demolizione ossidativa dei PUFA, possa avere un ruolo anche in fisiologia. Quest'ultima sua intuizione risulterà essere di grande peso e considerata fondamentale nello sviluppo delle conoscenze in tema di Fisiopatologia da radicali liberi e specie reattive ossidanti in genere, e va ad aggiungersi alle altre due pietre miliari della sua attività di ricerca scientifica durata più di 60 anni[17]: la prima è la dimostrazione fin dagli anni '50 di un ruolo primario del danno mitocondriale in patologia cellulare specie quello indotto da sostanze pro-ossidanti e comunque in grado di alterare il potenziale di membrana mitocondriale, la seconda è la dimostrazione che l'infiammazione rappresenta la forza trainante di molte patologie croniche dell'uomo, tra cui il cancro, l'aterosclerosi e la cirrosi epatica.

BIBLIOGRAFIA

1. Dianzani MU. *Histochemical detection with ditetrazolium chloride of some enzymatic activities in isolated mitochondria.* Nature. 1953; 171: 125-126.

2. Dianzani MU, Dianzani Mor MA. *Decrease of phosphorus/oxygen ratios by dinitrophenol in vivo.* Nature. 1957; 179: 532.

3. Dianzani MU, Marinari U. *The octanoate oxidation by mitochondria from fatty livers.* Biochim Biophys Acta. 1961; 48: 552-561.

4. Comporti M, Saccocci C, Dianzani MU. *Effect of CCl-4 in vitro and in vivo on lipid peroxidation of rat liver homogenates and subcellular fractions.* Enzymologia. 1965; 29: 185-204.

5. Dianzani MU, Baccino FM, Comporti M. *The direct effect of carbon tetrachloride on subcellular particles.* Lab Invest. 1966; 15: 149-156.

6. Dianzani MU, Ugazio G. *Lipoperoxidation after carbon tetrachloride poisoning in rats previously treated with antioxidants.* Chem Biol Interact. 1973; 6: 67-79.

7. Dianzani MU, Torrielli MV, Canuto RA, Garcea R, Feo F. *The influence of enrichment with cholesterol on the phagocytic activity of rat macrophages.* J Pathol. 1976; 118: 193-199.

8. Albano E, Tomasi A, Goria-Gatti L, Poli G, Vannini V, Dianzani MU. *Free radical metabolism of alcohols by rat liver microsomes.* Free Radic Res Commun. 1987; 3: 243-249.

9. Esterbauer H, Cheeseman KH, Dianzani MU, Poli G, Slater TF. *Separation and characterization of the aldehydic products of lipid peroxidation stimulated by ADP-Fe2+ in rat liver microsomes.* Biochem J. 1982; 208:129-140.

10. Poli G, Dianzani MU, Cheeseman, KH, Slater TF, Lang J, Esterbauer H. *Separation and characterization of the aldehydic products of lipid peroxidation stimulated by carbon tetrachloride or ADP-iron in isolated rat hepatocytes and rat liver microsomal suspensions.* Biochem J. 1985; 227: 629-638.

11. Poli G, Albano E, Dianzani MU. *The role of lipid peroxidation in liver damage.* Chem Phys Lipids. 1987; 45: 117-142.

12. Biasi F, Albano E, Chiarpotto E, Corongiu FP, Pronzato MA, Marinari UM, Parola M, Dianzani MU, Poli G. *In vivo and in vitro evidence concerning the role of lipid peroxidation in the mechanismof hepatocyte death due to carbon tetrachloride.* Cell Biochem Funct. 1991; 9: 111-118.

13. Curzio M, Torrielli MV, Giroud JP, Esterbauer H, Dianzani MU. *Neutrophil chemotactic responses to aldehydes.* Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1982; 36; 463-476.

14. Leonarduzzi G, Scavazza A, Biasi F, Chiarpotto E, Camandola S, Vogel S, Dargel R, Poli G. Poli G, Albano E, Dianzani MU. *The lipid peroxidation end product 4-hydroxy-2,3-nonenal up-regulates transforming growth factor beta1 expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis.* FASEB. 1997; 11: 851-857.

15. Parola M, Pinzani M, Casini A, Leonarduzzi G, Marra F, Caligiuri A, Ceni E, Biondi P, Poli G, Dianzani MU. *Induction of procollagen type I gene expression and synthesis in human hepatic stellate cells by 4-hydroxy-2,3-nonenal and other 4-hydroxy-2,3-alkenals is related to their molecular structure.* Biochem Biophys Res Commun. 1996; 222: 261-264.

16. Parola M, Bellomo G, Robino G, Barrera G, Dianzani MU. *4-Hydroxynonenal as a biological signal: molecular basis and pathophysiological implications.* Antioxid Redox Signal. 1999; 1; 255-284.

17. Dianzani MU. *How I became a biochemist.* IUBMBLife. 2009; 61: 544-547.

CURRICULUM VITAE DEL SOCIO BRUNO BOLES CARENINI

Il Prof. Bruno Boles Carenini nato Bergamo il 13/12/1925, si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Pavia nel luglio 1950 (110/110), discutendo la tesi "Il meccanismo dell'azione dell'ossigeno sulla funzione della retina" per la quale ottenne la dignità di stampa.

Nel Giugno 1953 ha conseguito con il diploma di specialista in Clinica Oculistica presso l'Università di Parma (70/70), (Direttore: Prof. G. Bietti).

Dal settembre 1953 al novembre 1954 ottenne una borsa di studio Fulbright presso il Department of Ophthalmology di Cincinnati, Ohio (USA) ove lavorò sotto la guida del Prof. K. W. Ascher.

Nel Giugno 1958 ha conseguito la libera docenza in Clinica Oculistica, che gli è stata confermata ufficialmente nel 1963.

Nel Novembre 1965 gli è stato conferito dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Sassari l'incarico della direzione dell'Istituto di Clinica Oculistica e l'insegnamento della stessa disciplina per l'anno accademico 1965-1966. Tale incarico gli è stato confermato per l'anno accademico 1966-1967.

Nel novembre 1967, per concorso, veniva nominato Professore Straordinario di oftalmologia sulla base di una graduatoria nazionale ed in data 15/12/1967, con Decreto Ministeriale, la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Cagliari lo chiamava, con voto unanime a coprire la Cattedra di Clinica Oculistica della stessa Università. Nel dicembre 1970 gli veniva conferito l'ordinariato in Clinica Oculistica.

Nel 1974 veniva chiamato, ancora all'unanimità, dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Torino a ricoprire la Cattedra e la direzione dell'Istituto di Oftalmologia dell'Università, della Scuola di Specializzazione di Oftalmologia e della Scuola diretta a fini speciali per Ortottisti ed Assistenti in Oftalmologia (oggi corso di Diploma Universitario), compiti che ha ricoperto fino al 1998. Da allora è stato professore ordinario di

Oftalmologia fuori ruolo mantenendo, sino al novembre 2001, la direzione della Scuola di Specializzazione e del Dottorato di Ricerca in Scienze Oftalmologiche.

Nel periodo 1975-1984 è stato membro del Consiglio di Amministrazione dell'Università di Torino, delegato del Rettore per le Commissioni Paritetiche e per i problemi inerenti la Facoltà di Medicina, e membro del Coresa.

Il Prof. B. Boles Carenini è componente del Comitato Nazionale di Studi di Oftalmologia Sociale. È inoltre membro dell'Accademia Medica di Genova; della Società Sassarese di Scienze Mediche; della Società dei Cultori di Scienze Mediche di Cagliari; della Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi; dell'Accademia di Medicina di Torino.

È socio fondatore della Società Oftalmologica Italiana (SOI), della Società Nord Occidentale (SONO), della Società Oftalmologica Meridionale (SOM), della Associazione Italiana per lo Studio del Glaucoma (AISG) e del Gruppo Italiano Studio Ipovisione (GISI).

È stato Presidente e Fondatore dell'AISG.

È stato Presidente della Società Oftalmologica Italiana nel 1992, 1993 e 1994; e del Gruppo Italiano Studio Ipovisione nel 1993 e '94.

Faceva parte del Consiglio Direttivo dell'European Glaucoma Society (EGS) e dell'European University Professors of Ophthalmology (EUPO). È stato membro della Società Oftalmologica Francese (SOF), dell'American Academy of Ophthalmology (AAO), dell'European Community Ophthalmic Research Association (ECORA), dell' International Association of Ocular Surgery, della International Eye Foundation, della International Society of Ocular Trauma e della International Association of Eye Surgeons.

È stato membro del College International Board dell'Henan Institute of Ophthalmology di Zhengzhou (Rep. di Cina); dell'Editorial Board del Chinese Ophthalmic Research del Henan Institute of Ophthalmology di Zhengzhou (Rep. di Cina). Il Prof. Boles Carenini è "visiting professor" e membro dell'International Board del 3S Eye Center College del Shenyang (Rep. di Cina).

Conta, nella sua carriera, più di 10.000 interventi chirurgici, la massima parte riguardante la più complessa chirurgia oculare.

L'attività scientifica è comprovata da oltre 400 pubblicazioni personali e da circa 900 pubblicazioni degli Allievi, comparse su riviste italiane e straniere della specialità, nonché dai numerosi premi che per detta attività gli sono stati conferiti.

È stato insignito, nel 1983, della medaglia d'oro al merito della Sanità e, nel 1985 del titolo di Commendatore della Repubblica Italiana.

Nel 2000 ha ricevuto la medaglia d'oro della SOI – Società Italiana d'Oftalomologia e nel 2001 la medaglia d'oro della "Glaucoma Greek Society".

Nel 2002 gli è stata concessa dal Ministero MIUR la qualifica di Professore Emerito dell'Università di Torino.

Nel 2003 la Società Oftalmologica Italiana gli ha conferito la targa d'argento e distintivo d'oro quale riconoscimento di "una vita per la vista".

Federico Grignolo

NEUROIMMAGINI E CONNETTIVITÀ: DA UNA VISIONE SEGREGAZIONISTA AD UN APPROCCIO CONNESSIONISTICO DEL CERVELLO

Tommaso Costa[1,2], Giuliano Geminiani[1,2], Sergio Duca[2], Franco Cauda[1,2]

[1] Dipartimento di Psicologia - Università degli Studi di Torino, Italia

[2] Gruppo Clinico Sperimentale GCS fMRI Connettività cerebrale e sistemi complessi - Ospedale Koelliker - Torino, Italia

Parole chiave: *Neuroimmagini*
Connetività
Emodinamica a riposo
Energia

Keywords: *Neuroimaging*
Connectivity
Resting state
Energy

Riassunto

Verso la fine del diciottesimo secolo Franz Joseph Gall intraprese il primo tentativo di unificare concetti biologici e psicologici nello studio del comportamento, proponendo tre idee estremamente innovative per l'epoca:

1) ogni comportamento origina nel cervello;
2) alcune regioni della corteccia cerebrale sono in grado di controllare funzioni specifiche;
3) il cervello non è un organo singolo, bensì è costituito da molti organi distinti (moduli), ciascuno associato a una particolare facoltà mentale.

Da quelle intuizioni e scoperte iniziali si sono compiuti enormi passi avanti sia nella medicina sia nella psicobiologia, tuttavia l'ipotesi che vi fossero aree del cervello specializzate o principalmente coinvolte nell'esecuzione di determinati comportamenti è sempre stata un principio tacitamente accettato. Questa impostazione è stata anche mantenuta sin dai primi studi di

neuroimmagine. La maggior parte delle indagini condotte in questo campo ha infatti sempre impostato gli esperimenti con l'intento di scoprire quali aree cerebrali mostrassero la maggiore attivazione durante lo svolgimento di compiti precisi. Eppure, negli ultimi anni le ricerche scientifiche hanno più volte evidenziato l'importanza di una visione più olistica (piuttosto che localizzazionista). In altre parole, invece di studiare il cervello come se fosse un insieme di aree funzionali isolate, siamo passati a vederlo come una rete di assemblee cellulari altamente connesse. Attraverso l'analisi delle coattivazioni tra differenti aree cerebrali, è stato possibile dimostrare che le regioni cerebrali cooperano attivandosi in sincrono in svariati contesti o condizioni di stimolazione. Questo nuovo approccio ha condotto a una visione del cervello in termini di network e ha evidenziato la necessità di ottenere una mappatura onnicomprensiva dell'intera struttura di connessioni che forma il cervello umano (connettoma). Benché tale traguardo sia lontano dall'essere raggiunto nel breve periodo, date la complessità e la dimensione della connettività cerebrale, sia un crescente interesse sia un enorme investimento economico, pari solo allo sforzo compiuto per mappare il genoma umano, stanno spingendo la ricerca verso questa direzione. In questo articolo illustreremo le tecniche che il nostro gruppo ha sviluppato e impiegato in studi di neuroimmagine sulle reti neurali, sulla connettomica e sui sistemi complessi cerebrali, con particolare attenzione alle possibili ripercussioni in ambito clinico.

Abstract

At the end of the eighteenth century Franz Joseph Gall made the first attempt to unify biological and psychological concepts in the study of behavior, proposing three ideas that were extremely innovative at the time:

1) all behaviors originate in the brain;
2) some regions of the cerebral cortex can control specific functions;
3) the brain is not a single organ, but is composed of many distinct organs (modules), each of which is associated with a particular mental faculty.

Since those initial insights and discoveries, considerable progress has been made both in medicine and in psychobiology, but the hypothesis that there are brain areas specialized for or primarily involved in the performance of certain behaviors has always been an implicitly accepted tenet. This line of thought has also been maintained since the first neuroimaging studies were carried out. In fact, most of the investigations conducted in this field have always set the experiments for the purpose of finding out what brain areas were more activated during the execution of precise tasks. In recent years, however, scientific inquiries have frequently stressed the importance of a more holistic (rather than localist) view. In other words, rather

than studying the brain as a bunch of isolated functional areas, we have moved to regard it as a web of highly connected cell assemblies. Through the analysis of the co-activations between different brain areas, it was possible to provide evidence that brain regions cooperate with a synchronized activity in various contexts or conditions of stimulation. This new approach has led to a picture of the brain in terms of networks and has emphasized the great need for an overarching mapping of the whole structure of connections that shapes the human brain (connectome). Although this goal is far from being achieved in the short-run, given the complexity and magnitude of brain connectivity, both a growing interest and a large economic funding, only tantamount to the effort made to map the human genome, are pressing research in this direction. In this paper we shall illustrate the techniques that our group has developed and implemented in neuroimaging studies of neural networks, connettomics, and complex cerebral systems, with special attention to the possible consequences within the clinical context.

Introduzione

Il desiderio di indagare e comprendere la mente umana è stato uno dei sogni e dei desideri di scienziati e filosofi attraverso i secoli. Oggi con le moderne tecniche di risonanza magnetica nucleare (MRI), in particolare quella funzionale (fMRI), si può cominciare a osservare il funzionamento del cervello in vivo e quindi, in un futuro non lontano, comprendere la mente.

L'idea di utilizzare gli stessi principi dell'fMRI non sono nuovi nella fisiologia. WiIlian James[1] nei suoi "Principles of Psychology" cita il lavoro di Angelo Mosso[2], che registrò le pulsazioni nel cervello di un paziente che aveva il cranio danneggiato dovuto a una operazione: era il famoso contadino Bertino[3]. Mosso osservò, attraverso la ferita, che si aveva una maggiore irrorazione sanguigna in determinate aree del cervello del contadino Bertino al suono della campana della chiesa che segnava il mezzogiorno. Da queste prime evidenze Angelo Mosso inventò la bilancia circolatoria, che poteva misurare in maniera non invasiva la ridistribuzione del sangue durante attività emozionali e intellettuali.

Da questi primi tentativi bisogna aspettare gli Anni Settanta del secolo scorso nei quali Lauterbur e Sir Peter Mansfield, premi Nobel per la medicina nel 2003, con il loro lavoro fecero i primi passi concreti nello sviluppo della risonanza magnetica nucleare (NMR) ed infine con il 1992 in cui si hanno le prime evidenze della possibilità di misurare il segnale di deossigenazione del sangue nel cervello durante compiti visivi con il lavoro di Ogawa[4] che nasce la risonanza magnetica funzionale. Il sogno di Mosso ha iniziato ad avverarsi.

Il lavoro di Ogawa indagava il fenomeno di deossigenazione del sangue, detto fenomeno BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent). L'interesse per il fenomeno di deossigenazione è dovuto al fatto che l'attività neurale ha un risvolto emodinamico cioè si ha una richiesta di energia per il mantenimento e il ristabilimento del potenziale di membrana neuronale. Questa energia è fornita dal sistema vascolare attraverso l'invio di glucosio e ossigeno. In condizioni normali l'emoglobina ossigenata è convertita in deossigenata in maniera costante all'interno dei capillari. Quando i neuroni diventano attivi, il sistema vascolare fornisce più emoglobina ossigenata necessaria al sistema neurale attraverso un aumento compensatorio di flusso sanguigno. Questo comporta un aumento dell'emoglobina deossigenata che produce una perdita di segnale che è rilevato dal MRI.

Sin da quei primi esperimenti, semplici ma fondamentali, l'interesse per la tecnica del neuroimaging funzionale, sia dal punto di vista clinico che da

quello delle neuroscienze cognitive, crebbe in maniera esponenziale sino a diventare una disciplina matura e indipendente.

Lo slancio alla disciplina fu dato anche dai lavori di tipo metodologico statistico, in particolare dal modello lineare generalizzato[5] (GLM). Il GLM è stato il principale metodo di analisi delle immagini di fMRI negli ultimi 20 anni. Le ragioni principali del suo successo risiedono principalmente nella sua semplicità d'uso, la possibilità di usare tecniche sperimentali già note alla psicologia come il metodo sottrattivo e soprattutto perché in una nuova prospettiva recuperava una linea di ricerca, in maniera moderna, del passato che era quella di Joseph Gall e Paul Broca: la teoria localizzazionista. L'idea era che aree cerebrali diverse svolgono funzioni mentali specifiche e indipendenti, quello che in termini moderni è detta funzioni modulari[6].

Il matrimonio tra GLM e la teoria localizzazionista ha portato ha grandi scoperte ed interessanti cambi di prospettiva sul funzionamento del nostro cervello e sulle possibilità di indagare la mente in condizioni normali che patologiche[7].

Il cambio di prospettiva

Negli ultimi anni ci si è resi conto che l'approccio localizzazionista era limitato e non completo. Si ponevano domande alle quali non potevano esserci risposte chiare e specifiche. In particolare ci si rese conto che vi erano fenomeni che, analizzati con il GLM, portavano a mappe di attivazioni molto simili e quasi sovrapponibili. Si rendeva quindi necessario capire come le differenti aree si relazionassero ed influenzassero tra di loro: nasceva l'idea di connettività.

La connettività

Lo studio delle connessioni neurali, oggi chiamata Connettoma, è stato il principale argomento di studio della neuroanatomia da almeno 100 anni[8]. La spinta allo studio della connettività anche attraverso l'fMRI nasce anche dal fatto che negli ultimi anni si sono avuti notevoli sviluppi nella teoria dei network complessi in ambito matematico. In particolare grazie all'uso dei computer, si sono potuti investigare differenti configurazioni di reti e si sono scoperte nuove topologie di reti che sembrano essere adatte a essere utilizzate per lo studio del cervello.

I benefici derivanti dallo studio del cervello con l'analisi delle reti complesse sono i seguenti: le reti complesse forniscono un'astrazione che può ridurre le

complessità; l'organizzazione globale delle reti (network) cerebrali, è stato dimostrato, possiede proprietà di modularità e piccolo mondo, caratteristiche di importanti network in altri ambiti come le reti di computer o di altri fenomeni; usando questo quadro di riferimento si ha la possibilità di fare delle comparazioni tra differenti soggetti e tra differenti tipi di network.

Vi sono differenti definizioni di network. Il primo e immediato è il network anatomico, che descrive le connessioni attraverso fasci nervosi delle diverse aree cerebrali. All'interno del network anatomico (detta connettività effettiva) la dinamica non lineare delle popolazioni di neuroni produce dei pattern di dipendenza statistica (detta connettività funzionale) e d'interazione causale (detta connettività effettiva), che formano tre tipi di modalità del sistema neurale che possono essere indagate con tecniche diverse e che portano importanti informazioni generali e globali sul sistema, ad esempio come le strutture neurali si relazionano con le funzioni e quali effetti hanno il cambio di componenti del network.

Il resting state

Oltre al cambio di paradigma da localizzazionista a connettivista negli ultimi anni si è fatta una ulteriore notevole scoperta. Bharat Biswal[9], allora studente al Medical College of Wisconsin, avendo un background in ingegneria, cominciò a indagare le caratteristiche del segnale fMRI con semplici compiti, come il muovere un dito ad intervalli regolari. L'analisi che fece fu quella di correlare la serie temporale di un voxel appartenente alla corteccia sensorimotoria con tutti i voxel del cervello. Con grande sorpresa le correlazioni più forti furono tra la corteccia sensorimotoria destra e sinistra. Questo sarebbe stato plausibile se si fosse trattato di circuiti elettronici, ma non lo era affatto trattandosi del cervello. Inoltre altre prove mostrarono che, anche senza fare nessun compito se si correlava un voxel delle stesse aree, si ottenevano delle correlazioni che avevano una distribuzione spaziale specifica e non casuale.

Ipotesi sul resting state

Per lungo tempo questo fenomeno scoperto da Biswal non venne considerato più di tanto anzi non si era ancora certi della sua origine e si cercava in tutti i modi di eliminarlo, pensando che fosse un rumore non neurale, sino a quando Marcus Raichle[10] riuscì a darne una spiegazione fisiologica sensata. L'idea, suffragata successivamente da ulteriori esperimenti, è che i pattern

che si registrano nel resting state sono intimamente legati alla connettività anatomica.

Modelli

Le tecniche per l'analisi del resting state sono principalmente di due tipi: correlazione e indipendent component analsysis (ICA).

Correlazioni

La correlazione è stata la prima tecnica utilizzata. La tecnica consiste nel selezionare l'attività di un voxel o area e correlare questa serie con le serie temporali degli altri voxel del cervello. Questa tecnica è abbastanza naturale ma richiede un preprocessamento dei dati molto estensivo ed intensivo in modo da escludere qualsiasi sorgente di rumore non neurale. Inoltre utilizzare la correlazione diretta non è la scelta migliore perché non riesce a discriminare tra correlazione diretta o indiretta. Un modo per ovviare a questo problema è utilizzare la correlazione parziale. La correlazione parziale misura il grado di associazione tra due serie temporali al netto dell'influenza di tutte le altre variabili che possono influenzare l'associazione sotto analisi.

Tecniche blind (ICA)

Un'altra tecnica utilizzata per analizzare le reti cerebrali durante il resting state è l'ICA. L'obiettivo dell'ICA è quello di esprimere un insieme di variabili come una combinazione lineare di componenti che sono statisticamente indipendenti. Nell'ambito del neuroimaging questa tecnica tenta di scoprire le sorgenti dei segnali (statisticamente indipendenti e sconosciute) solo dalle misurazioni effettuate.

Un classico esempio che si usa per far capire che cosa si intende, è quello di considerare un segnale sonoro che è una combinazione di diverse sorgenti, come ad esempio una televisione accesa, una bimba che piange e il suono della sirena di una ambulanza che proviene dall'esterno. Questi suoni sono registrati da una serie di microfoni posti nella stanza. Quindi abbiano una serie di registrazioni, tante quanti sono i microfoni utilizzati, e quello che fa l'ICA è quello di estrarre le sorgenti succitate e separarle rendendole indipendenti.

La cosa sorprendente è che le due tecniche producono risultati molto simili. Il vantaggio dell'ICA comunque risiede nel fatto che non è necessario

definire a priori l'attivazione del nodo/voxel o area da correlare con il resto del cervello.

La relazione tra queste due tecniche è stata spiegata brillantemente da Joel[6] mostrando con delle simulazioni che il risultato della correlazione è la somma delle connettività all'interno delle componenti e tra le componenti ottenute con l'ICA.

Co-attivazioni

La correlazione, parziale e non, è una tecnica univariata cioè considera i voxel come elementi isolati senza relazione con i suoi vicini. Inoltre essendo una correlazione non possiamo fare nessuna inferenza sulle causalità delle connessioni tra le varie regioni o voxel. Oggi le ricerche si concentrano sullo studio delle possibile tecniche che possano dare informazioni di tipo causale. Una di queste tecniche, detta delle coattivazioni, si basa su tecniche bayesiane in cui si calcola la probabilità di attivazione contemporanea e non delle diverse aree applicando il teorema di Bayes. Questa tecnica permette di ottenere delle informazioni aggiuntive, oltre alla probabilità di connessione, come la direzione dell'attivazione.

DTI

Per finire, una tecnica che sta emergendo nell'ambito del neuroimaging è quella della Diffusion Tensor Imaging (DTI) che permette di calcolare la direzionalità della diffusione delle molecole d'acqua nei tessuti cerebrali. Nei tessuti omogenei si ha una anisotropia della diffusione che è peculiare, come nei fasci di fibre. Questo permette di ricostruire i fasci di materia bianca che collegano le varie aree cerebrali e quindi di creare una mappa delle connessioni effettive presenti nel cervello.

Conclusioni

Dal primo tentativo di unificare concetti biologici e psicologici compiuto da Gall, che avanzò idee radicalmente innovative per il tempo, e passando per i lavori di Mosso con i suoi studi sul flusso sanguigno nel cervello sino ai fondamentali lavori di Ogawa, si sono fatti enormi passi avanti nello studio del cervello sia dal punto di vista clinico che della psicobiologia.

L'idea che ci fossero zone specializzate nel cervello preposte o principalmente coinvolte in compiti e comportamenti ha guidato la ricerca

passata producendo importanti scoperte. Oggi quello che sta emergendo è una nuova visione del cervello come un sistema integrato dove è il concerto di attivazioni tra le diverse aree che produce il comportamento o le differenti caratteristiche cliniche. Questo cambio di paradigma porta nuove domande cui la ricerca scientifica deve rispondere e dare una diversa interpretazione a fenomeni osservati nel passato.

La ricerca sulla connettività è ancora agli inizi e, proprio per la complessità del tema trattato, non produrrà risultati significativi immediatamente. Il lavoro richiede un grande sforzo collettivo, ma anche un rilevante investimento finanziario e lo sviluppo ulteriore di tecnologie e di metodi statistici che ci permettano di avere una visione chiara del fenomeno.

BIBLIOGRAFIA

1. James W. *Principles of Psychology.* Henry Holt, 1890, New York.
2. Mosso A. *Ueber den Kreislauf des Blutes im Menschlichen Gehirn.* von Veit, 1881, Leipzig.
3. Legrenzi P, Umiltà C. *Neuromania: On the limits of brain science.* Oxford University Press, 2011, Oxford.
4. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Proc. *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.* Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1990; 87: 9868-9872.
5. Poline, J.-B., Brett, M. *General linear model and fMRI: Does love last forever?* NeuroImage 2012; 62: 871-880.
6. Fodor, Jerry A. *The modularity of mind: An essay on faculty psychology.* MIT press, 1983, Boston.
7. Bullmore Ed. *The future of functional MRI in clinical medicine.* Neuroimage 2012; 62: 1267-1271.
8. Ramón y Cajal, S. *The Structure of the Retina.* C.C. Thomas, Springfield, Illinois, 1972.
9. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI.* Magn. Reson. Med. 1995; 34: 537-541.
10. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. *A default mode of brain function.* Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2001; 98: 676-682.
11. Joel SE, Caffo BS, van Zijl P, Pekar JJ. *On the relationship between seed based and ICA based measures of functional connectivity.* Magnetic Resonance in Medicine 2011; 66: 644-657.

IL METABOLISMO CELLULARE: L'ENZIMA NAMPT COME NUOVO BERSAGLIO ANTITUMORALE

Armando A. Genazzani, Cristina Travelli

Dipartimento di Scienze del Farmaco - Università del Piemonte Orientale (UPO)

Parole chiave: *Metabolismo cellulare*
Cancro
Terapia antitumorale

Key words: *Cellular metabolism*
Cancer
Anticancer therapy

Riassunto

Otto Einrich Warburg, premio Nobel nel 1931, è stato tra i primi ricercatori a postulare che le cellule tumorali possano adottare dei cambiamenti adattativi del metabolismo cellulare. Sosteneva, infatti, che *"la causa principale del cancro è la sostituzione della respirazione ossidativa in cellule normali con la fermentazione degli zuccheri da parte delle cellule tumorali"*. Questo punto di vista è ovviamente semplicistico e altri eventi fondamentali, tra i quali l'instabilità genomica, appaiono oggi più importanti. Tuttavia, l'osservazione basilare sul cambiamenti del metabolismo ha avuto un revival recente e molti farmaci in via di sviluppo sono molecole in grado di interferire con i geni coinvolti nella regolazione del metabolismo. Tra questi, un nuovo bersaglio terapeutico è la nicotinammide fosforibosil trasferasi (NAMPT), un enzima chiave nella biosintesi NAD. L'attività della NAMPT è essenziale per mantenere:

(i) il bilancio energetico, regolando i livelli intracellulari di NAD e di ATP; e

(ii) tutte le funzioni regolate da enzimi NAD-dipendenti (e.i. sirtuine, PARPs, CD38 / CD157) come l'espressione genica, la risposta immunitaria e la segnalazione di calcio.

Inoltre, l'espressione dell'enzima NAMPT è aumentata in malattie infiammatorie, in malattie metaboliche e nel cancro. Diversi inibitori della NAMPT sono stati sviluppati e la loro efficacia *in vitro* e *in vivo* è stata

dimostrata. Data la capacità delle cellule tumorali di acquisire resistenza ai farmaci chemioterapici, lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di interferire con i differenti cardini del cancro sarebbe davvero un ulteriore piccolo passo nella lotta contro questa epidemia.

Abstract

Otto Einrich Warburg, a Nobel Prize winner back in 1931, was the first to postulate that tumoural cells adapted by switching their cellular metabolism. He was quoted as saying: *"Cancer, above all other diseases, has countless secondary causes. But, even for cancer, there is only one prime cause. Summarized in a few words, the prime cause of cancer is the replacement of the respiration of oxygen in normal body cells by a fermentation of sugar"*. This view was obviously simplistic and other root causes, including genomic instability, have been described since then and novel chemotherapeutic and immunomodulant drugs indeed target these. Yet, the observations of Otto Warburg have been revitalized recently and several drugs under investigation are molecules able to interfere with genes involved in the regulation of metabolism. One novel therapeutic target is nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT), a key enzyme in NAD bio-synthesis. NAMPT activity is essential to maintain:

(i) the energy balance, by regulating intracellular NAD and ATP levels; and

(ii) all the functions regulated by NAD-consuming enzymes (sirtuins, PARPs, CD38/CD157) such as gene expression, immune response and calcium signalling.

NAMPT expression has been found increased in inflammatory diseases, metabolic diseases and in cancer. Several NAMPT inhibitors have been developed and proven effective *in vitro* and *in vivo*. Given the ability of tumoural cells to gain resistance to targeted chemotherapeutic drugs, the development of drugs targeting different hallmarks of cancer altogether would indeed be one further small step to combating this millennium epidemic.

Introduzione

I tumori colpiscono la maggior parte, se non tutte, le classi di vertebrati, anche se sembrano essere più comuni nei mammiferi[1,2]. Negli ultimi anni, la nostra conoscenza dei meccanismi patogenetici tumorali è cresciuta notevolmente e ci avviciniamo velocemente, ma sempre molto più lentamente di quanto vorremmo, a comprendere quali meccanismi aggiuntivi vengono acquisiti da una cellula tumorale. Questi avanzamenti hanno portato la moderna farmacologia a spostare l'attenzione dallo sviluppo dei classici farmaci citotossici (che hanno rappresentato e rappresentano ad oggi un'arma fondamentale) allo sviluppo di farmaci in grado di contrastare le capacità acquisite delle cellule tumorali. Queste capacità acquisite, definite *"hallmarks"* o pilastri, sono state recentemente ri-definite[3] rispetto a quelle enunciate all'inizio del secolo[4], a riprova dei grandi passi avanti che stiamo percorrendo in questo campo. In breve, le cellule tumorali possono

(i) aver acquisito la capacità di resistere ai processi di morte cellulare;
(ii) aver attivato processi di immortalità cellulare;
(iii) essere in grado di proliferare in assenza di segnali proliferativi, rendendosi indipendenti dall'ambiente circostante;
(iv) evadere da meccanismi oncosoppressivi normalmente presenti che agiscono da sentinelle;
(v) indurre neo-angiogenesi per alimentare e nutrire la massa tumorale;
(vi) attivare processi permissivi nella transizione epiteliale-mesenchimale e quindi aggiungere al proprio fenotipo l'invasività e la metastatizzazione.

Tali modifiche sono dovute a due principali fenomeni permissivi, la cooptazione del sistema immunitario da parte del tumore e l'instabilità genomica, che porta, attraverso un fenomeno simile all'evoluzione, alla continua ricerca di situazioni genomiche più favorevoli alla propria crescita. Ovviamente non è necessario che tutte le acquisizioni descritte avvengano simultaneamente, ma è probabile che con l'aumentare della malignità del tumore si vadano ad aggiungere *hallmarks* che rendono il tumore più difficile da controbattere. Recentemente, agli *hallmarks* sopradescritti se ne sono aggiunti due: la capacità di evitare la distruzione da parte del sistema immunitario e la deregolazione del metabolismo cellulare.

Il metabolismo cellulare come cardine dei tumori

Il fatto che le alterazioni del metabolismo cellulare siano una recente aggiunta è sorprendente, poiché già all'inizio del secolo scorso Otto Warburg

vinse il premio Nobel anche per le sue ricerche nel campo del metabolismo delle cellule tumorali. Warburg, infatti, postulò che rispetto alle cellule differenziate, che si basano principalmente sulla fosforilazione ossidativa mitocondriale per generare l'energia necessaria, la maggior parte delle cellule tumorali utilizzi la glicolisi aerobica[5]. La semplicità di tale osservazione, oggi nota come "effetto Warburg", insieme alla percezione del metabolismo cellulare come un evento "di servizio" per la vita della cellula e quindi non modificabile, ha reso negletto questo campo di ricerca per varie decadi. Il principale limite era derivato non necessariamente dalla non accettazione di tali cambiamenti ma dalla teoria che l'aumentato e diverso metabolismo fosse una conseguenza necessaria e automatica dell'aumentata proliferazione e quindi fosse un compenso fisiologico in un contesto patologico. Non è quindi un caso che la prima ricaduta importante delle ipotesi di Warburg sia stato l'utilizzo della tomografia a emissione di positroni con 18F-desossiglucosio per l'individuazione e la visualizzazione dei tumori solidi. Questo concetto è ulteriormente rafforzato dalla scoperta che alcuni dei principali proto-oncogeni, ad esempio p53 e myc, sono importanti regolatori del metabolismo cellulare. Inoltre, si è dimostrato che le cellule tumorali possono cooperare tra loro in tema di metabolismo, scambiandosi nutrienti o generandoseli a vicenda (ad esempio in situazioni in cui alcune cellule sono più vicine alle fonti di ossigeno rispetto ad altre più incastonate al centro del tumore). Il metabolismo cellulare rientra quindi all'interno di un vero e proprio network inter-cellulare in cui la sopravvivenza della specie diventa il principale obiettivo.

Più di recente, però, è emerso che l'alterazione del metabolismo, oltre che una condizione necessaria per coadiuvare la crescita, può essere un fattore che conferisce un vantaggio evolutivo, e come tale non è necessario che sia un evento tardivo nel passaggio da cellula normale a cellula altamente maligna. Ad esempio, recenti studi sulle mutazioni e alterazioni della deidrogenasi isocitrato 1 (IDH1), della piruvato chinasi 2 (PKM2), della fumarato idratasi (FH) e della succinato deidrogenasi (SDH) hanno dimostrato che la mutazione di tali enzimi metabolici è sufficiente per sostenere la crescita tumorale.

Inoltre, il metabolismo cellulare potrebbe anche essere una delle spiegazioni plausibili al Paradosso di Peto, cioè la mancanza di correlazione fra rischio di sviluppare tumori e massa corporea. Si potrebbe infatti ipotizzare che il rischio di sviluppare un tumore sia correlato al numero di cellule di un organismo e alla longevità e quindi che specie più voluminose e che vivono più a lungo (es. elefanti, balene) siano a maggior rischio rispetto a più piccole. Dunque se tutto ciò fosse vero ogni cellula vivente ha le stesse probabilità di diventare

cancerosa. Studi epidemiologici, però, suggeriscono che questi assunti non siano corretti. Ad esempio, l'incidenza del cancro negli esseri umani è pari a uno su tre, mentre è solo del 18% nelle balene (*beluga_Delphinapterus leucas*). Nel tentativo di identificare come una maggiore massa corporea possa favorire meccanismi di protezione tumorale, Benjamin Roche ha sviluppato un modello in cui l'attivazione dei proto-oncogeni sembra diminuire con l'aumento della massa corporea[6]. Oltre a questa spiegazione è stato però anche dimostrato che gli animali di grandi dimensioni hanno una ridotta probabilità di sviluppo di tumore in quanto presentano un ridotto turnover cellulare, un lento metabolismo e una riduzione della produzione di energia. Quindi, una delle soluzioni al Paradosso di Peto sembra essere che l'entità del metabolismo cellulare è direttamente correlata al rischio di sviluppare tumori[6,7].

Quindi, se cambiamenti del metabolismo cellulare sono requisiti indispensabili per la sopravvivenza tumorale e per il rischio tumorale e se modifiche del metabolismo possono portare a vantaggi competitivi, si potrebbe immaginare che una nuova classe di farmaci antitumorali potrebbe andare a colpire questi meccanismi per strangolare il fabbisogno bioenergetico e nutritivo del tumore e che tale strangolamento possa avere delle caratteristiche di selettività rispetto alle cellule non maligne. Non è quindi sorprendente se, oltre gli anti-metaboliti già presenti sul mercato, diverse classi di farmaci entrate in *trial clinici* hanno come bersaglio molecolare proteine coinvolte nel metabolismo. Tra questi troviamo farmaci in grado di interagire con il metabolismo e la sintesi di lipidi, la sintesi degli acidi nucleici, il metabolismo degli amminoacidi ed inibitori di enzimi glicolitici[8].

Il metabolismo del NAD come nuovo bersaglio farmacologico nella terapia antitumorale

Il NAD è un cofattore fondamentale nelle reazioni di ossido-riduzione e la sua più nota funzione è di trasferire elettroni, ad esempio nella catena della respirazione ossidativa mitocondriale che porta alla formazione di ATP. Il NAD è inoltre un importante substrato per enzimi NAD-dipendenti, quali sirtuine, mono- e poli- ADP ribosio polimerasi (ARTs e PARPs) e l'ectoenzima CD38. Questi enzimi sono essenziali nella regolazione di diversi processi quali i segnali di calcio intracellulari, la risposta immunitaria, il riparo del danno al DNA e il controllo dell'espressione genica. È quindi evidente che la fine regolazione del bilancio dei livelli intracellulari di NAD nei diversi compartimenti cellulari è essenziale per un corretto funzionamento cellulare[9,10].

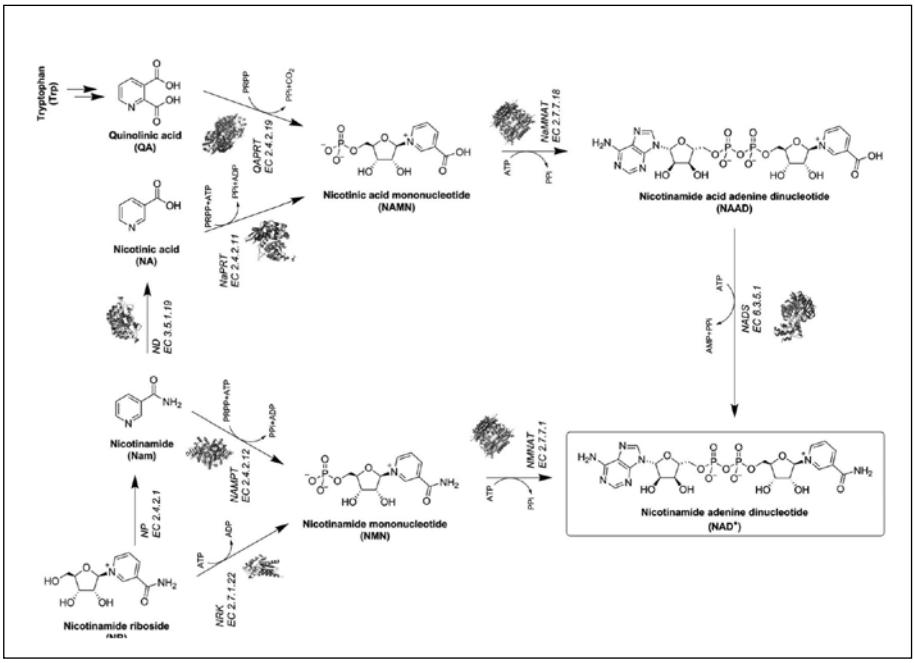


Figura 1. Vie di sintesi del NAD nei mammiferi.

Nelle cellule la sintesi del NAD può avvenire partendo da differenti precursori tra cui il triptofano, la nicotinammide riboside, l'acido nicotinico e la nicotinammide. Mentre eucarioti inferiori e procarioti utilizzano l'acido nicotinico (una forma di vitamina B3) come precursore principale, i mammiferi utilizzano prevalentemente la nicotinammide (un'altra forma di vitamina B3) per la biosintesi del NAD. Negli organismi inferiori, come batteri e lieviti, la nicotinammide viene ad essere convertita ad acido nicotinico dall'enzima nicotinammidasi, ma questa attività sembra mancare nei mammiferi.

La biosintesi *de novo* del NAD inizia con l'aminoacido essenziale L-triptofano, introdotto con la dieta, attraverso l'enzima limitante indolammina 2,3-diossigenasi (IDO) e triptofano 2,3-diossigenasi (TDO). Entrambi questi enzimi sono stati proposti e descritti come target farmacologici a cui l'industria farmaceutica sembra credere molto (http://www.nature.com/nrd/journal/v14/n6/full/nrd4658.html).

Tuttavia, negli esseri umani la principale fonte di NAD cellulare sembrerebbe essere determinata dalle vie di salvataggio, che richiedono precursori diversi dal triptofano (*e.g.* acido nicotinico, nicotinammide e nicotinammide

riboside). Nei mammiferi la nicotinammide è il principale precursore per la sintesi non *de novo* di NAD, anche se la via enzimatica che utilizza l'acido nicotinico rimane conservata. La nicotinammide viene ad essere condensata con il 5-fosforibosil-1-pirofosfato (PRPP) a opera della nicotinammide fosforibosiltransferasi (NAMPT) per formare NMN che a sua volta viene ad essere convertito a NAD ad opera della nicotinammide mononucleotide adenililtrasfrerasi (NMNAT), che catalizza il trasferimento di una molecola di adenosina difosfato su una molecola di NMN a partire da adenosina trifosfato. Questa via di sintesi è anche conosciuta come "via di salvataggio" ed è la via maggiormente utilizzata in condizioni di emergenza, quando le riserve di NAD intracellulari sono ridotte enormemente a causa della sovra-attivazione di enzimi che utilizzando il NAD rilasciano nicotinammide[8]. Dei due enzimi che costituiscono questa via, la NAMPT è l'enzima limitante che regola la quantità totale di NAD che può essere formato nell'unità di tempo.

La quantità di NAD prodotta e la velocità della sua produzione sono elementi fondamentali per la sopravvivenza tumorale per almeno tre motivi. In primo luogo nei tumori il principale *switch* metabolico, così come definito da Otto Warburg, è rappresentato dal passaggio dalla fosforilazione ossidativa alla glicolisi aerobica. Tale via ha un rapporto meno favorevole di ATP prodotto per molecole di NAD(P) utilizzate e quindi necessita di una quantità più elevata di NAD. In secondo luogo, la sovra-attivazione delle de-acetilasi istoniche non convenzionali (sirtuine) e delle PARP, classi di enzimi che consumano NAD, crea la necessità di un *turnover* più rapido per evitare la deplezione del substrato. In ultimo, il tasso proliferativo elevato delle cellule tumorali necessariamente richiede quantità maggiori di NAD. Non è quindi sorprendente che, come descritto anche per gli enzimi coinvolti nella sintesi *de novo* (*e.g.* IDO), l'enzima limitante della via di salvataggio, la NAMPT, sia sovra-espresso nelle cellule tumorali (come anche in diverse patologie infiammatorie e del metabolismo). In tutti i tumori solidi e liquidi analizzati, l'enzima NAMPT è sovra-espresso a livello tissutale e plasmatico, suggerendo come possa essere un nuovo bio marcatore tumorale e di conseguenza un innovativo bersaglio farmacologico[9,10].

Come si può notare dalla Tabella I, è oramai lunga la lista dei tumori in cui vi è un aumento della NAMPT. Ancora più interessante è l'osservazione che l'aumentata espressione ha un valore clinico. Nel glioblastoma, ad esempio, l'espressione della NAMPT tissutale correla con la stadiazione della patologia. In altri tumori, l'espressione della NAMPT correla con il rischio di sviluppo del tumore ed è un fattore indipendente predittivo di mortalità. Non solo, ma l'enzima NAMPT sembra anche correlare con alcuni altri marcatori

Tipo di cancro	Ricerca	Principale Scoperta
Carcinoma al seno	Proteina tissutale	Associata con ridotta *disease-free* e *overall survival*
Carcinoma al seno post-menopausale	Livelli nel siero	Elevata (associata al rischio di PBC)
Carcinoma gastrico	Proteine e mRNA tissutale	Aumentata
	Livelli nel siero	Aumentata (correlazione positiva con lo stadio di progressione)
	Proteina tissutale	Aumentata (correlazione con l'espressione di VEGF-A; correlata negativamente con la sopravvivenza)
Linfoma	Proteina tissutale	Aumentata (altamente espressa nel linfoma di Hodgkin)
Carcinoma alla prostata	Proteina tissutale	Aumentata
Carcinoma ovarico	Proteina tissutale	Aumentata
Carcinoma colon-rettale	Livelli nel sangue (mRNA e proteine)	Aumentata (correlata con lo stadio di progressione, con la formazione di metastasi ai linfonodi, correla con gli indici di angiogenesi, ipossia, di infiammazione e di proliferazione)
Astrocitomi maligni: Astrocitoma anaplastico (AA; grado III) e Glioblastoma (GBM; grado IV)	Livelli nel siero Proteine e mRNA tissutale	Aumentata (correlata con il grado del tumore; la co-espressione con p53 nel tessuto GBM è stata associata a scarsa sopravvivenza)
Carcinoma dell'esofago	Livelli nel siero; mRNA tissutale	Aumentata (fattore indipendente di mortalità)
Melanoma	Proteine e mRNA tissutale	Aumentata (indipendente da mutazioni di BRAF e livelli di *Clark*)
Carcinoma della vescica	Proteine e mRNA tissutale e livelli nel siero	Aumentata (bio-marcatore)

Tabella I. L'enzima NAMPT è sovra espresso nei tumori.

tumorali. Ne è un esempio il carcinoma alla mammella, in cui i livelli circolanti di NAMPT correlano con i livelli di CA 15-3[11]. Inoltre se vengono analizzati database (hgserver1.amc.nl/cgi-bin/r2/main.cgi; home.ccr.cancer.gov/oncology/oncogenomics/) che consentono di valutare l'espressione genica

confrontandola con i dati clinici di pazienti con neuroblastoma, si deduce che nel neuroblastoma una minore espressione di NAMPT è significativamente correlata con una sopravvivenza più lunga. In conclusione, l'aumento dell'espressione della NAMPT sembrerebbe essere un fattore importante per la progressione tumorale e sembrerebbe conferire un vantaggio evolutivo al tumore.

Gli inibitori della NAMPT: nuova classe di antitumorali

Se l'enzima NAMPT è sovra-espresso perché essenziale per lo sviluppo tumorale e/o perché fornisce un vantaggio evolutivo al tumore, si potrebbe immaginare che una sua inibizione possa portare alla regressione del tumore. Con questo razionale, diverse classi di inibitori della NAMPT sono stati sviluppati. Due di essi, denominati FK866 (anche conosciuto come APO866) e CHS828, hanno superato le fasi precliniche e sono arrivati sino in Fase II dei *trial* clinici per il trattamento di vari tumori avanzati. Gli inibitori della NAMPT bloccano selettivamente l'enzima, legandosi all'interfaccia dimerica e riducono i livelli di NAD e ATP intracellulari portando così a morte cellulare. Studi *in vitro* su diverse linee tumorali hanno evidenziato come gli inibitori della NAMPT inducano autofagia e/o apoptosi, riducendo anche la proliferazione tumorale (Tabella II)[11]. In cellule di neuroblastoma, gli inibitori della NAMPT riducono i livelli di NAD e di ATP, inibiscono mTOR e inducono autofagia. Inoltre, la combinazione con altri agenti antitumorali sembra aumentare l'efficacia di questi agenti. Ad esempio, in cellule di neuroblastoma è stato inoltre riscontrato un potente sinergismo tra inibitori della NAMPT ed etoposide/cisplatino, sinergismo che non solo migliore l'efficacia, ma riduce la tossicità su cellule differenziate o proliferanti non maligne, come i granuli cerebellari e le cellule gliali[12]. Studi simili sono stati condotti da diversi gruppi, per esempio nel tumore al polmone non a piccole cellule, ove si è riscontrato un sinergismo fra inibitori della NAMPT e pemetrexed sia *in vitro* sia *in vivo*. Questi dati sono stati confermati anche in studi *in vivo*, con particolare enfasi sui modelli di xenotrapianto.

Malgrado che molte cellule siano sensibili a questo trattamento, è da notare che vi sono linee cellulari refrattarie. Un esempio è il melanoma[13]. Analisi di anatomia patologia tissutale e analisi su linee cellulari di melanoma hanno evidenziato come la NAMPT sia molto espressa nei melanomi paragonata a melanociti e/o tessuti sani. Nonostante questo, gli inibitori della NAMPT non inducono morte cellulare *in vitro*.

Tumore	Modello sperimentale	Attività dell'inibitore
Mieloma multiplo	Linee cellulari/ xenotrapianto	Citossico (autofagia); attività anti-tumorale
Carcinoma al seno	Linee cellulari/ xenotrapianto	Citossico in combinazione con olaparib; aumenta il potenziale anti-tumorale dell'olaparib in un modello di xenotrapianto (reduce il volume e la crescita tumorale)
Leucemia	Linee cellulari	Citotossico in cellule di leucemia umana (correlazione con acetilazione di P53)
	Linee cellulari	Citotossico singolarmente e in combinazione con MNNG, Ara-C, daunorubicin e melphalan
	Linee cellulari/cellule primarie umane	Citotossico singolarmente e in combinazione con sirtinolo, cambinolo e EX527
	Linee cellulari	Citossico (apoptosi)
	Linee cellulari/cellule primarie umane	Sinergismo con TRAIL (apoptosi)
Carcinoma al polmone non a piccole cellule	Linee cellulari/ xenotrapianto	Citossico (correlazione con mutazione di EGFR); attività anti-tumorale
Carcinoma gastrico	Linee cellulari	Citotossico singolarmente e in combinazione con fluorouracile; Inibitore della migrazione delle cellule di tumore gastrico
	Linee cellulari/ xenotrapianto	Effetto additivo in combinazione with 1-MT
Neuroblastoma	Linee cellulari	Citossico (autofagia); sinergismo con etoposide/cisplatino e clorochina (necrosi)
Carcinoma alla vescica	Linee cellulari/ xenotrapianto	Effetto additivo in combinazione con 1-MT
Carcinoma mammario e ovarico	Linee cellulari/ allotrapianto	Citossico (apoptosi); Effetto additivo in combinazione con radioterapia
Carcinoma al fegato	Linee cellulari	Citotossico (apoptosi)
Carcinoma renale	Allotrapianto (RENCA)	Attività anti-tumorale, anti-angiogenica e anti-metastatica
Adenocarcinoma della cervice	Linee cellulari	Citossico su cellule HeLa
Glioma	Linee cellulari	Citotossico (arresto del ciclo cellulare)
	Linee cellulari	Effetto additivo con MMS e MX in cellule di glioblastoma T98G resistenti al temozolomide
Linfoma	Linee cellulari/ xenotrapianto	Citotossico in cellule di linfoma umano singolarmente o in combinazione con FX11; incrementa l'attività anti-tumorale di FX11
Carcinoma pancreatico	Linee cellulari/ xenotrapianto	Citossico in combinazione con FX11; Effetto additivo in un modello di xenotrapianto in combinazione con FX11
Carcinoma ovarico	Linee cellulari/ xenotrapianto	Effetto citossico in combinazione con acido nicotinico
	Xenotrapianto	Attività anti-tumorale (diminuisce il volume del tumore e l'incorporazione di [18F]FLT)

Tabella II. Evidenze sperimentali pre-cliniche dell'utilità terapeutica degli inibitori dell'enzima NAMPT.

Molti dei dati preclinici ottenuti sono stati pubblicati da gruppi indipendenti quando oramai i trial clinici sui due farmaci capostipiti erano iniziati e quindi parte delle nostre conoscenze non sono state incorporate nei protocolli sperimentali. I trial clinici sono ormai terminati da circa 5 anni ma molti dei risultati non sono mai stati divulgati (www.cliniclatrial.gov). I pochi dati emersi sull'efficacia indicano che vi sono state poche risposte parziali ai trattamenti nelle condizioni studiate (con malattia altamente avanzata) mentre gli effetti collaterali di questa nuova classe di farmaci sembrano essere principalmente due: la neutropenia e la retinopatia (descritta solo recentemente in animali da laboratorio). Tali blande risposte possono essere attribuite alle proprietà farmacocinetiche non ottimali di queste specifiche molecole e ad una mancata totale comprensione del razionale scientifico. Ad esempio, i risultati preclinici indicano che gli inibitori della NAMPT dovrebbero essere utilizzati in combinazione con altri farmaci e non da soli. Pertanto, nel settore ricerca e sviluppo e nella *pipeline* di diverse compagnie farmaceutiche (*e.g. Genetech*[14]) sono presenti nuove molecole che dimostrano una migliore selettività, efficacia e migliori profili farmacocinetici e ci si appresta a studi clinici meglio disegnati. L'obiettivo principale dello sviluppo di nuove classi di molecole è quello di trovare composti non solo più potenti e selettivi sull'enzima, ma soprattutto molecole che presentano emivita maggiore, maggiore solubilità e polarità, e una migliore distribuzione a livello tissutale e tumorale.

Gli inibitori della NAMPT agiscono sul microambiente tumorale

Pochissimi dati preclinici su modelli tumorali murini sono presenti in letteratura, e la maggior parte degli studi *in vivo* sono stati effettuati su modelli di xenotrapianto, attraverso l'iniezione sottocutanea di linee tumorali umane immortalizzate in topi immunodepressi[11]. Negli studi che hanno utilizzato xenotrapianti gli inibitori della NAMPT si sono dimostrati in grado di diminuire la massa tumorale, ma questo non è ovviamente sorprendente poiché le cellule impiantate erano già state studiate *in vitro*. Solo due studi hanno utilizzato modelli di allotrapianto e/o trapianto ortotopico, in grado quindi di riprodurre al meglio la patologia umana e i principali hallmarks dei tumori. Negli studi ortotopici o nei modelli di allotrapianto, sorprendentemente, non solo si è dimostrato che gli inibitori sono efficaci, ma si sono dimostrate capacità aggiuntive, quali l'inibizione del processo angiogenetico e la riduzione dei processi di metastatizzazione[15]. È quindi possibile che oltre al tumore in se, il metabolismo del NAD sia importante in altri contesti della crescita tumorale.

Recentemente, anche nel nostro laboratorio abbiamo condotto esperimenti utilizzando FK866 e nuovi inibitori sintetizzati nel nostro dipartimento (brevetto WO 2014/178001 A1_06-11-2014) in un modello di *allograft* ortotopico di fibrosarcoma. Questa tipologia di esperimento *in vivo* tiene conto di un fattore importante e fondamentale nella crescita tumorale, cioè il microambiente tumorale, che gioca un ruolo fondamentale non solo nella tumorigenesi ma anche nello sviluppo e metastatizzazione del tumore. In alcuni tipi di cancro, sono presenti condizioni infiammatorie prima che si verifichi una neo formazione maligna. Viceversa, in altri tipi di cancro, un cambiamento oncogenico induce un microambiente infiammatorio che favorisce lo sviluppo di tumori. Indipendentemente dalla sua origine, l'infiammazione presente nel microambiente tumorale ha molteplici effetti pro-tumorali:

(i) aiuta nella proliferazione e la sopravvivenza delle cellule maligne;

(ii) promuove l'angiogenesi e le metastasi;

(iii) sovverte le risposte immunitarie adattive e

(iv) altera le risposte a ormoni e agenti chemioterapici[16].

In un modello sperimentale di fibrosarcoma, abbiamo dimostrato che gli inibitori della NAMPT riducono la crescita del tumore, ritardano la formazione di metastasi polmonari spontanee e riducono i livelli di VEGF, il numero di cellule CD31 positive e la formazione dei vasi a livello tumorale. Al fine di comprendere meglio se l'effetto riscontrato *in vivo* fosse dovuto a un'attività sulle cellule tumorali o sul microambiente, abbiamo generato delle cellule di fibrosarcoma resistenti agli inibitori della NAMPT. Sorprendentemente, gli inibitori della NAMPT erano in grado di ridurre il volume tumorale e i parametri angiogenetici anche in animali in cui erano state impiantate cellule resistenti. Questi dati, che al principio possono sembrare paradossali, hanno dimostrato come *in vivo* gli inibitori della NAMPT non solo esercitano una attività citotossica sul tumore, ma hanno anche una importante attività sul microambiente tumorale. Tale dato può essere ricollegato all'aumento di questo enzima in situazioni infiammatorie, come descritto nei primi paragrafi. Si può quindi immaginare che la NAMPT sia un collegamento tra cancro e infiammazione e che la sua inibizione porti a colpire più *hallmarks* tumorali simultaneamente.

Abbiamo quindi analizzato in questo modello sperimentale quali fossero i bersagli cellulari degli inibitori della NAMPT nel microambiente. Infatti, è bene noto che diverse sottopopolazioni infiammatorie mieloidi (macrofagi tumorali, cellule dendritiche, cellule mieloidi soppressorie, etc) sono alla base della regolazione della progressione tumorale e della metastatizzazione,

nonché della fine regolazione dei processi angiogenici. L'analisi dell'infiltrato infiammatorio dopo il trattamento con inibitori della NAMPT, ha dimostrato come rispetto a topi di controllo (trattati con solo veicolo), il numero di cellule mieloide soppressorie fosse significativamente ridotto in circolo, nella milza e a livello tumorale. Inoltre, in tutti i modelli analizzati, anche la loro attività era diminuita, suggerendo che queste cellule sono un ulteriore bersaglio terapeutico di queste molecole.

Conclusioni

In conclusione, tra i fattori caratterizzanti una cellula tumorale il metabolismo apparirebbe rivestire un ruolo di primo piano. Inoltre, tali cambiamenti, come dimostrato con la NAMPT, potrebbero essere presenti sia nella cellula tumorale sia nello stroma e nei vasi. Se questo fosse vero, gli inibitori del metabolismo potrebbero sfruttare più meccanismi antitumorali contemporaneamente.

Come ben descritto nel brillante libro "L'imperatore del male" (vincitore del premio Pulitzer per la saggistica del 2011) le cellule tumorali, anche a causa della loro instabilità genomica, sono spesso in grado di trovare soluzioni alternative per sopravvivere alle terapie farmacologiche che l'uomo è in grado di sviluppare e, in questo contesto, la specificità (come ad esempio le terapie che colpiscono le tirosin chinasi) dei farmaci che stiamo sviluppando rappresenta un tallone d'Achille. Terapie con molteplici meccanismi d'azione specifici, come quelle che sono state descritte nei paragrafi precedenti, possono da una parte essere più difficili da contrastare da parte del tumore e dall'altra fornire delle armi aggiuntive nell'arsenale terapeutico da usare in combinazione con terapie già note.

BIBLIOGRAFIA

1. Galis F, Metz JA. *Anti-cancer selection as a source of developmental and evolutionary constraints.* Bioassays. 2003; 25: 1035-1039.

2. Leroi AM, Koufopanou V, Burt A. *Cancer selection.* Nat Rev Cancer. 2003; 3: 226-231.

3. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation.* Cell. 2011; 144: 646-674.

4. Hanahan D, Weinberg RA. *The hallmarks of cancer.* Cell. 2000; 100: 57-70.

5. Nagy JD, Victor EM, Cropper JH. *Why don't all whales have cancer? A novel hypothesis resolving Peto's paradox.* Integr Comp Biol. 2007; 47: 317-328.

6. Roche B, Sprouffske K, Hbid H, Missé D, Thomas F. *Peto's paradox revisited: theoretical evolutionary dynamics of cancer in wild populations.* Evol Appl. 2013; 6: 109-116.

7. Warburg OH. *The classic: The chemical constitution of respiration ferment.* Clin Orthop Relat Res. 2010; 468: 2833-2839.

8. Vander Heiden MG. *Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens.* Nat Rev Drug Discov. 2011; 10: 671-684.

9. Dölle C, Skoge RH, Vanlinden MR, Ziegler M. *NAD biosynthesis in humans--enzymes, metabolites and therapeutic aspects.* Curr Top Med Chem. 2013; 13: 2907-2917.

10. Chiarugi A, Dölle C, Felici R, Ziegler M. *The NAD metabolome--a key determinant of cancer cell biology.* Nat Rev Cancer. 2012; 12: 741-752.

11. Galli U, Travelli C, Massarotti A, Fakhfouri G, Rahimian R, Tron GC, Genazzani AA. *Medicinal chemistry of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors.* J Med Chem. 2013; 56: 6279-6296.

12. Travelli C, Drago V, Maldi E, Kaludercic N, Galli U, Boldorini R, Di Lisa F, Tron GC, Canonico PL, Genazzani AA. *Reciprocal potentiation of the antitumoral activities of FK866, an inhibitor of nicotinamide phosphoribosyltransferase, and etoposide or cisplatin in neuroblastoma cells.* J Pharmacol Exp Ther. 2011; 338: 829-840.

13. Maldi E, Travelli C, Caldarelli A, Agazzone N, Cintura S, Galli U, Scatolini M, Ostano P, Miglino B, Chiorino G, Boldorini R, Genazzani AA. *Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) is over-expressed in melanoma lesions.* Pigment Cell Melanoma Res. 2013; 26: 144-146.

14. Tarrant JM, Dhawan P, Singh J, Zabka TS, Clarke E, DosSantos G, Dragovich PS, Sampath D, Lin T, McCray B, La N, Nguyen T, Kauss A, Dambach D, Misner DL, Diaz D, Uppal H. *Preclinical models of nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitor-mediated hematotoxicity and mitigation by co-treatment with nicotinic acid.* Toxicol Mech Methods. 2015; 25: 201-211.

15. Drevs J, Löser R, Rattel B, Esser N. *Antiangiogenic potency of FK866/K22.175, a new inhibitor of intracellular NAD biosynthesis, in murine renal cell carcinoma.* Anticancer Res. 2003; 23: 4853-4858.

16. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. *Cancer-related inflammation.* Nature. 2008; 454: 436-444.

IRON DISORDERS: FROM BASIC RESEARCH TO INNOVATIVE TARGETED TREATMENT

Clara Camaschella, Alessia Pagani, Antonella Nai

Vita-Salute University and San Raffaele Scientific Institute - Milano, Italy

Parole chiave: *Ferro*
Epcidina
Ferroportina
Emocromatosi
Sideropenia
Infiammazione

Key words: *Iron*
Hepcidin
Ferroportin
Hemochromatosis
Iron deficiency
Inflammation

Riassunto

La disponibilità di ferro è regolata sia a livello cellulare dalle Proteine Regolatorie del ferro (IRP) che a livello sistemico da parte del peptide epatico epcidina. Epcidina controlla il rilascio di ferro al plasma, inducendo la degradazione dell'unico esportatore cellulare di ferro, ferroportina, dagli enterociti e dai macrofagi. L'asse epcidina-ferroportina è essenziale per evitare sia il deficit che il sovraccarico di ferro e la sua sregolazione è tipica di patologie ereditarie ed acquisite del metabolismo del ferro. Difetti genetici che comportano deficit di epcidina causano sovracarico di ferro (emocromatosi ereditaria) sia nei pazienti che in modelli animali. Deficit di produzione di epcidina e aumentato assorbimento di ferro si riscontrano anche nella eritropoiesi inefficace dove la trascrizione di epcidina è soppressa da molecole rilasciate da eritroblasti immaturi. Iperproduzione di epcidina per mutazioni della proteasi serina *TMPRSS6*, causa la patologia recessiva iron refractory iron deficiency anemia (IRIDA). L'aumento di epcidina spiega il sequestro di ferro a livello macrofagico e l'eritropoiesi ferrocarente delle

infiammazioni/infezioni croniche. La delezione di *TMPRSS6* corregge il sovraccarico di ferro dell'emocromatosi e della beta-talassemia in modelli murini. La manipolazione di epcidina è una strategia di successo per ridurre il ferro e per migliorare l'eritropoiesi nella beta-talassemia, come dimostrato chiaramente in studi preclinici con composti che inibiscono *TMPRSS6* in modelli di topo. Antagonizzare la sintesi o l'attività di epcidina o modulare la funzione di ferroportina possono essere strategie utili in condizioni di eccessiva produzione di epcidina per controllare l'anemia delle malattie croniche. Gli avanzamenti delle conoscenze relative alla omeostasi del ferro stanno favorendo lo sviluppo di nuove terapie per diverse patologie umane.

Summary
Iron availability is tightly regulated both at cell level by the Iron Regulatory proteins and at systemic level by the liver hormone peptide hepcidin. Hepcidin regulates iron release to plasma from enterocytes and macrophages, inducing degradation of the sole cell iron exporter ferroportin. The hepcidin-ferroportin axis is essential to avoid iron deficiency and overload and its deregulation is observed in both genetic and acquired iron disorders. Genetic defects cause iron overload through hepcidin deficiency (hereditary hemochromatosis) both in humans and in mice. Hepcidin deficiency and increased iron absorption occur in ineffective erythropoiesis where hepcidin is suppressed by molecules released by immature erythroblasts. Hepcidin overproduction due to mutations of the serine protease *TMPRSS6*, leads to the inherited recessive iron deficiency anemia refractory to oral iron (IRIDA). Increased hepcidin explains the iron sequestration and iron restricted erythropoiesis of chronic inflammatory/infectious diseases. Deletion of *TMPRSS6* corrects the iron overload phenotype of hemochromatosis and beta-thalassemia in murine models. Hepcidin manipulation is a successful strategy to restrict iron and to improve erythropoiesis in thalassemia, as clearly shown in preclinical studies targeting *TMPRSS6* in mice. Antagonizing the hepcidin synthesis or activity or modulating ferroportin function may be useful in conditions of high hepcidin to control anemia of chronic disease. The advances in the understanding of iron regulation are leading to novel therapies for several human pathologic conditions.

Introduction

Iron is an indispensable element for important cellular functions as oxygen transport, energy production and cell replication. However, iron excess is toxic because it may generate free oxygen radicals and cause cell damage and death. For this reason and because mammals lack an iron excretory mechanism, iron availability is maintained within narrow ranges by limiting dietary iron absorption and recycling the metal derived from senescent erythrocytes. Cell iron is utilized in mitochondria for heme and iron sulfur cluster synthesis. The former is essential to hemoglobin, myoglobin and cytochromes, the latter are prosthetic groups for the activity of key enzymes involved in DNA duplication, repair and for Iron Regulatory Protein (IRP) 1. IRP1 and IRP2 orchestrate the coordinated expression of cell iron importers (transferrin receptor 1, TFR1, and divalent metal transporter 1, DMT1) storage (ferritin light and heavy chains) and export (ferroportin) genes. Post-transcriptional control occurs through binding of IRPs to special stem loop elements in the RNA untranslated regions of the target genes. IRP binding activity is high in iron deficiency and hypoxia, while it is suppressed by high iron levels and by oxygen[(1)]. IRP1 controls hypoxia inducible factor 2-alpha (HIF2-alpha) in the kidney and in duodenal enterocytes. HIF2-alpha in turn regulates the kidney expression of erythropoietin[(2)] and that of DMT1 in the gut, increasing iron import from the lumen[(3)]. The IRP1-HIF2-alpha axis exemplifies one of the multiple links between iron and hypoxia.

The systemic iron homeostasis is under the control of hepcidin, a liver hormone that binds to and degrades the iron exporter ferroportin, which is highly expressed in enterocytes and macrophage[(4)]. Hepcidin concentration is low in iron deficiency and high in iron overload to reduce iron flux to plasma as a feed back mechanism. These iron control mechanisms are disrupted in genetic disorders, such as hemochromatosis or the form of iron deficiency defined IRIDA (Iron refractory iron deficiency anemia), but may also contribute to the pathophysiology of common pathologic conditions from chronic inflammatory diseases to neurodegeneration, from metabolic to neoplastic disorders.

Hepcidin regulation

Hepcidin is regulated at transcriptional level in hepatocytes where it is dependent on the BMP-SMAD signaling (Figure 1)[(1)]. *Bmp6* $^{-/-}$ mice have severe iron overload reminiscent of hemochromatosis due to low hepcidin production. Binding of BMP6 to BMP receptors type I and type II (BMPR),

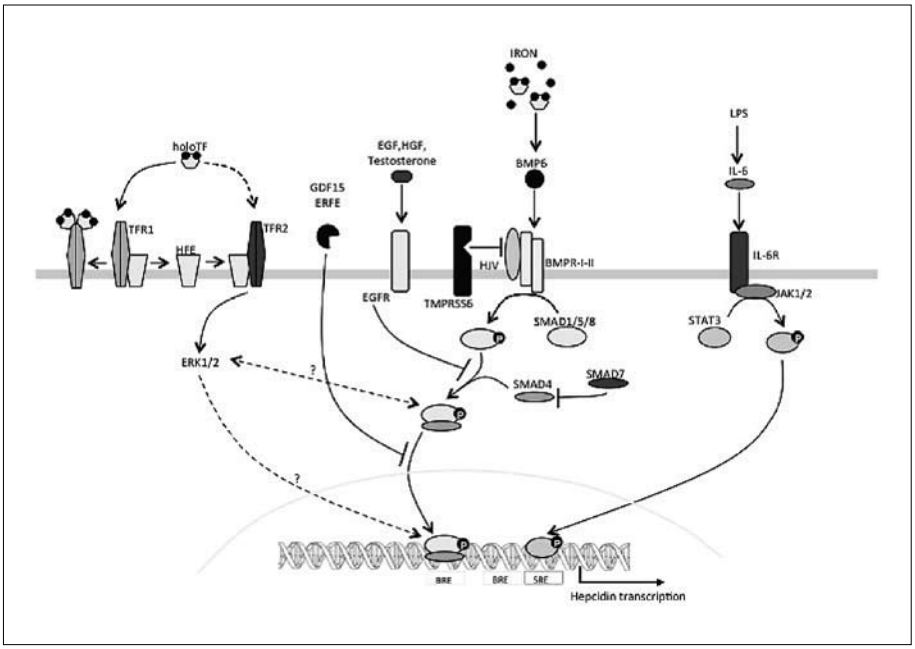


Figure 1. ***Hepatocyte hepcidin expression is regulated by iron and inflammation.*** *Hepcidin is regulated at transcriptional level by the BMP6-SMAD signaling pathway, activated by tissue iron. Binding of BMP6 to BMP receptor complex on the hepatocyte surface, in the presence of the co-receptor hemojuvelin (HJV) activates the receptor kinase to phosphorylate SMAD1, 5 and 8 proteins. Phosphorylated SMADs together with SMAD4 translocate into the nucleus to induce transcription of hepcidin and of other target genes.*
SMAD7 has an inhibitory effect on the signaling. Iron-loaded transferrin (holo-Tf) controls iron uptake by TfR1 and stabilizes on the hepatocyte membrane TfR2, that in a complex with HFE activates hepcidin through still uncertain mechanisms. The serine protease TMPRSS6 cleaves HJV from cell membrane, inhibiting the BMP signaling pathway. Other inhibitory signals are molecules released by erythropoiesis, as growth differentiation factor 15 (GDF15) and erythroferrone (Erfe). Testosterone, epithelial growth factor (EGF) and hepatocyte growth factor (HGF), activating EGF receptor, inhibit hepcidin, although the mechanisms are unknown and the effect is modest. In inflammation LPS, IL-6 and other cytokines activate the Janus kinase (JAK2) and the signal transducer and activator of transcription (STAT3) pathway that is distinct but synergic with the BMP pathway in hepcidin activation. Relevant sequence motifs as BMP responsive elements (BRE) and STAT binding motif (SRE) in the hepcidin promoter are shown.

in the presence of the BMP co-receptor hemojuvelin (HJV), a protein mutated in juvenile hemochromatosis (Table 1) phosphorylates SMAD proteins, which in the nucleus activate target genes including hepcidin[1]. Iron overload in hemochromatosis is related to hepcidin deficiency[5], due to defective BPM

Genetic disorders	Gene	Phenotype	Mechanism	Treatment	Potential treatment
I. Low hepcidin		**Iron overload**			
Hemochromatosis type 1	*HFE*	Adult life	Low hepcidin	Phlebotomy	Hepcidin agonists
Hemochromatosis type 2A	*HJV*	Early onset	Low hepcidin	Phlebotomy	Hepcidin agonists
Hemochromatosis type 2B	*HAMP*	Early onset	Lack of hepcidin	Phlebotomy	Hepcidin agonists
Hemochromatosis type 3	*TFR2*	Early onset	Low hepcidin	Phlebotomy	Hepcidin agonists
Hemochromatosis type 4A	*SLC40A1*	Macrophage type	Dysfunctional FPN	Phlebotomy	FPN manipulation
Hemochromatosis type 4B	*SLC40A1*	Adult life	HAMP-resistant FPN	Phlebotomy	FPN manipulation
II. High hepcidin		**Iron deficiency**			
Iron refractory iron deficiency anemia (IRIDA)	*TMPRSS6*	Iron deficiency	Hepcidin excess	Intravenous iron	Hepcidin antagonists
Other disorders		**Phenotype**	**Mechanism**	**Current therapy**	**Potential treatment**
I. Low hepcidin		**Iron overload**			
Beta-thalassemia intermedia		Anemia, iron overload	Low Hepcidin	Iron chelation	Hepcidin agonists
Congenital diserythropoietic anemias		Anemia, iron overload	Low Hepcidin	Iron chelation	Hepcidin agonists
Sideroblastic anemia		Anemia, iron overload	Low Hepcidin	Iron chelation	Hepcidin agonists
II. High hepcidin		**Iron deficiency**			
Inflammation/cancer		ACD	Inflammatory cytokines High hepcidin	Disease Treatment Epo (selected cases)	Hepcidin antagonists
Chronic kidney disease		Severe anemia	Epo insufficiency, ACD High Hepcidin	Epo + i.v. iron	Hepcidin antagonists
Hepcidin producing adenoma		Iron deficiency	Hepcidin autonomous production	Adenoma ablation	None, except surgery

HJV = hemojuvelin; TFR2 = transferrin receptor 2; SLC40A1 = solute carrier 40A1 encoding FPN = ferroportin, HAMP = hepcidin; ? = unknown; IRIDA = Iron-refractory iron deficiency anemia; ACD = anemia of chronic diseases; Epo = erythropoietin. i.v. = intravenous. Adapted from reference (18).

Table I. Classification of iron disorders based on hepcidin levels.

signaling. The function of the hemochromatosis proteins TFR2 and HFE (Table I) in the activation of hepcidin remains unclear.

Hepcidin is an acute phase protein, activated by IL-6, IL1-beta and other cytokines and by LPS. Activation occurs through the Janus kinase 2 (JAK2)/ signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway (Figure 1). A crosstalk between the BMP and IL-6 pathways is essential for a full activation of hepcidin in inflammation.

Hepcidin expression is down-regulated when erythropoiesis requirements of iron increase because of high erythropoietin (Epo) levels. This occurs in iron deficiency anemia, hypoxia and when erythropoiesis is expanded, stimulated by Epo. Erythropoiesis in steady state consumes about 25mg/day for hemoglobin synthesis, a figure that corresponds to almost all iron released by macrophages daily, that is further increased when erythropoiesis is stimulated as after blood loss or administration of erythropoietin. A key hepcidin inhibitor is matriptase-2, a liver transmembrane serine protease encoded by *TMPRSS6*[6], which interacts with and cleaves the BMP co-receptor HJV, attenuating the BMP signaling and inhibiting hepcidin (Figure 1)[7]. TMPRSS6 protein is stabilized on cell surface when its function is essential to suppress hepcidin in iron deficiency, while is degraded in iron overload[8]. Several hepcidin inhibitors of erythroid origin have been proposed as candidates to explain the suppression of hepcidin by erythropoiesis. Growth differentiation factor 15 (GDF15) and twisted gastrulation protein homologue 1 (TWGS1) are TGF-beta related cytokines released by the erythroblasts; however their role as hepcidin inhibitors is uncertain. Soluble (s)TFR1, the recently identified sTFR2[9] and sHJV, a decoy molecule produced by furin cleavage[10], contribute to hepcidin suppression *in vitro*, but experimental proof of their function *in vivo* function is lacking. A novel erythroid factor "erythroferrone" (Erfe) has been identified[11], secreted by murine erythroblasts after Epo administration or phlebotomy in mice. Erfe null mice do not suppress hepcidin after Epo or phlebotomy. Thus it is a strong erythroid regulator candidate, but the molecular mechanisms of its effect remain to be elucidated.

Genetic iron disorders

Hereditary Hemochromatosis is a heterogeneous disorder due to hepcidin deficiency that leads to iron overload and organ failure. On the opposite side iron-refractory iron-deficiency anemia (IRIDA) is a recessive disorder due to hepcidin overexpression. Both disorders disrupt the hepcidin-ferroportin axis (Table 1).

Recessive Hemochromatosis is due to mutations of genes (*HFE, HJV, HAMP, TfR2*) involved in hepcidin activation (Table 1). Dominant hemochromatosis affects the hepcidin receptor ferroportin[12]. *HAMP* (hepcidin) and *HJV* have a central role in iron regulation and their inactivation cause juvenile hemochromatosis. *HFE* and *TFR2* are less indispensable for the BMP pathway activation and their mutations lead to less severe iron overload. *HFE* hemochromatosis has adult onset, reduced penetrance and male prevalence, *TFR2*-hemochromatosis affects both genders, has early onset, but is not as severe as the juvenile form[12]. Although the issue is controversial, it seems that HFE and TFR2 have distinct functions. An additive effect of HFE and TFR2 is evident in animal models with inactivation of both genes and severe disease expression. In addition the hepcidin response to an oral iron challenge is blunted in C282Y *HFE* patients[13,14] but absent in *TFR2* patients[14] and the response is similar in the corresponding animal models[15].

The only known genetic disorder characterized by high hepcidin is IRIDA, a recessive disease due to *TMPRSS6* mutations. Patients are anemic, with severe microcytosis and hypochromia and have normal/high hepcidin levels[16]. Based on genetic disorders is conceivable that hepcidin levels result from the balance of positive (BMP6) and negative (TMPRSS6) regulators. One possibility to increase hepcidin in case of need when BMP6 is low is TMPRSS6 inhibition. Interestingly the phenotype of *TFR2*-hemochromatosis (high iron and low hepcidin at young age) mirrors that of IRIDA (low iron and high hepcidin at young age) leading to speculate that *TFR2*-hemochromatosis might be due to excessive TMPRSS6 activity. Indeed low iron stabilizes TMPRSS6[8], while high iron stabilizes TFR2 on plasma membrane[17]. In the absence of TFR2 TMPRSS6 might sense a false signal of iron deficiency. The iron deficiency anemia phenotype of the double *Tfr2* and *Tmprss6* knock out is compatible with this interpretation. Even the double knock out *Hfe*, *Tmprss6* have iron deficiency, suggesting that HFE is upstream TMPRSS6 and might have a function similar to TFR2. However, the HFE effect is milder than that of TFR2, likely because positive iron balance and increased BMP6 synthesis maintain higher the hepcidin levels in adult life[18].

Hemochromatosis type 4 is due to mutations of ferroportin and has a dominant type of inheritance (Table I), likely because homozygous inactivation of ferroportin is incompatible with life. Disorders of ferroportin are heterogeneous[12]: mutations that decrease its surface expression or its ability to export iron lead to macrophage iron accumulation, called "ferroportin disease" or hemochromatosis type 4A (Table I). Mutations in the hepcidin binding site of ferroportin (especially at amino acid 326) result in

hemochromatosis, since ferroportin, not degraded by hepcidin, exports large amount of iron to plasma; this disorder is called hemochromatosis type 4B and is due to hepcidin resistance. Globally genetic disorders of iron strengthen the essential role of the hepcidin-ferroportin axis for maintenance of systemic iron homeostasis[12].

Hepcidin in other genetic and acquired disorders

Hepcidin insufficiency is responsible of the secondary iron overload that associated with thalassemia syndromes, especially the non-transfusion-dependent forms (Table I), as beta-thalassemia intermedia. These disorders are classified under the "iron-loading anemias", characterized by ineffective erythropoiesis and elevated iron stores[19]. In all these conditions hepcidin is suppressed by the expanded erythropoiesis that signals the iron needs to the liver, likely through Erfe[11] or other mediators, as GDF15, but the inability to produce mature red blood cells perpetuates Epo synthesis and erythropoiesis expansion.

Hepcidin is an essential mediator of anemia of inflammation also called anemia of chronic disease (ACD), a multifactorial anemia, in which inflammatory cytokines and hepcidin produced as host defense mechanisms, block iron absorption and induce macrophage iron retention[20]. The resulting hypoferremia is considered a protective process that subtracts a factor essential for growth to extracellular pathogens, according to the defensin-like "antimicrobial" function of hepcidin. Since ferritin is secreted by macrophages in a way proportional to iron accumulation, macrophage iron sequestration explains why serum ferritin levels increase in inflammation.

Targeting the hepcidin pathway ameliorates the thalassemia phenotype in mice

Tmprss6$^{-/-}$ mice show iron deficiency and high hepcidin. Crossing *Tmprss6*$^{-/-}$ mice with iron loaded mice provided important insights into the hierarchy of the hepcidin pathway proteins. *Tmprss6-Hjv* double mutant mice are as iron loaded as *Hjv*$^{-/-}$ mice, a finding consistent with Hjv being downstream and the substrate of Tmprss6. The genetic loss of Tmprss6 in *Hfe*$^{-/-}$ or in *Tfr2*$^{-/-}$ mice causes an iron deficient phenotype, indicating that *Hfe* and *Tfr2* are genetically upstream of *Tmprss6*[18].

Surprising results were obtained in the double mutant *Tmprss*$^{6-/-}$ *Hbb*$^{th3/+}$ a model of thalassemia intermedia, with anemia, ineffective erythropoiesis,

splenomegaly, low hepcidin levels and iron overload. Deletion of *Tmprss6* increased hepcidin expression, reduced liver iron concentration, decreased ineffective erythropoiesis and improved anemia and spleen size[21]. These results provided the proof of principle that TMPRSS6 could be a therapeutic target in beta-thalassemia. The characterization of this mutant mouse indicated also that full hepcidin suppression by ineffective erythropoiesis requires a functional *Tmprss6*.

Manipulation of the hepcidin pathway is a novel attractive therapeutic strategy useful in several disorders. Hepcidin agonists might be used when hepcidin is low, preventing/controlling iron overload (Table I). Minihepcidins are synthetic peptides corresponding to the nine N-terminal amino acids of the mature peptide able to prevent iron overload or cause iron redistribution in hepcidin-deficient mice[22]. Inhibition of the hepcidin inhibitor TMPRSS6 is an alternative approach to increase hepcidin possible through small interfering RNA (siRNA)[23] or allele-specific oligonucleotides against *Tmprss6*[24]. In preclinical studies both these strategies of *Tmprss6* silencing reduced serum and liver iron in iron loaded $Hfe^{-/-}$ and $Hbb^{th3/+}$ mice. While mild anemia was the expected side effect in $Hfe^{-/-}$ mice, in $Hbb^{th3/+}$ mice partial correction of anemia was observed after the treatment, as in the $Tmprss6^{-/-}$ $Hbb^{th3/+}$ double mutant.

Inappropriately high hepcidin levels in ACD can be blocked by hepcidin antagonists. Some are tested in animal models of inflammation and a few are in phase I/II clinical trials[25]. However, isolated hepcidin reduction is unlikely to ameliorate anemia in inflammatory disorders, because of the concomitant suppressive effect of cytokines on Epo production and on erythropoiesis.

Limiting iron may be beneficial in beta-thalassemia through several mechanisms. The first is the reduction of the excess of alpha chains that, through hemichrome formation, are responsible for the erythroblast oxidative damage, apoptosis and death[25]. Iron restriction reduces immature cells, while increase maturation reversing the "the high proliferation low differentiation state"[19]. Iron restriction may be achieved through different approaches including infusions of exogenous transferrin, exogenous hepcidin and Tmprss6 pharmacological ablation[25]. In all cases the results are similar: red cell number is increased, MCV and MCH decreased, indicating that less iron is delivered to an increased number of erythroid precursors. Since heme is a strong regulator of translation, it is currently hypothesized that low iron impairs alpha globin translation, reducing globin chain imbalance, oxidative damage and ineffective erythropoiesis.

The role of hepcidin beyond iron disorders

Deregulation of cell or systemic iron homeostasis is relevant in several pathological conditions as infections, autoimmunity and inflammation, neurodegeneration, metabolic disorders, and cancer. The hepcidin production by inflammatory macrophages to control local iron availability is likely relevant also in low-grade inflammation as in obesity, diabetes and metabolic syndrome[18].

The hepcidin-ferroportin axis is at the cross road between infections and the host response. Since hepcidin integrates multiple and even opposite physiological signals to modulate iron, it is a key molecule in response to infections[26]. The relevance of iron for cell proliferation and its propensity to generate ROS explains the increasing interest for the study of iron metabolism in cancer. Hypoxia and inflammation of cancer tissue create a microenvironment favorable to the growth of neoplastic cells and iron, in this context, is an essential nutrient. The hepcidin-ferroportin axis plays an important role in breast cancer, where iron retention in tumor cells, because of low ferroportin expression or high hepcidin/high ferroportin combination has a negative prognostic significance[27]; in prostate cancer low ferroportin and production of endogenous hepcidin favors tumor aggressiveness[28]. The study of rare genetic iron diseases may in this way impact on a number of major humans disorders.

Acknowledgements

I am indebted to my collaborator Laura Silvestri for critical reading the manuscript and help in preparing this manuscript. This work was partially supported by Italian Ministry of Health RF-2010-2312048.

REFERENCES

1. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. *Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism.* Cell. 2010; 142: 24-38.
2. Anderson SA, Nizzi CP, Chang YI, Deck KM, Schmidt PJ, Galy B, Damnernsawad A, Broman AT, Kendziorski C, Hentze MW, Fleming MD, Zhang J, Eisenstein RS. *The IRP1-HIF-2alpha axis coordinates iron and oxygen sensing with erythropoiesis and iron absorption.* Cell Metab. 2013; 17: 282-290.
3. Mastrogiannaki M, Matak P, Delga S, Deschemin JC, Vaulont S, Peyssonnaux C. *Deletion of HIF-2alpha in the enterocytes decreases the severity of tissue iron loading in hepcidin knockout mice.* Blood. 2012; 119: 587-590.
4. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. *Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization.* Science. 2004; 306: 2090-2093.
5. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C. *Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis.* Nat Genet. 2003; 33: 21-22.
6. Du X1, She E, Gelbart T, Truksa J, Lee P, Xia Y, Khovananth K, Mudd S, Mann N, Moresco EM, Beutler E, Beutler B. *The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency.* Science. 2008; 320: 1088-1092.
7. Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. *The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin.* Cell Metab. 2008; 8: 502-511.
8. Zhao N, Nizzi CP, Anderson SA, Wang J, Ueno A, Tsukamoto H, Eisenstein RS, Enns CA, Zhang AS. *Low intracellular iron increases the stability of matriptase-2.* J Biol Chem. 2015; 290: 4432-4446.
9. Pagani A, Nai A, Corna G, Bosurgi L, Rovere-Querini P, Camaschella C, Silvestri L. *Low hepcidin accounts for the proinflammatory status associated with iron deficiency.* Blood. 2011; 118: 736-746.
10. Silvestri L, Pagani A, Camaschella C. *Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis.* Blood. 2008; 111: 924-931.
11. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. *Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism.* Nat Genet. 2014; 46: 678-684.
12. Camaschella C. *Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders.* Blood. 2005; 106: 3710-3713.
13. Piperno A, Girelli D, Nemeth E, Trombini P, Bozzini C, Poggiali E, Phung Y, Ganz T, Camaschella C. *Blunted hepcidin response to oral iron challenge in HFE-related hemochromatosis.* Blood. 2007 Dec 1; 110: 4096-4100.
14. Girelli D, Trombini P, Busti F, Campostrini N, Sandri M, Pelucchi S, Westerman M, Ganz T, Nemeth E, Piperno A, Camaschella C. *A time course of hepcidin response to iron challenge in patients with HFE and TFR2 hemochromatosis.* Haematologica. 2011; 96: 500-506.
15. Ramos E, Kautz L, Rodriguez R, Hansen M, Gabayan V, Ginzburg Y, Roth MP, Nemeth E, Ganz T. *Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice.* Hepatology. 2011; 53: 1333-1341.

16. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, Mayo MM, Samuel SM, Strouse JJ, Markianos K, Andrews NC, Fleming MD. *Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA).* Nat Genet. 2008; 40: 569-571.

17. Nai A, Lidonnici MR, Rausa M, Mandelli G, Pagani A, Silvestri L, Ferrari G, Camaschella C. *The second transferrin receptor regulates red blood cell production in mice.* Blood. 2015; 125: 1170-1179.

18. Camaschella C. *Iron and hepcidin: a story of recycling and balance.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 2013: 1-8.

19. Ginzburg Y, Rivella S. *Beta-thalassemia: a model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism.* Blood. 2011; 118: 4321-4330.

20. Weiss G, Goodnough LT. *Anemia of chronic disease.* N Engl J Med. 2005; 352: 1011-1023.

21. Nai A, Pagani A, Mandelli G, Lidonnici MR, Silvestri L, Ferrari G, Camaschella C. *Deletion of TMPRSS6 attenuates the phenotype in a mouse model of beta-thalassemia.* Blood. 2012; 119: 5021-5029.

22. Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, Kautz L, Preza GC, Nemeth E, Ganz T. *Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis.* Blood. 2012; 120: 3829-3836.

23. Schmidt PJ, Toudjarska I, Sendamarai AK, Racie T, Milstein S, Bettencourt BR, Hettinger J, Bumcrot D, Fleming MD. *An RNAi therapeutic targeting Tmprss6 decreases iron overload in Hfe-/- mice and ameliorates anemia and iron overload in murine beta-thalassemia intermedia.* Blood. 2013; 121: 1200-1208.

24. Guo S, Casu C, Gardenghi S, Booten S, Aghajan M, Peralta R, Watt A, Freier S, Monia BP, Rivella S. *Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and beta-thalassemia in mice.* J Clin Invest. 2013; 123: 1531-1541.

25. Fung E, Nemeth E. *Manipulation of the hepcidin pathway for therapeutic purposes.* Haematologica. 2013; 98: 1667-1676.

26. Drakesmith H, Prentice AM. *Hepcidin and the iron-infection axis.* Science. 2012; 338:768-772.

27. Torti SV, Torti FM. *Iron and cancer: more ore to be mined.* Nat Rev Cancer. 2013; 13: 342-355.

28. Tesfay L, Clausen KA, Kim JW, Hegde P, Wang X, Miller LD, Deng Z, Blanchette N, Arvedson T, Miranti CK, Babitt JL, Lin HY, Peehl DM, Torti FM, Torti SV. *Hepcidin regulation in prostate and its disruption in prostate cancer.* Cancer Res. 2015; 75: 2254-2263.

LA MEDICINA POPOLARE

Alessandro Bargoni

Università degli Studi di Torino

Parole chiave: *Medicina popolare*
Demoiatria
Storia della pellagra

Key words: *Follk medicine*
Empirical medicine
History of Pellagra

Riassunto

Nell'introdurre la seduta dedicata alle riflessioni di un clinico sulla persistenza di comportamenti ancora oggi presenti nel contesto popolare e riconducibili a usanze molto antiche, indubbiamente non possiamo che far riferimento alla demoiatria o medicina popolare. È un ambito tematico inusuale nel dibattito delle sedute dell'Accademia e spesso anche poco studiato dalla Storia della Medicina stessa. Alla medicina popolare si interessano molte discipline, come l'antropologia, la sociologia, la psicologia, mentre la storia della medicina ha il compito di individuare le radici antiche di credenze e usanze, contestualizzandole con il sapere medico del tempo. Seguendo la magistrale sistematizzazione della medicina popolare operata dallo storico-medico Adalberto Pazzini a partire dagli anni '30, essa comprende due grandi aree. Quella della medicina eroica e quella empirica. Malocchio e interventi soprannaturali appartengono alla prima, impiego di erbe e di rimedi semplici potenziati comunque da invocazioni e preghiere, appartengono alla seconda. Viene ricordato come esempio curioso di pratiche empiriche popolari il papiro 54003, conservato al Museo egizio di Torino, in cui sono elencate le preghiere per allontanare una lisca di pesce conficcata in gola insieme alla deglutizione di un bolo di pane. Il pane salvifico del mondo egiziano transita nel rito di san Biagio che, mutando il soggetto invocato nelle preghiere, mantiene l'impiego della mollica di pane. Viene infine riportato uno dei rari esempi di conoscenze popolari, inizialmente non condivise e perfino avversate dalla scienza di metà ottocento, che invece successivamente si rivelano veritiere. È il caso della

pellagra, malattia di cui le popolazioni americane erano indenni grazie alla preparazione tradizionale del mais e che invece senza quelle precauzioni si rivela una delle più terribili piaghe che colpirono i ceti contadini europei.

Abstract:
In introducing the session dedicated to the reflections of a clinician about the persistence of behaviors that are still present in the rural context and related to ancient customs, undoubtedly we can only refer to demoiatric or folk medicine. It is an unusual subject for a debate session of the Academy, and often poorly studied by the History of Medicine itself. Folk medicine is studied by many disciplines, such as anthropology, sociology, psychology, but the History of Medicine has the task of identifying the roots of ancient beliefs and customs and contextualize them with the medical knowledge of the time. Following the masterful systematization of folk medicine made by the historian and physician Adalberto Pazzini since the 30s, folk medicine covers two broad areas. The heroic medicine and the empirical medicine. Evil eye and supernatural interventions belong to the first, instead the use of simple herbal remedies empowered however by invocations and prayers belong to the second. It is remembered as a curious example of folk empirical practices the papyrus 54003, exhibited at the Egyptian Museum of Turin, which, for example, lists the prayers that have to be recited in order to succesfully remove a fish bone stuck in the throat by swallowing a bolus of bread. The bread of salvation of the Egyptian world passes in the rite of Saint Biagio, in which the subject invoked in prayers changes but maintains the use of breadcrumbs. It is finally reported a rare example of folk knowledge, initially not shared and even opposed by the science of the XIXth century, which later turns out to be true. It is the case of pellagra, a disease that did not affected the Americans thanks to the traditional preparation of corn, instead without the due precautions in preparing corn, pellagra has been one of the worst plagues that affected the European peasantry.

La medicina popolare, tema di questa Seduta, è francamente inusuale rispetto agli argomenti abitualmente trattati nelle letture dell'Accademia. Nel corso del tempo alcune sedute sono state dedicate ad argomenti storico-medici ma anche in questo ambito la medicina popolare non ha mai avuto spazio, forse perché la si ritiene più propriamente gravitante nell'orbita degli studi socio-demo-etno-antropologici.

È protagonista della seduta Francesco Scaroina, internista di grandi capacità e di lunga esperienza, autore di una assortita produzione letteraria in cui si intrecciano aspetti antropologici, sociologici e storico-medici offrendo una visione talvolta sconosciuta e spesso inattesa dei comuni temi della medicina: la malattia, la salute, la speranze e le attese.

Il mio intervento, voluto generosamente da Francesco Scaroina stesso, a cui ho cercato invano di sottrarmi per non rubargli in alcun modo spazio, si limita ad un breve puntualizzazione di come questi temi trovino invece una loro reale collocazione proprio nel contesto della storia della medicina.

In primo luogo bisogna ricordare che sono evidenti le differenze dei confini e degli orizzonti tra la medicina ufficiale e quelli della medicina popolare. Questi sono ben più ampi, perché spaziano in ambiti, assolutamente preclusi al medico: quelli della magia e dell'occultismo, basati sui poteri di persone e cose o sulla forza oscura delle parole. Un mondo che va al di là delle qualità fisiche e chimiche della materia, che sconfina oltre le comuni leggi della biologia. Eppure spesso il medico, nel passato, come ancora forse oggi per la verità, deve ingaggiare lotte contro le fittizie certezze indotte dai ciarlatani, contro muri di ostinate convinzioni innalzati da fattucchiere, o contro gli spettri generati dalla magia in lotta contro il razionale della scienza. Se si considerasse la medicina popolare solo come un caotico coacervo di superstizioni, di pregiudizi, di ritualità, senza alcun filo logico che li leghi tra loro, essa sarebbe sostanzialmente immeritevole di divenire in qualche modo oggetto di studio. Invece, vista nella sua giusta prospettiva, rappresenta una struttura primitiva, arcaica, dotata di una sua qual coerenza interna, anche se si fa riferimento ad una logica paradossale e mal interpretata, o a relazioni basate su sillogismi insensati e incongruenti. Questi meccanismi di controllo e manipolazione della realtà oltre ad essere oggetto di interesse dello storico medico sono anche oggetto di studio per l'etnologo, l'antropologo, e perfino per lo psicologo.

Una delle caratteristiche della medicina popolare in generale, è accostare l'idea di malattia, al mondo magico mentre il momento della cura rientra più propriamente in una visione religiosa. In altre parole, la medicina popolare, o demoiatrica come ha contribuito a definirla il noto studioso storico-medico

Adalberto Pazzini scomparso nel 1975, si prefigge, per ottenere la guarigione del malato, di mettere in contatto le forze della natura, presenti negli oggetti manipolati dal guaritore, con il mondo soprannaturale dei santi e di Dio[1,2].

Il percorso che propone questa sera, Francesco Scaroina, si dividerà, in parte tra la storia della medicina, le tradizioni popolari, e in parte entrerà nel mondo dell'odierno quotidiano, evidenziando gli aspetti prettamente antropologici della medicina popolare. La sua personale capacità di illustrare in modo anticonvenzionale certi aspetti sociologici della medicina, le sue doti di esposizione con stile immediato e semplice, renderà questo viaggio leggero, per certi versi anche divertente, e perfino autoironico per quanto riguarda la figura del medico. Parole leggere per affrontare un tema serio. Tuttavia proprio la visione storica dei fenomeni sociali, di cui ho profonda convinzione della sua importanza, ci mostra come nelle azioni umane e nei comportamenti ci sono relazioni inscindibili, come dei cordoni ombelicali, che legano il passato, anche remoto, al presente.

Da parte mia, come ho già detto, mi limiterò ricordare alcuni concisi esempi di introduzione al tema della demoiatria. Per rimanere nella traccia degli studi condotti dal già citato Pazzini, ricordo che egli distingue due forme di medicina popolare, una eroica, l'altra empirica.

Con medicina eroica non si intende il comune concetto, cui siamo abituati in medicina, che indica una procedura o più spesso un farmaco, pericolosi per il malato, che vengono somministrati come estrema ratio. Medicina eroica invece si riferisce al significato mitologico del termine, relativo a quel mondo degli eroi, in cui si ha l'intima comunione del soprannaturale con il naturale, cioè l'unione delle forze divine con quelle umane, entrambe presenti appunto negli eroi in quanto figli di dei e di umani. Gran parte della medicina popolare pazziniana invero è eroica.

L'altra medicina popolare, definita dal Pazzini empirica, è basata sull'uso di erbe o parti di animali, simile dunque metodologicamente alla medicina ufficiale, e che sostanzialmente rafforza l'impiego dei semplici con il viatico rafforzativo della formula magico-religiosa.

Nella medicina eroica l'elemento occulto è quasi ugualmente suddiviso tra le due componenti malattia e rimedio. Da un lato la generazione della malattia, prodotta da persone particolari capaci di generare il male, le streghe e gli stregoni, legate al mondo infernale e di satana, e dall'altro le azioni volte a liberare dagli effetti maligni, sempre anch'esse legate comunque al mondo occulto, messe in atto per sciogliere questi incantesimi e guarire, per mezzo di preghiere, invocazioni, amuleti o toccature con immagini sacre. Lo strumento indispensabile al guaritore è la virtù, spesso legata alla religione,

ai santi e agli apostoli in particolare. Streghe e stregoni generano il male deliberatamente; accanto a questi esistono poi persone in grado di produrre effetti malefici involontari, a causa di un fluido che emana dal loro corpo, in particolare dall'occhio, come gli iettatori o i dispensatori di malocchio[3,4]. Altrettanto vi sono categorie speciali di persone in grado di guarire per virtù innata, ad esempio i settimini o le madri di gemelli, o in virtù del proprio stato sociale. Esempio arcinoto il potere taumaturgico dei Re di Francia o di Inghilterra contro la scrofola.

La medicina popolare empirica si basa sulla conoscenza fantastica, con elaborazioni magiche, dei cosiddetti semplici, erbe e radici, che tuttavia per produrre il loro effetto benefico devono essere rinforzate da formule o invocazioni divine.

Di questa medicina empirica, antica com'è antico l'uomo, voglio citare un solo curioso esempio, diciamo storicamente documentato, rimasto immutato nel corso di più di quattromila anni. Si tratta di un'antica ricetta per rimuovere una lisca di pesce conficcata in gola. Il papiro 54003 risalente al primo periodo della XI dinastia[5], custodito presso il Museo Egizio di Torino riporta tra le altre formule magiche, anche questa per la rimozione della spina, preceduta da un'invocazione alla divinità per rafforzare l'azione terapeutica e recita: "I pani sono nella città, il pasto quale nutrimento di pane e cacciagione è nella campagna . Lisca sii estratta! - Pronuncia ad un uomo questa formula su una focaccia, inghiottita dall'uomo che ha una spina di pesce nel suo collo. Osso ricordati! - La mia via è la via di Ra, il mio Sole".

Successivamente, in circostanze di patologie analoghe, la tradizione paleocristiana e le sue trasformazioni nelle epoche successive, fa assumere nell'invocazione il posto di Ra a San Biagio, miracoloso guaritore di un bambino con una lisca di pesce nel collo[6], mantenendo inalterata la deglutizione del bolo della pagnotta che è ancora uguale oggi come quella della XI dinastia[7].

Esempio di antiche pratiche che si conservano oltre il mutare dei tempi e nuovi riti che si sovrappongono a più antichi, mantenendo però sempre la caratteristica magico-trascendente rafforzativa del farmaco o della manovra terapeutica.

Ben diversa e rarissima è l'occorrenza invece del passaggio di conoscenze dal mondo popolare a quello della medicina colta. Questa incomunicabilità presente fin dall'antichità non è causata da interessate resistenze di tipo corporativistico dei medici, ma per un vero e proprio blocco ideologico, organizzato dalle componenti colte della società, che genera una sostanziale impermeabilità tra i due mondi.

Poco conosciuta, e emblematica di questi aspetti della segregazione dei saperi, è la vicenda della pellagra. In sintesi, come è noto, questa patologia si manifesta con il diffondersi della coltivazione maidica per la sua redditività da un lato, e con l'impoverimento delle masse contadine che con l'avanzare del XIX secolo trovano proprio nel mais un alimento a più basso costo del frumento.

A partire dalla sua comparsa, la pellagra, è descritta per la prima volta dal medico spagnolo Julián Gaspar Casal a metà del XVIII secolo. Le incertezze sulle cause eziologiche e il polimorfismo dei quadri clinici, favoriscono una certa confusione iniziale che tuttavia pare dissolversi nell'ultimo quarto del secolo XVIII quando già lo stesso Casal, pone seriamente l'ipotesi patogenetica della malattia basata su una dieta monofagica obbligata dalle condizioni di estrema povertà dei contadini delle province delle Asturie. Questa congettura è condivisa dai medici veneti, lombardi e piemontesi e rimane senza alternative fino agli anni 40 del XIX secolo.

Con il progressivo affermarsi della medicina positiva e del determinismo scientifico, le tradizionali ipotesi carenziali vacillano sotto l'attacco dei sostenitori della patologia tossico-maidica, in linea con le nuove scoperte della scienza. La nascente batteriologia scovava ogni giorno nuove cause microbiche per vecchie malattie e anche le cause eziologiche della pellagra vengono fatte risalire all'inquinamento da parte di muffe o di batteri del mais. Mantegazza e il suo allievo Lombroso sono i più pervicaci sostenitori di questa tesi che sostengono per vera, con tanto di esperimenti fasulli[8].

Fin dagli inizi del XVIII secolo, la letteratura scientifica, specialmente francese, relativa all'agricoltura e al mondo della produzione agro-alimentare, aveva fatto conoscere in Europa le metodiche particolari di trattamento del mais da parte delle popolazioni native americane.

Infatti fin dal 1718 Noël Chomel De La Marre pubblica nel suo Dictionnaire œconomique, la procedura degli indiani della Lousiana per asportare la cuticola del mais[9]. Notizie di questa particolare preparazione del mais, messa in atto da tutte le popolazioni non europee, trova numerose conferme nella letteratura successiva.

Nel 1780 il gesuita Francesco Saverio Clavigero, di origini europee ma nativo messicano, profondo conoscitore degli usi e dei costumi delle popolazioni olmeche, descrive minutamente il processo di nixtamalizzazione del mais con il latte di calce[10].

Ancora Benjamin Franklin nel 1787[11], e successivamente Matthieu Bonafous nel 1833[12,13], pubblicano a più riprese articoli sulla preparazione del mais con l'asportazione della cuticola delle granelle, comune a popolazioni

di una vastissima area geografica che va dall'America centro settentrionale, all'America meridionale delle coste del Pacifico, fino alle isole Marianne.

Nel XIX secolo poi lo speciale trattamento del mais da parte delle popolazioni del novo mondo, è tema ricorrente nella letteratura tecnico-scientifica agricola.

Perfino Paolo Mantegazza, nel suo viaggio in Sud America tra il 1854 il 1858, registra le abitudini alimentari di quelle popolazioni e soprattutto nota che la pellagra in quei luoghi è sconosciuta, tuttavia non ne indaga le ragioni[14].

In pieno clima positivista e scientista per la medicina europea, si laurea nel 1863 alla Facoltà di Medicina di Parigi, un giovane nativo messicano, Ismael Salas, discutendo una tesi proprio sulla pellagra. In sintesi, egli rivela come questa malattia sia sconosciuta nelle popolazioni americane, a suo giudizio, per la migliore qualità del mais rispetto a quello europeo grazie alle migliori condizioni climatiche, e soprattutto per la miglior conservazione ottenuta con la rimozione della cuticola delle granelle. Salas, osserva che il mais è sempre sottoposto a questo processo di asportazione della cuticola da tutte le popolazioni mesoamericane prima del consumo alimentare. A rinforzare questo ragionamento Ismael Salas aggiunge che mais di qualità più scadente, rispetto a quello utilizzato per la nutrizione umana, e non sottoposto a procedimento di nixtamalizzazione, viene invece utilizzato per il nutrimento dei cavalli durante l'inverno. Nell'estate successiva non è infrequente osservare la comparsa di una malattia con sintomi neurologici, diarrea profusa e profonda astenia, riconducibili ad una forma di pellagra equina denominata "enmaisadura".

La indisponibilità a leggere una realtà basata sulle usanze derivate dalla millenaria cultura popolare mesoamericana pervade anche chi, come Salas, proviene proprio dalla composita società messicana del XIX secolo, ma che ha adottato uno schema culturale europeo, rigettando quindi contaminazioni popolari giudicate di livello inferiore. Questa incongruenza è colta con rassegnazione dai medici anti zeisti, anti-contagisti, come Giovanni Pellizzari che scrive nel 1866 parole assolutamente veritiere, quanto inutili, sulla difesa dalla pellagra. Un vero j'accuse di un modello culturale in quel momento dominante. Sarà proprio studiando il modello animale della carenza di vitamina PP, non la "enmaisadura" del cavallo, ma la "black tongue" del cane, che Conrad Elvehjem giungerà a comprendere il meccanismo fisiopatologico di tipo carenziale di questa malattia.

Ci sono voluti circa duecento anni dalla prima descrizione della malattia, attraverso un lungo cammino di indagine tortuoso e un numero

incommensurabile di morti, per scoprire quanto i nativi americani sapevano da sempre e che i medici spagnoli e italiani del settecento avevano capito.

Ecco, i due esempi che ho portato segnano le due facce estreme del sapere popolare al riguardo della salute. Da un lato il bisogno di invocare il sovrannaturale per rinforzare l'azione materiale di un boccone di pane nel togliere la lisca di pesce, dall'altro il possesso di conoscenze popolari, complesse e articolate, inascoltate perché provenienti da una cultura giudicata inferiore, le cui origini hanno per noi qualcosa di misterioso, quasi inspiegabile.

Siamo pronti dunque ad affrontare la lettura che seguirà su ciò che rimane sottotraccia, nella pratica clinica quotidiana, della medicina popolare ai giorni nostri.

BIBLIOGRAFIA

1. Pazzini A. *Trattato enciclopedico di storia della medicina.* 1941, Milano.
2. Zeppa R. *La demoiatrica.* Tip. Carmelo, 1900, Montefalcone Valfortore.
3. Pazzini A. *Storia, tradizioni e leggende nella medicina popolare.* Recordati, 1980, Milano.
4. Pazzini A. *Demoni, streghe e guaritori.* Bompiani, 1951, Milano.
5. Roccati A. *Papiro ieratico n. 54003: estratti magici e rituali del Primo Medio Regno.* Edizioni Fratelli Pozzo, 1970 Torino.
6. Robino S. *Rievocazioni ed attualità di Santa Maria Nuova in Asti*. Tipografia Moderna, 1935, Asti.
7. Cernicchiaro J, Polisciano T. *San Biagio a Maratea: Vescovo e Martire di Sebaste, patrono e protettore della città di Maratea.* Zaccara, 2010, Maratea.
8. Lombroso C. *I veleni del mais guasto e la loro applicazione all'igiene e terapia.* Ricci, 1863, Firenze.

9. Chomel N. *Dictionnaire oeconomique, contenant divers moyens d'augmenter et conserver son bien, et même sa santé ... pour un trés-grand nombre de maladies ... Une infinité de secrets découverts dans le jardinage, la botanique, l'agriculture ...* Le Conte et Montalant, 1709, Paris.

10. Clavigero FS. *Storia antica del Messico cavata da' migliori storici spagnuoli, e da' manoscritti, e dalle pitture antiche degl'indiani: divisa in dieci libri, e corredata di carte geografiche, e di varie figure: e dissertazioni sulla terra, sugli animali, e sugli abitatori del Messico.* Gregorio Biasini all'insegna di Pallade, 1780, Cesena.

11. Franklin B. *Avantages, usages et preparations du Mais ou Bled de Tuquie, pour la nourriture des Hommes et del Animaux.* Bibliotheque physico-économique, instructive et amusante, Tomo I, 1787, Paris.

12. Bonafous M. *Traité du maïs ou histoire naturelle et agricole de cette céréale.* Madame Huzard, 1833, Paris.

13. Bonafous M. *Histoire naturelle, agricole et economique du maïs.* Madame Huzard, 1836, Paris.

14. Mantegaza P. *Sull'America meridionale; lettere inedite del dott. Paolo Mantegazza.* 2 voll., 1859, Milano.

TRA TERRA E CIELO: QUANDO IL POPOLO SI FACEVA DOTTORE

Francesco Scaroina

Primario Emerito di Medicina Interna - Ospedale S. Giovani Bosco - Torino

Parole chiave: *Folk-lore*
Medicina popolare
Medicina etnica
Tripode empirico

Key words: *Folklore*
Folk medicine
Ethnic medicine
Empirical tripod

Riassunto

È ferma convinzione degli antropologi che i popoli debbano prendere coscienza della loro originalità attraverso lo studio delle proprie tradizioni e mantenendo vivo nella memoria ciò che è nato all'interno della comunità. La medicina ha avuto la sua origine per l'umana compassione verso la sofferenza dei propri simili, cercando e sperimentando i rimedi più utile a ridare la salute ai corpi o a lenire le ferite.

L'insieme delle pratiche terapeutiche utilizzate storicamente dall'umanità sono raccolte nei tre settori che meglio comprendono le risposte individuali e sociali alle malattie.

Medicina popolare, cioè quella legata all'automedicazione; la *medicina etnica*, cioè quella basata sull'attività di operatori riconosciuti e autorizzati dal popolo a fare i terapeuti; i *culti carismatici*, cioè le pratiche che soggiacciono all'interpretazione religiosa della realtà e della malattia.

Per avvicinarci alla conoscenza della medicina popolare è indispensabile comprendere la possibilità di una convivenza tra razionale e irrazionale, così da creare un *modus operandi*, non sempre ascrivibile alla superstizione, ma frutto di millenni di esperienze, tradizioni e credenze, nate quando la magia, la religione e la scienza erano così vicine da sembrare un'unica realtà.

Oggi definiamo la medicina popolare (o demoiatrica) un'organizzazione capace di ricomporre, simbolicamente, e poi praticamente, l'equilibrio uomo-natura nel rispetto delle regole di una biologia-mitica che ha fatto parte per secoli del patrimonio culturale collettivo. Essa comprende credenze e pratiche sull'individuo malato, portando, di riflesso, esperienza e benefici anche nella sua stessa famiglia e nella comunità.

Abstract
Anthropologists steadily assert that people should become aware of their originality by studying their traditions and keeping alive the memory of what was born among the community. Medicine originated from compassion towards human pain, thus seeking and experimenting the most useful remedy in order to restore body health and soothe wounds.
The whole of therapeutic practices historically used by mankind can be gathered into three sectors, that contain and summarize individual and social answers to diseases.
The first, *folk medicine*, is linked to self-medication; the second, *ethnic medicin*e, is based on the activity of empowered operators, recognized by people as therapists; the third, *charismatic rituals*, refers to practices that assume a religious interpretation of life and disease.
To approach the knowledge of folk medicine, we have to consider the possibility of a coexistence between rational and irrational elements, thus creating a *modus operandi* which is not always attributable to superstitions, but which derives from millenniums of experience, traditions and beliefs. The origin lies in a time when magic, religion and science were so related to look like an all-in-one reality.
Nowadays we define folk medicine (or *demoiatrics*) an organization able to recompose, fist symbolically and then practically, the man-nature balance, thus observing the rules of a mithyical-biology that has belonged for centuries to the cultural patrimony. It includes beliefs and practices that involve the sick individual, but by reflex produces advantages and experience also in the life of his family and the whole community.

Nel 1966 l'antropologo Levi-Strauss, nella prefazione del suo saggio *Antropologia Strutturale*, sosteneva questo pensiero: *"Là dove i popoli prendono coscienza della loro originalità, debbono studiare la loro cultura e mantenere tutto ciò che è nato all'interno della comunità"*[1].

La Medicina, sin dalle origini dell'homo sapiens – e forse prima ancora –, comparve tra le pratiche assolutamente indispensabili all'interno delle comunità per la compassione all'umana sofferenza da parte di chi sapeva condividerne lo stesso destino e lo stesso limite, e aveva l'attitudine a sperimentare e conoscere i rimedi più utile a ridare la salute ai corpi o a lenire le ferite.

Fu allora, soprattutto perché gli uomini si sentivano malati, che comparve la medicina e i suoi ministri e solo secondariamente attraverso la medicina gli uomini iniziarono a conoscere anche di che cosa e le cause delle loro malattie.

"... la medicina è la sintesi di razionalità e scienze naturali, e deve convivere con le conoscenze e le culture relative a un'epoca e a una prospettiva storica", ricorda un altro illustre antropologo[2] che in un testo di grande interesse sostiene che alla base della storia della Medicina vada considerata anche la medicina popolare, vista come pratica vivente affidata a norme, e con un decalogo di tutto rispetto.

La *Demoiatrica* (la medicina popolare, come desiderava definirla lo storico Adalberto Pazzini)[3] durante il corso dei secoli ha attraversato diversi stadi ed è sempre stata il riflesso delle situazioni sociali, dello sviluppo intellettuale e culturale, nonché della situazione economica, del pensiero filosofico e religioso e, soprattutto, della conoscenza della natura e del mondo fisico.

Soffermandosi sulle domande, e quindi sulle risposte che l'individuo malato ricerca in un determinato contesto, vengono distinti tre principali settori tra i quali scegliere, a seconda delle proprie propensioni e delle valutazioni, in rapporto a quello specifico episodio patologico e alla diagnosi che viene espressa:

a) **il settore popolare** che comprende credenze e pratiche dell'individuo ammalato, della sua famiglia e della comunità di cui è parte;
b) **il settore professionale**, che comprende conoscenze e pratiche degli operatori istituzionalizzati,
c) **il settore "etnico"**, che implica l'azione di operatori tradizionali cui viene conferito lo status ufficiale di terapeuta.

Rispetto all'antichità, la situazione sanitaria si presenta, oggi, per certi versi più complessa e confusa poiché, accanto a quelle forme che potremmo

definire popolari ed etniche, che appaiono marginali per effetto dell'estensione della medicina ufficiale sul territorio attraverso il servizio sanitario nazionale, si aggiunge un altro settore che sta sempre più acquisendo importanza nei sistemi medici occidentali: il campo delle cosiddette medicine tradizionali, prima definite alternative o non convenzionali, di diversa origine e tra loro eterogenee.

Oggi esse rivendicano insistentemente il loro riconoscimento e l'inclusione anche nel sistema sanitario nazionale.

La letteratura dedicata ha mantenuto la distinzione tra popolare ed etnico, considerando medicina popolare quella legata all'automedicazione, ed etnica quella basata sull'attività di operatori ai quali, come detto, la comunità riconosce uno status di terapeuta: maghi e guaritori per intenderci.

A sua volta è stato tenuto separato dall'etnico l'ambito della devozione popolare e dei culti carismatici (quando presenti), perché aspetto ritenuto importante nel contesto di una cultura religiosa radicata e non assimilabile agli altri due.

Infatti ogni religione fornisce un'interpretazione della realtà e delle malattia a modo suo con principi anche in contrasto tra loro.

Le tappe evolutive della medicina possono, quindi, essere grossolanamente così classificate: medicina istintiva, medicina sacerdotale, medicina magica, medicina empirica, medicina scientifica.

L'attenzione a questi percorsi da parte degli antropologi è stata da tempo coltivata perché il loro studio potrebbe portare dei vantaggi sviluppando nuovi linguaggi e nuovi metodi di ricerca, sia per far avanzare la ricerca empirica stessa, e nel suo traslato anche la scientifica, sia per aprire il campo a una pratica di cura più vicina all'uomo.

Questa necessità del capire, accettare, farsi carico dell'uomo malato è ben presente nella medicina scientifica, ma per molti motivi, anche giustificabili, non sempre completamente realizzata come, altrimenti, nella medicina popolare.

Anche secondo Arthur Kleimann[(4)] l'insieme delle pratiche terapeutiche utilizzate storicamente dall'umanità possono essere raccolte nei tre settori che meglio comprendono le risposte individuali e sociali alle malattie.

Medicina popolare, di nuovo, cioè quella legata all'automedicazione; la *medicina etnica*, quella basata sull'attività di operatori riconosciuti e autorizzati dal popolo a fare i terapeuti; i *culti carismatici*, infine, cioè le pratiche che soggiacciono all'interpretazione religiosa della realtà e della malattia.

Nella tradizione popolare, abbastanza uniforme in tutte le regioni italiane (senza sconfinare nelle altre infinite realtà occidentali e orientali), il pensiero

terapeutico e quello magico hanno finito spesso per trovarsi in stretto contatto.

In questi due ambiti la malattia poteva essere vissuta come un'infrazione, una maledizione, un'alterazione di un equilibrio.

Era una spiegazione già utilizzata dai popoli più semplici per dare un senso al dolore.

Per avvicinarci alla conoscenza della medicina popolare è indispensabile comprendere la possibilità di una convivenza tra razionale e irrazionale, così da creare un *modus operandi*, non sempre ascrivibile alla superstizione, ma frutto di millenni di esperienze, tradizioni e credenze, nate quando la magia, la religione e la scienza erano così vicine da sembrare un'unica realtà.

Quanto noi oggi definiamo medicina popolare è quell'organizzazione capace di ricomporre, simbolicamente, e poi praticamente, l'equilibrio uomo-natura nel rispetto delle regole di una biologia-mitica che ha fatto parte del patrimonio culturale collettivo per moltissimo tempo. Essa comprende credenze e pratiche sull'individuo malato, portando, di riflesso, esperienza e benefici anche nella sua stessa famiglia e nella comunità.

Che poi il risultato pratico si esprimesse positivamente con un atto di automedicazione o con l'intervento di un guaritore (*mejsinoira*, mago, ciarlatano, *panseur*s, etc.), o drammaticamente con la morte del malato poco importava perché comunque era una scelta del soggetto e della sua buona fede.

Né si deve dimenticare che spesso il guaritore, ricco di esperienza e saggezza, poteva anche impartire al malato, come cura di mantenimento, delle norme di vita generalmente fondate sul semplice buon senso e sulla sobrietà, come ad esempio il bere, l'igiene personale, il controllo delle evacuazioni, etc., oppure delle cure naturali come infusi o cataplasmi che facevano parte di un patrimonio di esperienza millenaria.

Poiché tutti questi elementi si inquadravano nella quotidianità dell'ammalato, come tali erano facilmente accettati dalla gente.

Lo stesso non si può dire della medicina ufficiale e del medico laureato.

Ij dotor e son come 'j bòrgno: a van al toch: i dottori sono come i ciechi: vanno a tentoni!

Altro elemento di sopravvivenza della medicina popolare, fino ad un'epoca anche recente, è stata la sfiducia dei nostri nonni verso la medicina ufficiale, come il proverbio vuol dire.

Nonostante lo sforzo del medico di arrivare a una diagnosi con gli strumenti diagnostici e le conoscenze dell'epoca restava nel villano la perplessità sulla sua scienza.

I nostri antichi riponevano nei confronti della medicina ufficiale poca fiducia, spesso vista come pratica non affidabile e, forse, perché spersonalizzate e soprattutto esercitata da qualcuno che "veniva da fuori", cioè considerato un forestiero dalla comunità.

La proverbiale scarsa propensione da parte dei contadini di un tempo a rivolgersi al medico ero motivata oltre che dalla mancanza di medici disponibili sul territorio anche dalla scarse disponibilità economiche, dalla difficile raggiungibilità delle loro case più isolate e impervie, la mancanza di un linguaggio comune e di una educazione paritetica.

Come poteva il contadino piemontese spiegare al dottore qual'era il male che lo affiggeva senza esser deriso e considerato ignorante e superstizioso? Il paesano parlava di *boie,* di *masche, 'd malur*, *'d poj*, *d'la pì lesta* ... mentre il medico chiedeva i sintomi e un'anamnesi temporale.

Anche per i mali più ostinati si andava dal guaritore/guaritrice che non solo conosceva il *segreto*, cioè riti e formule magiche, ma possedeva anche il *dono*, cioè la capacità intrinseca di guarire.

Questa poteva derivargli dal modo in cui era nato (ad esempio da settimino o con la placenta), o dalla nascita in un giorno particolare (ricorrenza di San Lorenzo: curare le bruciature), o dall'eredità ricevuta da un anziano.

Per far fronte agli attacchi delle malattie i nostri antenati si servivano di mezzi empirici provenienti dalla tradizione ed elaborati via via sulla base dell'esperienza e dell'osservazione.

Affidandosi al soprannaturale, all'insondabile, il malato si lasciava trasportare quasi passivamente in una dimensione in cui anche gli aspetti più paradossali delle pratiche terapeutiche reclamavano una loro ragione d'essere e cercavano di condurre a risultati concreti.

Nella cultura contadina, inoltre, la malattia era socializzata all'interno della comunità e il malato era posto sotto la sua protezione che attivava i propri sistemi empirici di terapie e di controllo.

La prospettiva di una ospedalizzazione era ben rimossa: alla fine dell'800 si diceva ancora che chi entrava in ospedale vi entrava per morire e non per guarire.

L'idea poi di partorire all'ospedale veniva subito associata a quella di una nascita illegittima, immorale e vergognosa, nonostante ci fosse grande attenzione per la gestazione e l'espletamento del parto.

Più di trenta sono le formule ritrovate e utilizzate per garantire la massima protezione alla mamma e al bambino.

Un detto abituale, che ci rende anche l'idea dell'efficacia delle osservazioni empiriche studiate e tramandate per millenni, riferiva: *"Fumna*

grossa, pé 'nt la fossa": un'attenta osservazione all'obesità e alla madre diabetica.

Il ricorso a maghi e guaritori, là dove presenti, rispetto alla pervasività delle forme di automedicazione, così come il ricorso ai culti carismatici o alle pratiche devozionali, dimostra un altro importante aspetto della cultura popolare che era ben consapevole che tutti i percorsi nella ricerca di cura erano tra loro intimamente intrecciati.

Come ha rilevato Lanternari a proposito delle terapie carismatiche, l'individuo era portato a muoversi tra più operatori terapeutici: *"una volta appellandosi al medico ufficiale, un'altra volta al guaritore, o al santo protettore, o al carismatico"*[5], pur rispettando tempi e modalità ben codificate.

Non va considerato un segno di arcaicità il fatto che il malato ricorresse nello stesso tempo al sistema diagnostico e terapeutico della medicina ufficiale e alle pratiche magico-religiose, ricorrendo al guaritore o al santo taumaturgo.

La malattia, infatti, rinvia sempre al piano del soprannaturale e pertanto se ne ricerca il senso spesso anche come segno di una punizione o di una trasgressione, come conseguenza di una norma etico-religiosa, o di una regola di comportamento rituale infranta[6].

L'utilizzo di più saperi, e la scelta secondo l'opportunità del momento, ha sicuramente la sua radice in secolari contaminazione tra popoli come bene lo dimostra proprio la nostra regione, il Piemonte, che si è trovato compresso nei secoli tra culture eterogenee di popolazioni che trovarono nei nostri territori la chiave di accesso all'Italia: neolitici, liguri, celti, celto-liguri, taurini, graioceli, bagienni, salassi, vertamocori, romani, burgundi, ostrogoti, longobardi, saraceni, carolingi, francesi della Savoia.

Nel folk-lore locale (il sapere del popolo della cultura anglosassone) hanno trovato spazio per esprimersi sulle malattie della popolazione, per secoli, saperi anche assai diversi.

Pensiero terapeutico (scientifico) e quello magico-religioso si trovarono a stretto contatto: millenni di esperienze, tradizioni, credenze nate quando magia, religione e scienza erano vicine come un'unica realtà.

Una precisazione: il "sapere del popolo" dopo il 1950 è entrato con vivo interesse nelle aule universitarie, e la sapienza popolare italiana, e regionale, è diventata oggetto di uno studio sistemico e scientifico, raggiungendo livelli ben più ampi di quelli immaginabili, sino a vertici internazionali.

Uno studioso particolarmente attento e preparato, Paolo Toschi, aveva già definito, in tempi non recentissimi, anche le costanti che devono caratterizzare tale aspetto culturale[7].

Un fatto folkloristico può essere definito tale solo se fatto proprio da un numero più o meno grande di persone, deve essere mantenuto vivo nel tempo, essere diffuso ad un'area più o meno ampia, e rispecchiare con semplicità di toni la psicologia e la vita delle classi popolari.

Un'ultima obiezione: si può dare valore alla dottrina del popolo e alla cultura empirica?

Gli studiosi più rigorosi e interessati alla conoscenza diretta della natura riconoscono l'esistenza e il valore di una dottrina dei contadini e di una cultura empirica sommersa, degna non solo di studio e di rispetto, ma talvolta dotata di tanta consapevole saggezza pratica da porsi come modello culturale trainante.

Galeno nel *De Fectis* aveva dedicato l'opera agli studenti di medicina affinché imparassero a riconoscere la molteplicità degli indirizzi medici.

Egli lodava gli empirici e i razionali invitandoli a unirsi contro i metodici.

La sua conclusione: *"... dopo che si sono prese molte informazioni, la raccolta completa è la Medicina e il raccoglitore è il Medico"*.

E si riporta a Glaukias di Taranto del II sec. a.C. la teoria del "tripode empirico", cioè la teorizzazione di un sistema di conoscenza e di logica nella ricerca che ha garantito per secoli l'acquisizione della conoscenza attraverso l'osservazione e la sperimentazione seppur empirica.

Tre sono i fondamenti dell'empirico:

– l' "autopsia" = ciò che si vede con i propri occhi. La visione carica di esperienza è alimentata dalla pratica del singolo medico.
– la "storia" = il medico e i suoi colleghi mettono insieme le proprie esperienze. È il sapere condiviso dalla comunità: conoscenza dall'aver visto.
– l' "analogia" = nozione che consente il passaggio dall'uno all'altro caso. È la base della diagnosi e della scelta terapeutica.

È stata una metodologia di ricerca anche questa!

Anche se nel guaritore del popolo la componente simbolica è sempre stata fortemente presente attraverso la concezione mimetica tipica della "magia simpatica" in cui la persona veniva rappresentata dall'oggetto, la pratica terapeutica ha sempre avuto, in tutte le sue forme, una radice comune: la saggezza popolare.

Essa era caratterizzata dalla profonda conoscenza della natura e dei suoi cicli, e dalla corretta interpretazione di segni e sintomi ancor prima che questi fossero analizzati e spiegati dal sapere dotto e accademico[8,9].

Il bisogno insopprimibile di trovare rimedi alle proprie paure - malattia, sofferenza, invecchiamento, morte - nelle persone semplici ha spesso fatto prevalere l'emotività sulla razionalità.

Nel rituale della segnatura indiretta i gesti del guaritore venivano compiuti sull'elemento sostitutivo (come l'indumento intimo), ma perché questo fosse efficace era necessario che il guaritore si impadronisse simbolicamente dell'essenza stessa del paziente attraverso la conoscenza del suo nome. A questo punto veniva riempito un recipiente di un liquido, in genere acqua, che costituiva l'oggetto mimetico surrogante il corpo del paziente, in cui venivano posti elementi, come olio, sale, o fili, che simbolicamente rappresentavano il male su cui guaritore effettuava la segnatura.

Dalla reazione di questi elementi si poteva conoscere la natura del male e l'esito dell'intervento.

Un'accusa alla medicina scientifica: oltre alle ristrettezze economiche, o alla difficoltà dei trasporti, la medicina scientifica non ha mai saputo offrire un altro punto di vista relativo all'immaginazione, alla sofferenza, all'interpretazione o alla suggestione.

E quand'anche fosse stata massima la conoscenza della malattia, mentre la conoscenza del malato lasciava a desiderare, la medicina non poteva vincere la sfida con l'esperienza millenaria e con la cultura locale.

Bisognava capire fino in fondo in che senso l'uomo era e si riteneva malato. La medicina popolare garantiva questa comprensione.

La medicina popolare potrebbe quindi essere considerata un mondo perduto, ma che può ancora suscitare interessi speculativi.

Conoscere un po' meglio il nostro passato in cui sono innegabilmente adagiati frammenti importanti, e ancora attuali, della nostra storia potrebbe ridimensionare l'uso esasperato della farmacologia moderna, soprattutto per le piccole patologie, ben consapevoli che anche se i moderni prodotti di sintesi fanno bene, e forse meglio, non è ancora totalmente escluso che facciano anche male per un altro verso.

Potrebbe essere utile ritornare alla tradizione dei nostri nonni e riscoprire formule e preparati che per secoli hanno aiutato gli uomini della nostra terra a superare alcuni dei loro guai di salute?

In civiltà ormai lontane i piccoli malanni erano affidati a tali rimedi e *"… il popolo si fece dottore … "*.

La fitoterapia è antica come l'uomo che da sempre ha cercato un rimedio ai suoi dolori nel mondo vegetale: si può risalire attraverso la storia di tali medicamenti a tempi lontanissimi che hanno caratterizzato tutte le medicine dei popoli sparsi su tre quarti del globo.

La natura è una farmacia meravigliosa: riscoprirne scientificamente oggi le potenzialità terapeutiche può farla apprezzare meglio. Di conseguenza cercare di difenderla e riscoprirla è anche un modo per rispettare storicamente gli

abitanti delle nostre campagne che conoscevano tutte le erbe, i loro segreti, e come servirsene nei mali fisici e spirituali.

Ogni famiglia possedeva il proprio erbario che era conservato con grande cura e continuamente reintegrato.

Inoltre, sbirciando nelle memorie dei nostri nonni scopriamo quanto fosse importante il ruolo delle erbe non solo dal punto di vista terapeutico ma anche alimentare.

Significativo il proverbio: *"a la prima tuta erba ch'aussa la testa a l'è bon-a fé la mnestra"* (ogni erba che spunta nel prato è buona per la minestra).

E ricco di sapienza antica anche l'altro proverbio: *"la salute an mes a j'erbe a fioriss, e as manten con le feuje e le radis"* (la salute rigenera con le erbe, e con le foglie e le radici si mantiene).

Caratteristici e affascinanti i nomi di queste erbe: *erba amèra* (erba amara), *erba bianca* (artemisia), *erba bindela* (scagliola cannella), *erba brusca* (acetosa), *erba colobin-a* (verbena), *biavëtta* (bistorta), *erba del cöco* (acetosella), *erba dj'ajassin* (semprevivo), *erba dij gat o gatària* (valeriana), *erba panataria* (parietaria), *erba sùa* (cicuta), *erba purga* (graziola), *barbaboch* (sassifraga), *anticheur* (antimonio), *erba dle scarvasse* (eufòrbia), *erba dla frev* (cenàurea).

Davanti alla sofferenza e alla malattia l'uomo semplice si sente perduto, avverte la propria fragilità, la caducità della sua vita.

Con la consapevolezza che *Sempre bin 's peul nen stesse*, in passato ha condotto la sua esistenza cercando, con i mezzi di cui allora disponeva, di salvaguardare la propria salute spesso con mezzi empirici e quantomeno un po' "strani".

Il contadino ha saputo accettare la sua condizione, forse più di quanto oggi sappiamo fare noi, elaborando una filosofia di vita che è ancora in grado di darci illuminante occasioni di riflessione.

E se le cose andavano male: *"… essi credevano … e morivano!"*.

Ecco alcuni esempi di quella filosofia spicciola che i nostri vecchi ci hanno lasciato: forse vale meno della loro terra e delle loro case, ma costituisce comunque un patrimonio da non disperdere[10].

Mei frusté scarpe che linsseui
Aria 'd filura aria 'd sepôltura
Meisina d'beu, meisina 'd vaca, chi là mal ch'as grata
La mnestra l'è la biava 'dl'om
Mangé cômpagn d'un beu, beive parei d'un asô e pissé côme un can manteno l'om san
Chi ch'a mangia l'alôè a vëdrai j'ani 'd Nôè.

BIBLIOGRAFIA

1. Lévi-Strauss C. *Antropologia strutturale.* Ed. Il Saggiatore, Milano(ried.) 2009.
2. Byron J. Good. *Narrare la malattia. Lo sguardo antropologico sul rapporto medico-paziente.* Ed. Einaudi, Torino, 2006.
3. Pazzini A. *Storia, tradizioni e leggende nella Medicina popolare.* Ed. Recordati per i medici, Bergamo, 1940.
4. Kleinman A. *The Illness Narratives: Suffering, Healing, And The Human Condition.* Basi Book, New York, 1989.
5. Lanternari V. *Festa, carisma, apocalisse.* Palermo ed., 1983.
6. Rivera A. *Il mago, il santo, la morte, la festa.* Dedalo ed. , Bari, 1988.
7. Toschi P. *Guida allo studio delle tradizioni popolari.* Torino Boringhieri, 1962.
8. Centini M. *Magia e medicina popolare in Piemonte.* Ed. Serv. Ed., Genova 2007.
9. Centini M. *La medicina dimenticata. Magia e medicina popolare in Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta.* Ed. Yume, Torino, 2014.
10. Viriglio A. *Voci e cose del vecchio Piemonte.* S.E.L.P. ed., Torino, 1917.

DALLA CLINICA ALLE BIOTECNOLOGIE: FUTURI SVILUPPI IN OFTALMOLOGIA

Raffaele Nuzzi, Federico Tridico

S.C.D.U. di Oculistica - A.O.U. S. Luigi Gonzaga - University of Turin, Italy

Parole chiave: *Biotecnologie*
Oculistica
Cellule staminali
Biomateriali

Key words: *Biotechnologies*
Ophthalmology
Stem cells
Biomaterials

Riassunto

La pratica clinica tradizionale in oculistica si fonda su un approccio macroscopico all'apparato visivo. L'avvento di nuove conoscenze fisiopatologiche e le innovazioni tecnologiche hanno di recente favorito l'indirizzamento verso interventi a livello più microscopico, trovando soluzioni a problemi che fino a poco fa sembravano insormontabili e aprendo la strada all'applicazione delle biotecnologie. Lo scopo di questa presentazione è di esporre alcune delle principali prospettive future della ricerca biotecnologica in campo oculistico.

La ricostruzione orbitaria potrebbe trarre beneficio dall'utilizzo di impianti in materiali biocompatibili con minore rischio di rigetto, con eventuale associazione di cellule mesenchimali autologhe. Le cellule staminali mesenchimali autologhe o quelle derivate dal tessuto adiposo periorbitario possono inoltre essere applicate con intento di rigenerazione tissutale e di riattivazione cellule staminali in loco.

Nel trattamento di deficit della muscolatura estrinseca oculare o in casi di strabismo è auspicabile in futuro l'utilizzo di cellule staminali progenitrici, cellule mesenchimali autologhe o l'applicazione di tossina botulinica su muscoli antagonisti iperfunzionanti.

Cellule mesenchimali autologhe possono essere impiantate a livello palpebrale in caso di importanti perdite di sostanza post-chirurgiche e lesioni post-radioterapia al fine di favorire la guarigione tissutale.

Possibili applicazioni future per le diverse affezioni congiuntivali sono rappresentate da peptidi antibiotici, farmaci antiallergici innovativi, stabilizzatori delle Mast-cellule e nuove sostanze per il trattamento delle sindromi da elevata secchezza oculare.

Per i casi di pterigio, la ricerca attuale si sta focalizzando sulla riduzione delle recidive mediante l'impiego di anticorpi monoclonali, cellule staminali autologhe mesenchimali o limbari, nonchè sulla scoperta di farmaci antiangiogenetici innovativi.

L'utilizzo di nuovi agenti biologici (ad es. anticorpi anti-VEGF, infliximab, siero piastrinico, ecc.) e cellule staminali autologhe a livello corneale potrebbe rivelarsi una promettente alternativa a complicati interventi chirurgici. Ulteriori prospettive future per trattare le lesioni corneali sono rappresentate dalla emergente terapia genica o nuovi tipi di cornea artificiale.

Cellule mesenchimali autologhe sarebbero utili a livello di angolo irido-corneale, iride, processi ciliari, e cristallino con molteplici applicazioni (riduzione pressione intraoculare, trattamento di perdite di sostanza o riduzione opacità, ecc.).

Nuovi sostituti vitreali biocompatibili e permanenti sono attualmente in valutazione in modelli animali. In alternativa alla chirurgia, un nuovo farmaco, l'ocriplasmina, rappresenta una promettente possibilità nella risoluzione di trazioni vitreo-retiniche e fori maculari in stadi medio-precoci.

L'applicazione di innesti cellulari intraretinici di diverso tipo, mediante tecniche di chirurgia mininvasiva, permette lo sviluppo di una riabilitazione biologica della retina, utile per il trattamento di patologie comunemente considerate inguaribili. Oltre alla possibilità di rigenerare le cellule retiniche perdute, sono in fase di valutazione anche gli effetti neuroprotettivi e neurotrofici delle diverse tipologie di cellule staminali.

A livello della lamina sovracoroideale avviene il deflusso del 30% circa dei liquidi intraoculari. Questa via sembra essere regolata dall'attività di fibre adrenergiche intervasali. Nuove biotecnologie che agiscano a livello di queste fibre potrebbero rivelarsi utili nel controllo della pressione intraoculare.

Per il trattamento dei danni al nervo ottico sono in valutazione diverse strategie terapeutiche emergenti. Tra queste le più studiate sono i farmaci neuroprotettori, fattori di crescita intravitreali e cellule staminali autologhe intravitreali con scopo neuroriparativo e neuroprotettivo.

L'avvento di svariate biotecnologie innovative rivoluzionerà il nostro approccio alle attuali sfide in ambito visivo e ci permetterà di affrontare problemi attualmente irrisolvibili. Purtroppo lo sviluppo di queste tecniche è ancora in valutazione preclinica o addirittura, in alcuni casi, in uno stadio embrionale. È quindi opportuno potenziare gli attuali sforzi di ricerca per la realizzazione di un approccio multidisciplinare che promuova una oculistica translazionale rigenerativa.

Abstract
Traditional ophthalmic clinical practice is based on a macroscopic approach to the visual system. Recent physiopathological knowledge and novel technological advances oriented the current approach to a more microscopic way of intervention, finding solutions to previously unsurmountable problems and leading the path to the application of biotechnologies. The aim of this paper is to present some of the biotechnological research innovations in the field of ophthalmology.
Orbital reconstruction could benefit from the use of biocompatible implants, with lesser risk of failure and associated, eventually, with autologous mesenchymal stem cells. Mesenchymal stem cells and Adipose tissue-derived stem cells can also be applied with the aim to regenerate injured tissues and to reactivate in situ stem cells.
Progenitors stem cells, mesenchymal stem cells and botulinum toxin usage can represent future options for the treatment for external ocular muscles deficits and strabismus.
Autologous mesenchymal stem cells can be transplanted in eyelid tissues, in case of important post-operative loss of substance and radiation lesions, in order to improve tissue regeneration.
Possible future applications for conjunctival diseases are represented by anti-microbial peptides, innovative immunomodulator drugs, Mast-cells stabilizers and novel molecules for the treatment of the dry-eye syndrome.
Scientific research of novel treatment for recurrent pterygium is focusing on the usage of monoclonal antibodies, autologous mesenchymal or limbal stem cells, as well as on the discovery of new antiangiogenetic drugs.
Novel biological agents (such as anti-VEGF antibodies, infliximab, patelet-rich plasma, etc.) and autologous stem cells can become very useful for corneal diseases alternatively to complex surgical interventions. Future prospectives for the treatment of corneal lesions can be found in the emerging gene therapy or in newer types of artificial cornea.
Autologous stem cells should reveal useful if applied for disfunction of trabecular meshwork, iris, ciliar processes and ocular lens, with multiple purposes (lowering intraocular pressure, treatment of loss of substance, opacities reduction, etc.).
Novel vitreal body substitutes, biocompatible and permanent, are currently being evaluated in animal models. Alternatively to surgical treatment, the new drug

ocriplasmine represents a promising possibility for the resolution of vitreo-retinal adhesions and macular holes in early-mild stages.
Intraretinal stem cell transplantation with mininvasive surgical techniques grants the developing of a biological rehabilitation of the retina, which should be useful in the treatment of retinal diseases commonly considered untreatable. Besides the possibility of regeneration of lost retinal cells, neruprotective and neurotrophic effects of several types of stem cells are currently being evaluated.
30% of the aqueous humor outflow occurs through the suprachoroidal lamina. This pathway seems to be regulated by the activity of intervasal adrenergic nervous fibers. Novel biotechnologies active at this level can become useful for the regulation of intraocular pressure.
Several emerging strategies for the treatment of optic nerve diseases are currently under evaluation. Among these, the most studied are neuroprotective agents, intravitreal growth factors and autologous stem cells with neuroregenerative and neuroprotective purposes.
Innovative biotechnologies will revolutionize our approach to the current challenges in ophthalmology and will allow us to face problems currently irresolvable. However the development of such technology is still in preclinical phase or, in some cases, in an embryonic stage. Hence it is imperative to improve the current research efforts in order to realize a multidisciplinary approach that shall promote the development of a translactional regenerative ophthalmology.

La pratica clinica oftalmologica si fonda tradizionalmente su un approccio macroscopico all'apparato visivo, sia per quanto riguarda la valutazione anatomico-funzionale, sia per i differenti approcci terapeutici. L'avvento delle nuove conoscenze in ambito fisiopatologico e le innovazioni tecnologiche hanno di recente favorito l'indirizzamento della disciplina oculistica verso interventi a livello microscopico/molecolare, trovando soluzioni a problemi che fino a poco tempo fa sembravano insormontabili. Questo cambiamento di mentalità ha quindi aperto la strada all'applicazione delle biotecnologie, le quali progrediscono progressivamente, accrescendo costantemente la loro popolarità nell'ambito della ricerca oculistica.

In accordo con l'articolo 2 della *Convention of Biological Diversity* delle Nazioni Unite[1], per biotecnologia si intende *"l'applicazione tecnologica che si serve di sistemi biologici, degli organismi viventi o derivati di questi per produrre o modificare prodotti o processi per un fine specifico"*. In altre parole le biotecnologie possono essere definite come quel ramo della biologia riguardante l'utilizzo di esseri viventi (o derivati di essi) al fine di ottenere un qualsiasi bene o servizio. Questi strumenti trovano possibili applicazione in un'innumerevole serie di ambiti come quello agricolo, industriale e medico-farmacologico.

In ambito oculistico le principali biotecnologie possono essere suddivise in base al loro impiego in:

1. *Biotecnologie in senso stretto*: qualsiasi tipo di farmaco o molecola prodotta con strumenti biotecnologici o derivata da sistemi biologici. Ne sono un esempio gli anticorpi monoclonali anti-VEGF (diffusamente impiegati al giorno d'oggi nel trattamento di patologie come la Degenerazione Maculare Legata all'Età), oppure i recenti VEGF-trap-eye come l'aflibercept.
2. *Terapia cellulare*: biotecnologie che si avvalgono dell'utilizzo di cellule staminali, fattori di crescita cellulari o di interventi a livello del codice genetico.
3. *Ingegneria dei biomateriali*: branca che si occupa della realizzazione e dell'utilizzo di nanomateriali e che valuta la biocompatibilità degli stessi.
4. *Biotecnologie ottiche-optometriche.*

Allo stato attuale diverse biotecnologie sono in fase di studio clinico o preclinico e trovano diverse possibili applicazioni per la cura di patologie a carico di differenti strutture oculari. Di seguito verranno esposte sinteticamente le principali innovazioni biotecnologiche in campo oculistico.

Orbita

Nell'ambito della ricostruzione della parete orbitaria, è ampiamente diffuso l'utilizzo di impianti ossei autologhi (prelevati dall'osso iliaco, mandibolare o dal seno mascellare anteriore)[2]. Questo tipo di materiale risulta altamente biocompatibile, ma le principali limitazioni derivano dall'aumento del tempo operatorio per l'innesto e dalla "morbidità" derivata dal danneggiamento del sito donatore[3]. Inoltre con l'utilizzo di questo tipo di impianti vi è un maggior rischio di alterazione del volume orbitario e diplopia postoperatorie. In alternativa possono essere utilizzati impianti di materiali differenti (silicone, polietilene, nylon, idrossiapatite, titanio, ecc.) anche con struttura porosa, per facilitarne l'attecchimento. Pur avendo un minor costo e una migliore disponibilità rispetto agli innesti ossei, questo tipo di impianti sono soggetti a maggiori complicanze (tra cui infezioni, incarceramento della muscolatura estrinseca oculare, diplopia, emorragie) e rigetto o reazioni da corpo estraneo, perciò il loro uso è indicato principalmente per la ricostruzioni di piccoli difetti della parete orbitaria[4].

Per ovviare a queste limitazioni la ricerca attuale si sta concentrando sull'impiego di nuove tecnologie di *imaging* tomografico tridimensionale, per produrre con maggiore precisione protesi che possano colmare adeguatamente il difetto orbitario, o di materiali innovativi come composti di titanio e polietilene che possano garantire una maggiore stabilità dell'innesto favorendo una proliferazione fibrovascolare intrinseca[5].

Una promettente prospettiva futura è rappresentata dalla *ingegneria tissutale*. Questa tecnica si avvale dell'impiego di cellule staminali con scopo rigenerativo dei tessuti danneggiati da traumi o patologie orbitarie, in diverse modalità[6]. Un esempio è dato dalle impalcature composte da *hydrogels* di materiali biocompatibili, associate a cellule staminali, che possano facilitare la rigenerazione di tessuto osseo-muscolare anche mediante la produzione di fattori di crescita tissutali (come ad esempio BMP-2, BMP-6 e TGF-beta). Gli *hydrogels* favorirebbero l'attecchimento dell'innesto staminale e potrebbero essere interessati da un numero minore di reazioni infiammatorie[7].

Ipoteticamente cellule staminali mesenchimali autologhe (*Mesenchimal stem cells*, MSC), prelevate dal midollo osseo del paziente, possono essere posizionate nel sito di interesse anche mediante tecniche di chirurgia orbitaria endoscopica (Figura 1). Attualmente la chirurgia endoscopica orbitaria è limitata al trattamento di casi selezionati (cisti dermoidi dell'età pediatrica, osteomi e tumori dei tessuti molli orbitari) in quanto l'impiego della tecnica è inficiato da importanti limitazioni anatomiche (principalmente assenza di ampi spazi e la presenza della muscolatura estrinseca oculare), ma le

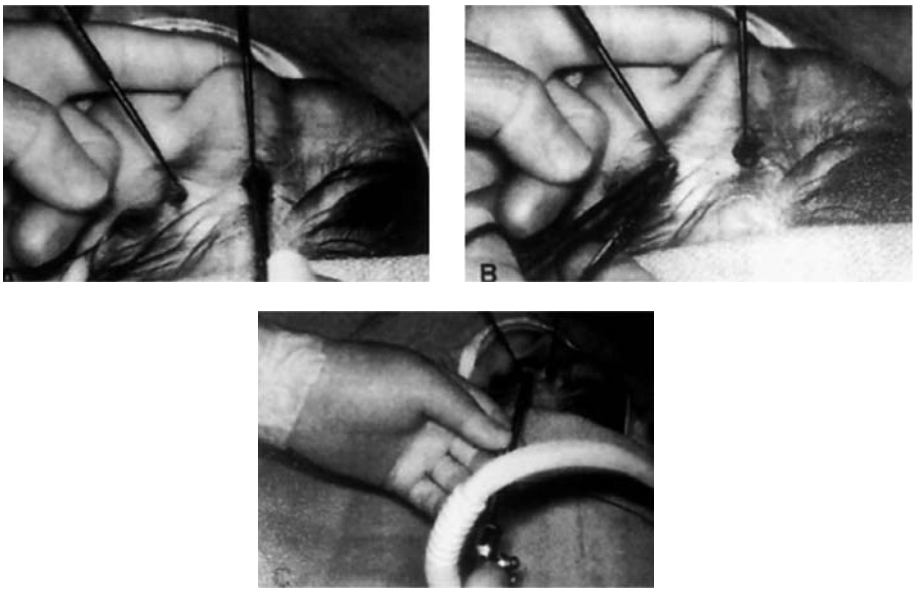


Figura 1. Esempio di intervento chirurgico orbitario endoscopico.

possibilità di associazione con cellule staminali autologhe aprono la strada per nuove applicazioni, la cui efficacia e effettiva realizzazione devono essere ancora valutate.

Al giorno d'oggi il tessuto adiposo periorbitario autologo viene diffusamente impiegato per indicazioni estetiche o per ricostruzione orbitaria (in caso di atrofia, traumi, tumori, anomalie congenite, oftalmopatia tiroidea, ecc.). Tuttavia l'efficacia del trapianto è variabile in quanto il mantenimento del volume desiderato varia dal 20-90% in casi diversi. Ciò è riconducibile alla possibile insorgenza di aree di necrosi all'interno del tessuto trapiantato, portando ad una necessità di reinterventi futuri[8]. L'attecchimento del tessuto adiposo periorbitario potrebbe essere facilitato mediante associazione con cellule staminali autologhe. L'innesto adiposo può essere quindi arricchito con cellule staminali mesenchimali autologhe o mediante espansione in vitro di cellule staminali multipotenti derivate dal tessuto adiposo periorbitario stesso[9,10]. Queste cellule sono in grado di differenziarsi in adipociti, muscolatura liscia e cellule neuronali e della glia. Oltre al molteplice potenziale differenziativo, cellule staminali adipose possono riattivare cellule quiescenti o danneggiate mediante la secrezione di fattori di crescita.

L'utilizzo delle cellule staminali e la creazione di nuovi materiali biocompatibili apre la strada a future applicazioni atte a garantire un maggiore trofismo di innesti e un minore rigetto. In linea teorica le MSC autologhe possono essere modificate, con tecniche di ingegneria genetica, al fine di aumentare la espressione di molecole proangiogenetiche, come il *vascular endothelial growth factor* (VEGF), con conseguente migliore sopravvivenza del trapianto. Cellule staminali possono inoltre essere associate a polimeri di collagene o altri *hydrogels*, con possibilità di creazione di vere e proprie "protesi staminali". Rimane necessario valutare l'efficacia di queste tecniche in modelli umani con studi clinici.

Muscolatura estrinseca oculare

Allo stato attuale, relativamente poche applicazioni biotecnologiche sono state ideate per il trattamento di patologie a carico di questa struttura oculare.

È stato comunque evidenziato che la muscolatura estrinseca oculare sembra essere colpita in misura minore da patologie degenerative della muscolatura scheletrica correlate con l'invecchiamento. Una spiegazione a questo fenomeno può essere riconducibile al diverso sviluppo embrionale rispetto alla restante muscolatura scheletrica e alla presenza di una popolazione cellule staminali intrinseche. I muscoli perioculari possiedono livelli di *cellule staminali progenitrici satelliti* significativamente più elevati rispetto alla muscolatura scheletrica normale. In recenti sperimentazioni si è tentato di isolare questa particolare popolazione cellulare, evidenziando una positività a CD34, miogenina e Pax7[11]. Questa tipologia di cellule sembrerebbe essere resistente allo stress ossidativo e meccanico. Inoltre il loro numero sembra mantenersi costante nel tempo e non influenzato dall'invecchiamento, a differenza di altre muscolature.

Interessanti prospettive di terapia possono essere quindi concepite (soprattutto in caso di traumi, deficit muscolari o diplopia) mediante isolamento, amplificazione e innesto di cellule staminali progenitrici intrinseche, oppure mediante riattivazione in loco delle stesse previa iniezione di cellule staminali mesenchimali autologhe secernenti fattori di crescita. Microiniezioni atraumatiche di cellule staminali mesenchimali possono essere eseguite a livello del muscolo deficitario stesso. Le cellule mesenchimali, differenziandosi in cellula muscolare striata, possono così svolgere un ruolo di riparazione del muscolo atrofico/ipofunzionante.

Nel trattamento dello strabismo è possibile utilizzare somministrazioni di tossina botulinica allo scopo di inibire la muscolatura antagonista nei casi in cui risulti iperfunzionante. Ciò permetterebbe un ritorno in asse del bulbo oculare anche mediante un rimodellamento delle fibre muscolari, come evidenziato in un modello murino[12].

Palpebre

L'utilizzo di cellule staminali autologhe derivate dal tessuto adiposo (con caratteristiche simili alle MSC) è stato studiato nei casi di importanti perdite di sostanza a tutto spessore dopo interventi di chirurgia palpebrale[13]. Le cellule staminali mesenchimali favorirebbero la guarigione della ferita, anche grazie all'aumento della angiogenesi cutanea. In caso di necessità, innesti cutanei possono essere integrati con cellule staminali adipose. Questa applicazione è stata valutata in danni cutanei insorti dopo terapia radiante, con il risultato di una migliore guarigione (verosimilmente a seguito dell'aumento della angiogenesi cutanea e della riattivazione delle cellule staminali cutanee colpite da radiazioni), riduzione del danno infiammatorio e una minore formazione di cicatrici[14].

Congiuntiva

Tradizionalmente la terapia antibiotica ha contribuito al trattamento e alla riduzione di numerose malattie infettive a livello congiuntivale. Purtroppo negli ultimi tempi la terapia tradizionale sembra perdere progressivamente la propria efficacia. Questo fenomeno può essere riconducibile allo sviluppo di resistenze da parte delle diverse specie batteriche a seguito dell'abuso delle sostanze batteriche attualmente diffuse. È diventata quindi imperativa la ricerca di sostanze batteriche alternative, che possano limitare le infezioni mediante meccanismi d'azione differenti.

In condizioni fisiologiche, la superficie oculare possiede una notevole gamma di elementi biologici difensivi presenti nel film lacrimale (come ad esempio mucina, lisozima, le defensine, la lactoferrina, le cecropine, ecc.). Queste molecole sono dotate di ampio spetto d'azione e inducono meno resistenza in quanto agiscono alterando la permeabilità della membrana cellulare batterica. L'isolamento e la amplificazione di questi *peptidi antibatterici* può essere sfruttata per lo sviluppo di nuovi farmaci più maneggevoli e con minori effetti collaterali e particolarmente utili come molecole adiuvanti in caso un antibiotico classico non sia più sufficiente

per il controllo dell'infezione. Anche se i risultati in modelli animali si sono rivelati promettenti, tali peptidi sono ancora in fase di valutazione in somministrazione topica per uso singolo o in associazione ad antibiotici resistenti, dato che il loro profilo di maneggevolezza deve essere ancora definito nell'uomo. In ogni caso l'introduzione di questi particolari peptidi risulta molto accattivante data la loro possibilità di integrarsi con nanomateriali che possono fungere da *"carriers"*, permettendo un rilascio a livello locale più prolungato e aumentandone l'efficacia grazie alla protezione del principio attivo dagli enzimi proteolitici presenti nel film lacrimale[15].

La ricerca di farmaci alternativi è stata effettuata anche nel campo di sostanze per la cura delle congiuntiviti allergiche. Diverse molecole sono state prese in considerazione: antagonisti dei recettori dei leucotrieni (ad es. montelukast), modulatori oligonucleotidici dei recettori "Toll-like" (peptidi che, legandosi al recettore bersaglio, sono in grado di ridurre la risposta immunitaria Th2 a favore di quella Th1), sostanze immunomodulatrici come l'N-acetil-aspartil-glutammato (stabilizzatore delle mast-cellule ad azione antiinfiammatoria) e gli analoghi delle resolvine, derivati dagli omega-3[16].

La sindrome da elevata secchezza oculare è una affezione con una prevalenza mondiale compresa tra il 5 e il 35%. Questa patologia ha un'eziologia multifattoriale caratterizzata da inadeguata produzione o composizione del film lacrimale, portando ad una esacerbazione e persistenza di stati infiammatori congiuntivali e corneali. La ricerca di future prospettive di terapia per questa patologia si concentra sul ripristino della corretta funzionalità delle ghiandole lacrimali mediante l'utilizzo di sostanze diverse. In caso di disfunzione delle ghiandole di Meibomio sono stati studiati farmaci immunomodulatori come la N-acetil-cisteina (con funzione mucolitica e antiinfiammatoria), l'azitromicina topica (che oltre alla componente antiinfiammatoria, presenta una funzione antibatterica), la ciclosporina A e gli acidi grassi Omega-3 (è stato evidenziato un effetto antiinfiammatorio e di stabilizzazione del film lacrimale)[14]. Altri farmaci utili per questa patologia, attualmente in fase di studio, sono rappresentati dai sostituti lipidici artificiali, farmaci immunosoppressori innovativi (inibitori di LFA-1 o della Timosina beta-4), small interfering RNA ad attività immunosoppressoria e il rebamipide (un derivato fluorochinolonico in grado di aumentare la secrezione di sostanze mucinosimili a livello della congiuntiva e della cornea)[14, 17].

Lo pterigio è una patologia caratterizzata da un'anomala proliferazione di tessuto congiuntivale oltre il confine del limbus e interessante la cornea, la cui unica modalità di trattamento è quella chirurgica. Purtroppo questa pratica sembra essere caratterizzata da un alto tasso di recidiva e le terapie adiuvanti

con membrana amniotica e mitomicina-C non annullano l'insorgere di questa complicanza (in alcuni casi può raggiungere il 38%)[18,19]. Senza contare il fatto che la somministrazione di mitomicina-C è sovente associata ad importanti effetti avversi oculari (ad es. scleriti, perforazioni bulbari e endoftalmiti).

L'inefficacia della terapia profilattica ha posto la necessità di reperire nuove strategie. La ricerca attuale si sta concentrando sul blocco dell'angiogenesi. Iniezioni sottocongiuntivali di bevacizumab si sono dimostrate efficaci nel controllo delle recidive, purtroppo gli effetti del trattamento non sembrano essere duraturi nel tempo, con necessità di trattamenti ripetuti. Di recente si è tentato di reperire nuovi *markers* di neovascolarizzazione a livello congiuntivale, allo scopo di trovare nuovi bersagli farmacologici per bloccare l'angiogenesi. È stato infatti dimostrato che i vasi sanguigni della mucosa coinvolta dallo pterigio esprimono una quantità di *nestina* significativamente maggiore rispetto alle cellule circostanti (Figura 2). La presenza di questa proteina è correlata con quella di cellule vascolari endoteliali in proliferazione ed un suo blocco farmacologico può rappresentare una prospettiva promettente per lo sviluppo di nuovi farmaci antiangiogenetici[20].

In alternativa, l'impianto di cellule staminali autologhe, epiteliali o mesenchimali, potrebbe rivelarsi utili soprattutto in caso di importanti difetti a seguito di intervento chirurgico. Si suppone infatti che le cellule

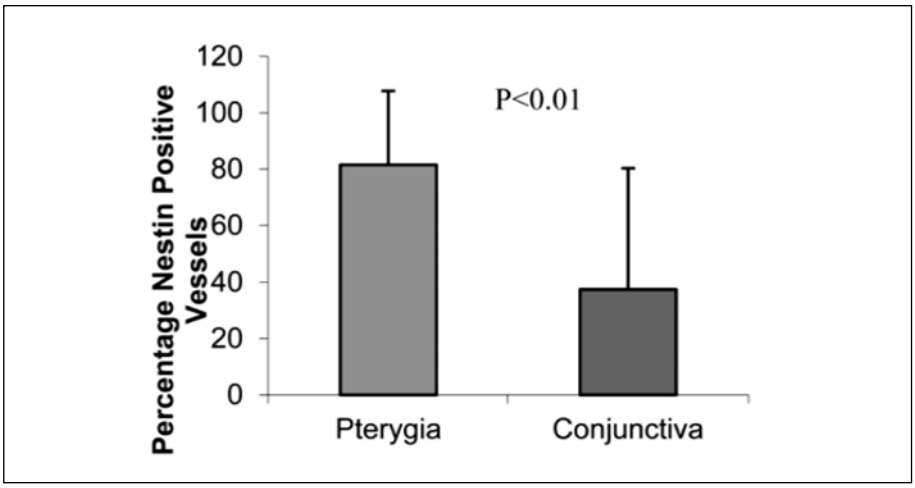


Figura 2. Vasi sanguigni a livello dello pterigio sono significativamente più positivi alla nestina rispetto alla congiuntiva circostante.
Fonte: Figure 1G. Tonthat CV et al. (2013) Epithelial staining for nestin in pterygium. In: Br J Ophthalmol, p.7.

staminali limbari possano avere una funzione di "barriera" che impedirebbe la migrazioni di cellule congiuntivali sulla cornea. In studi preliminari l'impianto di cellule staminali autologhe a livello limbare e congiuntivale non ha dato risultati inferiori se confrontati con la terapia con mitomicina-C, seppur con minori reazioni infiammatorie successive ed evidenziando una più rapida riepitelizzazione[21,22].

Cornea

L'epitelio corneale, in condizioni normali, può rigenerare a seguito di lesioni grazie alla presenza di cellule staminali localizzate a livello del *limbus*, la zona di transizione tra la cornea e la congiuntiva. Una disfunzione coinvolgente il limbus può portare ad importanti esiti come una riduzione della riepitelizzazione corneale, ferite persistenti, neovascolarizzazioni corneali e infine una congiuntivalizzazione della cornea, la quale perde così la sua fisiologica trasparenza.

Il trattamento tradizionale della *disfunzione limbare* (e delle affezioni corneali irreversibili ad essa associate) è rappresentato della *cheratoplastica*. Anche se le tecniche si sono perfezionate nel tempo (passando da una forma di trapianto di cornea a tutto spessore ad una tecnica lamellare con complicanze minori) questa procedura non è esente da svantaggi che possono essere ricondotti principalmente ai suoi costi elevati, alla possibilità di reazioni immunitarie (con conseguente rigetto del trapianto e necessità di immunosoppressione prolungata) e alla scarsa disponibilità del tessuto[23]. In alternativa è diffusa la pratica del trapianto di epitelio limbare prelevato da cadavere o parenti sani, oppure mediante estrazione di tessuto autologo e successiva espansione in vitro. Questa metodica è limitata dalla possibilità di rigetto e reazioni infiammatorie, oltre che dalla scarsa disponibilità di tessuto[24].

Negli ultimi tempi si è fatto uso di agenti anti-VEGF con l'intento di ridurre la neovascolarizzazione corneale successiva a retinopatia diabetica e degenerazione maculare legata all'età (DMLE). Tra questi, il bevacizumab si è dimostrato efficace nell'indurre la regressione dei neovasi corneali[25].

Farmaci alternativi per il trattamento della disfunzione limbare, attualmente in corso di valutazione preclinica, sono rappresentati dagli *anticorpi anti-TNF*-α in somministrazione locale. L'inflixumab è risultato efficace nel ridurre perforazioni, opacità e neovascolarizzazioni corneali correlate alla trasduzione del segnale mediata dal TNF-α in modelli animali[26]. Questa nuova possibilità terapeutica necessita di ulteriori studi, in quanto esiste la possibilità di un effetto paradosso a livello corneale dato che il TNF-α

è implicato anche in processi che promuovono la rigenerazione delle ferite corneali, quindi un suo antagonismo potrebbe ridurre la rimarginazione delle lesioni corneali[27].

In caso di lesioni corneali da secchezza oculare eccessiva (secondarie a sindrome di Sjogren, graft-versus-host-disease, ecc), erosioni corneali ricorrenti e cheratiti neurotrofiche, è in via di diffusione l'applicazione topica di *siero piastrinico autologo*. Il siero piastrinico è caratterizzato da un concentrato di numerosi fattori di crescita epiteliali (come il *patelet-derived growth factor*, TGF-β-1, VEGF, l'*epithelial growth factor*, ecc.) ed oltre ad essere facilmente reperibile (mediante prelievo ematico dal paziente stesso) ha la capacità di promuovere una guarigione più rapida delle lesioni corneali con un opacità residua dopo i 3 mesi minore se confrontata con il trattamento tradizionale (Figura 3)[28].

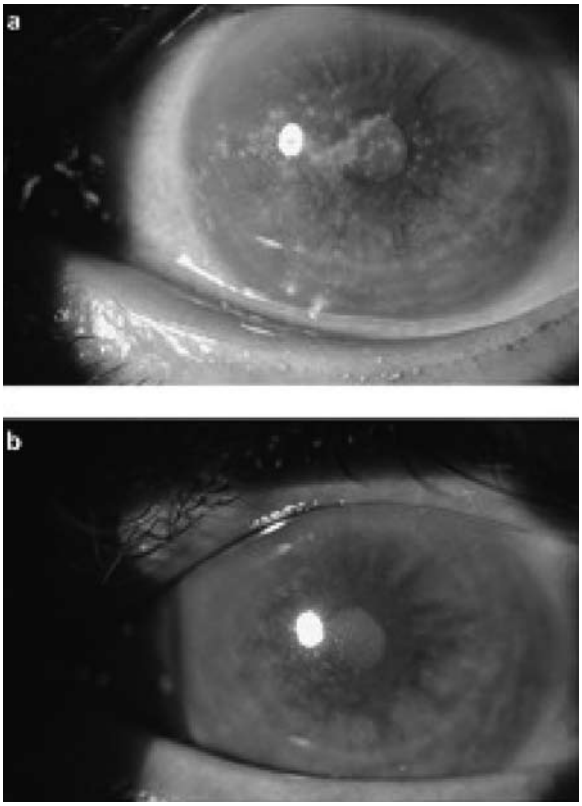


Figura 3. Regressione lesioni corneali a tempo 0 (a) e a 3 settimane dall'applicazione di gel piastrinico (b).

Per quanto riguarda l'impiego delle cellule staminali a scopo rigenerativo, la ricerca attuale si focalizza sull'espansione ex-vivo di cellule staminali autologhe situate a livello limbare utilizzando come substrati la membrana amniotica (attualmente diffusa ma con rischio di trasmissione infettiva) o, in alternativa, materiali composti da *hydrogels* di fibrina, collagene, silicone o *chitosan*. Il substrato, arricchito di cellule staminali può essere applicato anche sulla porzione centrale della cornea, in caso di lesioni a carico di tale sede, ma il materiale deve essere il più possibile trasparente per poter mantenere una adeguata funzione visiva[29].

Altre fonti di cellule staminali autologhe attualmente in fase di studio per il trattamento di lesioni corneali possono derivare da tessuti di origine epiteliale (mucosa orale, congiuntiva, epidermide, follicolo pilifero, cheratociti indotti a cellule staminali) e non epiteliale (cellule mesenchimali, pulpa dentale, cordone ombelicale, cellule staminali embrionali, fibroblasti indotti)[30]. Di queste solo le cellule prelevate dalla mucosa orale sono state utilizzate in fase clinica, con risultati molto promettenti, tuttavia la loro efficacia a lungo termine deve essere ancora accertata[31].

In teoria, potrebbe rivelarsi accattivante l'uso di cellule staminali mesenchimali autologhe, facilmente reperibili dal tessuto midollare dell'individuo, applicate sulla cornea mediante lenti a contatto morbide o membrana amniotica come supporto (previa espansione in vitro) o per via iniettiva a livello di cornea, *limbus* e camera anteriore. L'efficacia di questa metodica nel ridurre le opacità corneali resta ancora da appurarsi[32].

Un'altra tecnica volta a ripristinare la funzione compromessa del *limbus* si avvale di polimeri di *hydrogels* (ad es. silicone) organizzati in modo da costruire un *limbus artificiale*, biocompatibile, che contenga al suo interno delle nicchie microscopiche, di conformazione simile a quelle presenti nel *limbus* naturale e che fungano da substrato per lo sviluppo, la proliferazione e la migrazione di cellule staminali inserite al loro interno (Figura 4). Diversi prodotti sono in fase di sperimentazione su modelli animali con risultati in alcuni casi decisamente incoraggianti[33,34].

Di recente si è resa molto popolare la possibilità di modificare la storia naturale di numerose patologie agendo direttamente a livello del genoma umano. Questa linea di pensiero si concretizza con la *terapia genica*, che in ambito di patologia corneale ha il suo principale obiettivo nell'inibire infiammazione e angiogenesi (che avvengono in occasione di numerosi eventi lesivi) o di fornire un trattamento in forme di distrofia corneale, attualmente prive di terapie efficaci. Ad esempio, gli *small interfering RNA* (siRNA, catene ribonucleotidiche in grado di legarsi ad una specifica porzione genomica

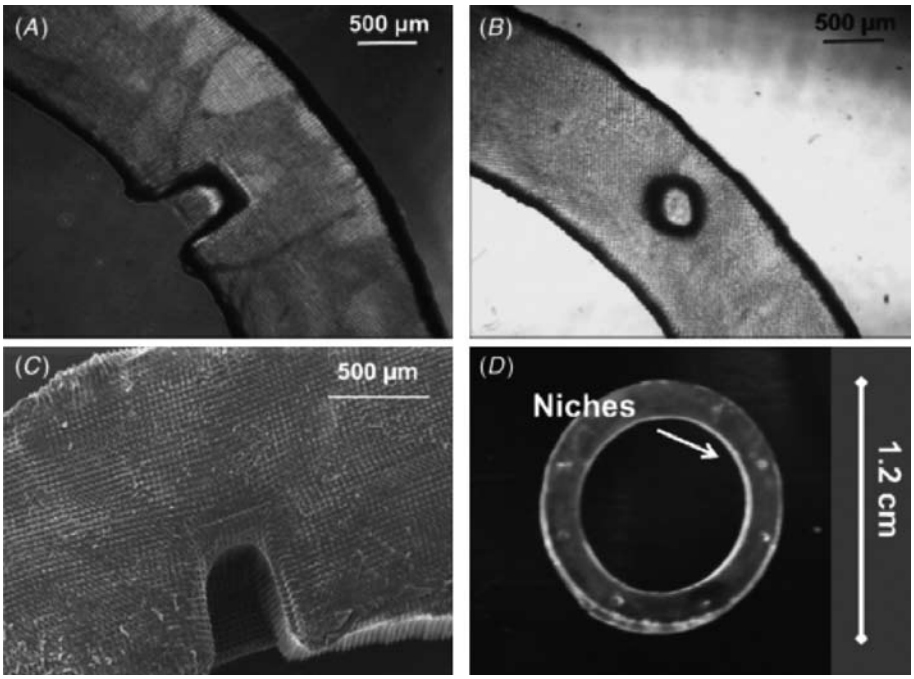


Figura 4. Particolare di limbus artificiale in hydrogel di polietilene glicol-diacrilato, in cui sono evidenziate le nicchie (Niches) in cui avviene la maturazione e la migrazione di cellule staminali.
Fonte: Figure 1. Ortega I et al. (2013) Optical micrographs of PEGDA outer ring. In: Biofabrication 5, p.5.

inibendone l'espressione proteica) trovano la loro potenziale applicazione in patologie derivate da mutazioni dominanti con meccanismo di *gain of function*, come ad esempio la *distrofia epiteliale di Meesmann*[35] o le distrofie indotte da mutazioni favorenti una eccessiva espressione di TGF-β. In alternativa, gli siRNA possono essere utilizzati al fine di ridurre l'angiogenesi bloccando l'espressione di proteine favorenti la neovascolarizzazione (ad es. VEGF[36]). Nuove informazioni genetiche possono essere transfettate all'interno di cellule corneali patologiche mediante iontoforesi, elettroporazione[37] o attraverso l'utilizzo di *carriers* costituiti da *liposomi* o *dendrimeri* (i quali possono essere somministrati in colliri che in modelli animali non hanno evidenziato effetti avversi significativi)[38]. Altri vettori utilizzabili al fine di integrare sequenze geniche all'interno delle cellule bersaglio sono i cosiddetti *carrier virali* (lentivirus o adenovirus) che permetterebbero l'espressione di proteine transgeniche con l'intento di ridurre la risposta infiammatoria, la

neovascolarizzazione corneale o il rigetto di *graft* corneali[39,40]. I limiti della terapia genica sono dovuti principalmente all'ancora non completa conoscenza della relazione tra differenti geni e processi fisiopatologici corneali, al profilo di sicurezza non ancora delineato e agli alti costi di produzione.

Come ultima risorsa in pazienti affetti da gravissime patologie corneali, non candidabili alla cheratoplastica, ci si può avvalere dell'utilizzo di protesi corneali. I modelli attuali di cornea artificiale sono inficiati dal tipo di materiale non particolarmente biocompatibile (associati ad alto rischio di infezioni) e ai costi elevati. Di recente sono state proposte protesi in materiali biocompatibili (*hydrogels* di fibrina, collagene e polivinilalcol) che si sono rivelati validi in vitro e in modelli animali, ma la cui efficacia clinica deve essere ancora testata[41].

Angolo iridocorneale

Nella fisiologia dell'umore acqueo, il drenaggio avviene prevalentemente attraverso strutture presenti a livello dell'angolo irido-corneale, come il *trabecolato*, il *canale di Schlemm* e le vene drenanti. In patologie come il glaucoma primario ad angolo aperto si verificano numerose alterazioni a carico di questo distretto, che portano ad una diminuzione progressiva della eliminazione dell'umore acqueo, con conseguente aumento della pressione intraoculare e rischio di danni al nervo ottico. A livello istologico avvengono numerose modificazioni trabecolari in corso di glaucoma cronico ad angolo aperto. In particolare sono state evidenziate[42]:

- La perdita di cellule trabecolari e sostituzione di esse con fibre nervose (aumento dell'innervazione delle cellule trabecolari residue)
- La presenza predominante di cellule bipolari senza ramificazioni (cellule di Langherans oppure macrofagi)
- Accumulo di materiale extracellulare
- Aumento di spessore e riduzione della lunghezza delle lamelle trabecolari (tali modificazioni appaiono tanto più frequenti quanto è maggiore la durata della terapia farmacologica oculare, in particolare a base di beta-bloccanti)
- Riduzione dello spazio intertrabecolare
- Perdita del parallelismo e dell'organizzazione delle lamelle trabecolari

In accordo con tali considerazioni, sarebbero quindi utili terapie cellulari sostitutive, volte a ripristinare la funzione dell'apparato trabecolare, ristabilendo così il fisiologico deflusso dell'umore acqueo in alternativa

a terapie ipotensive prolungate (caratterizzate da una non sempre costante *compliance* del paziente) e a trattamenti chirurgici costosi. L'applicazione di cellule staminali mesenchimali autologhe a carico di questa struttura può quindi portare al ripristino della popolazione cellulare trabecolare.

Di recente sono state individuate *cellule staminali multipotenti trabecolari* a livello dell'*anello di Schwalbe*, con molteplici potenzialità rigenerative[43]. Dato che attualmente il loro isolamento risulta difficoltoso, sono in fase di reperimento *marker* specifici che possano facilitarne l'estrazione con tecniche chirurgiche o mediante l'utilizzo di tecnologie laser.

Iride e processi ciliari

In alternativa a tecniche ricostruttive chirurgiche, cellule mesenchimali autologhe possono essere trapiantate in casi di difetti importanti o atrofia iridea. Inoltre a livello dell'epitelio pigmentato irideo sono state individuate cellule staminali che sono in grado di attecchire con successo a livello dell'epitelio pigmentato retinico, trovando possibili applicazioni in caso di distrofie o patologie coinvolgenti questa struttura retinica[44].

Cristallino

Al giorno d'oggi l'unico trattamento efficace per la cataratta è rappresentato dalla sostituzione chirurgica del cristallino, non più trasparente, con una lenta intraoculare. La terapia cellulare sostitutiva con cellule staminali potrebbe aprire in futuro nuovi orizzonti di trattamento di questa patologie. È stato evidenziato che cellule staminali mesenchimali autologhe, somministrate in iniezioni intravitreali, sono in grado di migrare e localizzarsi a livello della superficie del cristallino (figura 5)[45]. I dati in letteratura inerenti a questa procedura sono ancora estremamente limitati per poter definire un adeguato rapporto rischi/benefici in confronto anche alla assodata procedura chirurgica.

Interfaccia vitreo-retinica

Con il progredire dell'età, il gel vitreale degenera e collassa con un processo chiamato *sineresi vitreale*. Al culmine di questo processo, in condizioni fisiologiche, la corticale del corpo vitreo si distacca dalla retina adiacente (*distacco posteriore di vitreo*). Tuttavia possono persistere aderenze patologiche in siti di forte adesione (solitamente a livello della base del vitreo, della macula e della papilla ottica) che possono risultare sintomatiche in caso

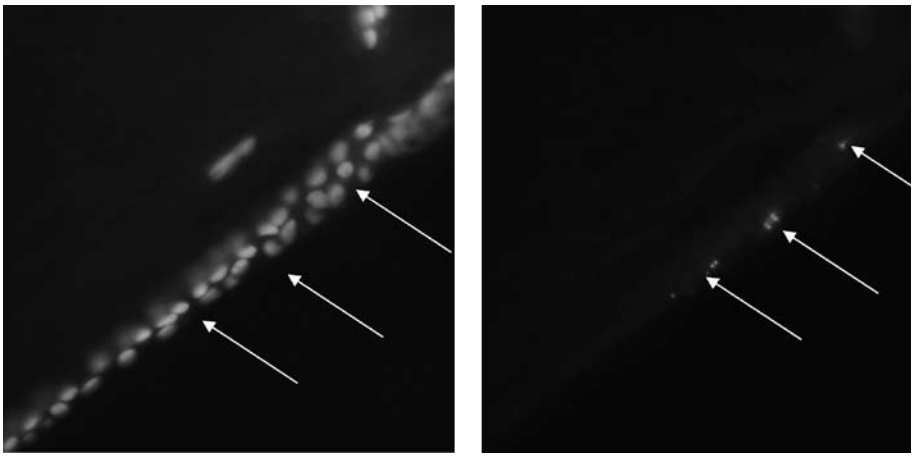


Figura 5. Cellule staminali mesenchimali intravitreali sono in grado di migrare sulla superficie posteriore del cristallino. Sezione colorata con bisbenzimide e fotografata con filtro specifico per bisbenzimide (sinistra) e per dil (destra).

di trazione della retina (solitamente con la comparsa di anomali percezioni luminose detti *fosfeni*) e che in associazioni con degenerazioni o rotture retiniche possono predisporre al distacco di retina.

Tra le varie possibilità di trattamento chirurgico delle patologie associate a trazioni vitreoretiniche, la *vitrectomia 25 gauge* permette un approccio mininvasivo, in contrapposizione con la vitrectomia classica. Inoltre questa tecnica può essere sfruttata per il trasferimento di differenti tipi di cellule staminali a livello sotto/intraretinico. Questa metodica consiste nella sostituzione del corpo vitreo con sostituti tamponanti alternativi, di nature differenti, al fine di garantire la fisiologica funzione di sostegno della retina. Il mezzo tamponante ideale dovrebbe possedere la capacità di mimare le proprietà del vitreo (morfologiche, ottiche e funzionali), essere facilmente manipolabile durante la chirurgia, avere adeguata capacità di supporto della retina ed essere il più possibile trasparente, permanente e biocompatibile. Tuttavia gli attuali sostituti vitreali non sono sempre in grado di rispettare tutti questi requisiti, in particolar modo se si considera la biocompatibilità e la persistenza. Ad oggi i sostituti vitreali con migliore stabilità e funzioni di supporto sono rappresentati dai *perfluorocarbonati liquidi* (PFCL) e dall'olio di silicone pesante, tuttavia il loro utilizzo rimane fortemente limitato dai loro effetti tossici (emulsificazione in camera anteriore, con rischio di glaucoma acuto, cataratta, cheratopatie e tossicità retinica), con conseguente necessità di rimozione successiva tramite reintervento chirurgico[46].

Di recente sono in fase di valutazione sostituti vitreali innovativi, che possano superare i limiti dei mezzi tamponanti odierni. In particolare polimeri di *hydrogels* in collagene, acido ialuronico, polivinilalcol o poliacrlilamide hanno dimostrato buone proprietà ottiche similari a quelle del corpo vitreo[47]. Inoltre i cosiddetti *"smart hydrogels"*, come ad esempio quelli in polivinilalcol, sono in grado di autoassemblarsi, una volta conclusa la procedura di impianto, in risposta a determinate condizioni biologiche come stimoli luminosi, dimostrando un buon profilo di biocompatibilità e permanenza in modelli animali[48]. Tuttavia non vi sono ancora dati sufficienti per determinare la tossicità a lungo termine di questi materiali. Una accattivante alternativa può essere rappresentata dai *sostituti vitreali pieghevoli*, caratterizzati da una capsula pieghevole in silicone che può essere inserita in camera posteriore dopo asportazione del vitreo e successivamente riempita con soluzione fisiologica bilanciata o altri mezzi tamponanti e *hydrogel*s attraverso una valvola esterna (Figura 6). I sostituti vitreali pieghevoli hanno il vantaggio di garantire l'isolamento del tamponante contenuto al loro interno dalla

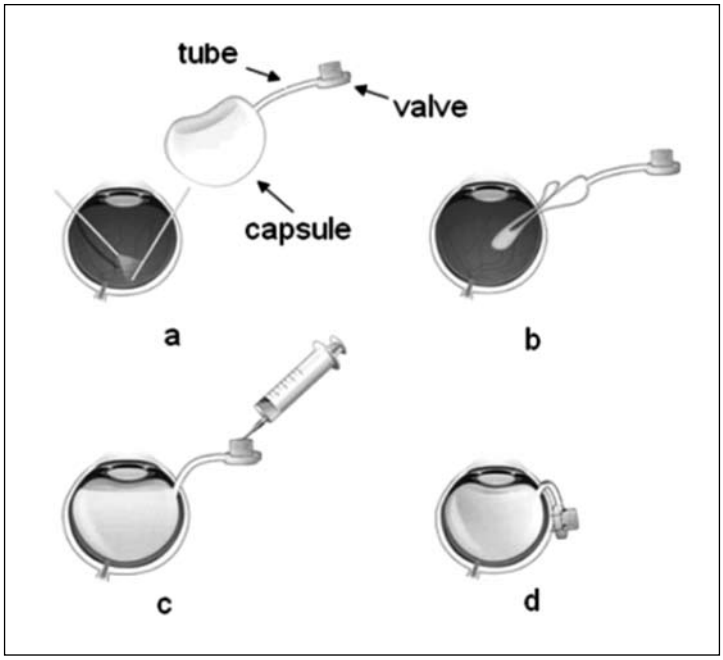


Figura 6. Esempio di utilizzo di sostituti vitreali pieghevoli.
Fonte: Figure 2A. Chen J (2011) Illustration of FCVB implantation. In: Journal of Biomedical Materials. Research B: Applied Biomaterials 97B (2), p. 398.

neuroretina circostante, riducendone la tossicità, con promettenti risultati, anche in termini di qualità ottiche, in modelli animali[49].

In alternativa alla risoluzione chirurgica delle patologie associate alle trazioni vitreoretiniche, come i fori maculari, stanno prendendo piede innovative terapie farmacologiche. Infatti l'*ocriplasmina* (una forma di plasmina umana ottenuta dalla *Pichia pastoris* con tecniche di DNA ricombinante) non solo si è rivelata utile nella risoluzione di adesioni vitreo retiniche, ma ha dimostrato di essere altamente efficace nel trattamento dei fori maculari dopo un mese da una singola dose intravitrale (58.3% dei fori in stadio I e 36.8% di quelli in stadio II), e il suo uso è stato attualmente approvato per il trattamento di fori maculari di diametro inferiore ai 400 μm[50].

Retina

Nella maggior parte dei casi, le affezioni retiniche, (quali la *degenerazione maculare legata all'età*, la retinopatia diabetica e le numerose distrofie retiniche, tra cui la *retinopatia pigmentosa* e la *malattia di Stargardt*) sono patologie di carattere degenerativo che tradizionalmente sono considerate inguaribili, oltre a possedere una prognosi grave[51,52]. Le attuali possibilità di trattamento sono mirate unicamente a prevenire la perdita degli elementi cellulari risparmiati dal processo patologico. La ricerca biotecnologica attuale si focalizza sul promuovere un approccio rigenerativo che possa permettere un recupero della funzione visiva perduta. Ad esempio l'innesto di cellule staminali a livello retinico può quindi risultare utile in forme atrofiche di maculopatia senile (per la quale non esiste tutt'oggi un trattamento efficace), ma anche per forme essudative (previa asportazione chirurgica delle membrane neovascolari e retinotomia)[53]. Diversi tipi cellulari sono stati valutati in modelli animali per un possibile impianto nella retina.

Cellule embrionali umane hanno una elevata capacità proliferativa e sono in grado di differenziarsi in numerosissimi tipi cellulari, tra cui fotorecettori, cellule ganglionari e cellule dell'epitalio retinico[54]. Anche se hanno dimostrato la capacità di integrarsi con successo nella retina bersaglio, migliorando la funzione visiva in modelli murini, le cellule embrionali sono caratterizzate da un alto rischio di trasformazione tumorale, con conseguenti limitazioni di carattere etico[55].

Differenti cellule somatiche mature (ad es. i fibroblasti), possono essere indotte a "regredire" allo stato di cellula staminale, tramite trasduzione retrovirale di fattori di trascrizione[56]. Le *cellule staminali autologhe indotte* presentano il vantaggio di offrire, oltre ad un regime di trattamento che

non richiede l'immunosoppressione per prevenire il rigetto del trapianto, la possibilità di espandere in vitro uno specifico tipo cellulare, una riserva virtualmente infinita di cellule staminali, e l'assenza di problemi etici[57]. Inoltre sono pluripotenti e possono differenziarsi principalmente in cellule dell'epitelio pigmentato retinico e, in misura minore, in fotorecettori e cellule ganglionari[58]. Pur avendo dimostrato una buona capacità di integrazione a livello retinico, le tecniche di produzione non sono ancora totalmente sicure dato che, in caso di espressione incontrollata di oncogeni, non sono esenti dal rischio di trasformazione neoplastica[59].

Sono state individuate in diversi distretti del corpo umano (ad es. midollo osseo, ma anche retina ed altre strutture oculari) cellule staminali residenti "in loco". Ad esempio *cellule staminali retiniche* sono presenti a livello retinico durante lo sviluppo embrionale, ma anche nell'individuo adulto[60]. Questa tipologia di cellule staminali ha dimostrato una buona sopravvivenza a 2-4 settimane dopo l'innesto e la capacità di migrare ed integrarsi in diversi strati retinici come quello delle cellule ganglionari (in particolar modo in retine colpite da insulti ischemici)[61]. Tuttavia esse non sono finora in grado di differenziarsi in fotorecettori in vivo e la loro disponibilità è altamente limitata[62].

Invece, *cellule staminali mesenchimali autologhe* (Figura 7) hanno dimostrato di possedere effetti riparativi e neuroprotettivi (grazie alla

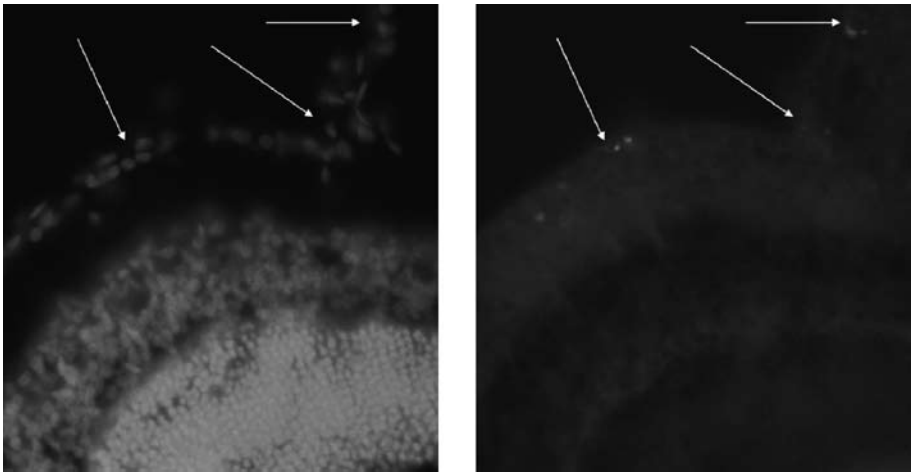


Figura 7. Cellule staminali mesenchimali autologhe sono in grado di migrare e integrarsi a livello della retina. Sezione colorata con bisbenzimide e fotografata con filtro specifico per bisbenzimide (sinistra) e per dil (destra).

secrezione di svariati fattori di crescita neuronale)[63] oltre alla capacità di integrarsi a livello dell'epitelio pigmentato retinico e delle cellule ganglionari già ad 1 settimana dopo l'innesto, anche in retine non ischemiche. Inoltre questo tipo di cellule staminali è in grado di differenziarsi in diverse linee, tra cui quelle fotorecettoriali e hanno il vantaggio di essere maggiormente reperibili e con un basso viraggio oncogenico[64].

Cellule staminali possono poi essere integrate con *nanomateriali biocompatibili* in forma di dispositivi intravitreali con l'intento di facilitare la differenziazione neuronale, fungendo da matrice extracellulare artificiale, o di favorire il rilascio prolungato di fattori di crescita isolando le cellule impiantate dai segnali apoptotici del microambiente circostante[65].

Coroide

Innovazioni per il trattamento di patologie a carico della coroide sono rappresentate principalmente dalla somministrazione a livello della *lamina sovracoroideale* di farmaci anti-VEGF (in caso di neovascolarizzazione "occulta") e di agenti immunosoppressivi (per il trattamento di corioretiniti[66,67].

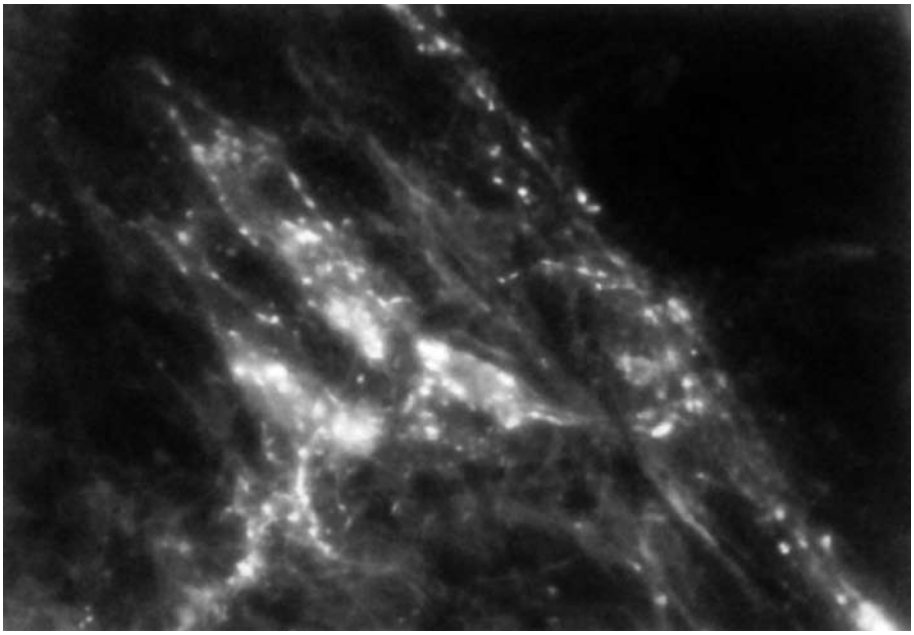


Figura 8. Fibre adrenergiche intervasali a livello della lamina sovracoroideale.

Cellule staminali possono essere utilizzate a livello coroideale per ripristinare elementi cellulari perduti, compresi quelli coinvolti nel drenaggio posteriore dell'umore acqueo. Infatti, anche se la maggior parte dei fluidi intraoculari viene eliminata attraverso il trabecolato dell'angolo irido-corneale, circa il 20-30% di essi segue un percorso alternativo attraverso la *lamina sovracoroideale* per poi essere riassorbiti attraverso il circolo capillare coroideo. Si pensa che il deflusso dell'umore acqueo in questa sede sia influenzato dalla presenza di *fibre nervose adrenergiche intervasali* (Figura 8) e che, di conseguenza, un loro deficit possa portare ad un deflusso non ottimale, contibuendo all'elevazione della pressione intraoculare[68]. L'applicazione di biotecnologie a livello coroideale necessita di valutazioni con ulteriori studi, in quanto l'attuale esperienza risulta ancora estremamente limitata.

Nervo ottico

Il glaucoma cronico è la seconda casa di cecità a livello mondiale, caratterizzata da una neuropatia ottica accompagnata da difetti strutturali e da deficit funzionali (danni alla papilla ottica e perdita del campo visivo)[69]. È comunemente assodato che la morte di un numero significativo di cellule ganglionari retiniche e la perdita dei loro assoni nel nervo ottico contribuisca alla patogenesi del danno glaucomatoso. La terapia tradizionale prevede l'abbassamento della pressione intraoculare al fine di prevenire o ritardare la perdita visiva[70], purtroppo tale strategia non è sempre efficace, oltre a non favorire la *compliance* del paziente, costretto ad autosomministrarsi colliri ripetutamente e per lunghissimo tempo. Inoltre la terapia farmacologica è in alcuni casi associata ad effetti collaterali locali e/o sistemici[71]. *Agenti neuroprotettivi* offrono la possibilità di una terapia alternativa in caso di inefficacia dei farmaci ipotensivi o in presenza di altre patologie degenerative del nervo ottico.

Attualmente diverse sostanze neuroprotettive sono in fase di valutazione preclinica, tra cui *antiossidanti* come l'α-luminolo, il resveratrolo, l'acido α-lipoico e gli estratti di ginko-biloba. I farmaci neuroprotettori maggiormente studiati sono la *memantina* (antagonista dei recettori glutamatergici NMDA) e la *brimonidina* (un agonista α2-adrenergico). In particolare, quest'ultima sembra essere utile nel ridurre la progressione dei danni campimetrici, favorendo non solo la neuroprotezione (inibendo lo stress ossidativo indotto dal glutammato), ma anche la secrezione di fattori di crescita neuronali (tra cui il *brain-derived neuronal factor*, BDNF e il *ciliar neurotrophic factor*

CNTF). La reale efficacia della brimonidina deve essere ancora definita mediante ulteriori studi clinici[72,73,74].

Agenti neuroprotettivi emergenti sono rappresentati dalla *terapia genica* con siRNA (con meccanismo inibitorio della cascata delle caspasi)[75], gli *inibitori della NO sintasi* e i *polipeptidi con funzione immunomodulatoria*[76]. Tali agenti sono volti alla riduzione dell'apoptosi cellulare ganglionare e del danno infiammatorio concomitante all'aumento della pressione intraoculare. Ulteriori studi sono necessari per valutarne rischi e benefici.

Diversi fattori di crescita neuronale sono stati valutati in modelli animali a scopo neuroprotettivo, tra cui il CNTF, il BNDF, il *neuronal growth factor* (NGF) e il *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF). In particolare, la somministrazione intravitreale di 5 µg di GDNF e quella di 2 µg di CNTF hanno portato alla riduzione della morte delle cellule ganglionari retiniche rispettivamente dell'8% e del 22% in modelli sperimentali di glaucoma[77, 78,79]. In uno studio clinico è stata valutata la somministrazione topica di NGF in forma di collirio, che ha dimostrato aumento di densità delle cellule neuronali del 37%[80]. Purtroppo il campione di studio era limitato e i risultati non si sono rivelati statisticamente significativi.

La limitazione all'utilizzo dei fattori di crescita neuronali è dovuta principalmente ai loro effetti limitati nel tempo. Una possibile soluzione per ridurre la necessità di somministrazioni ripetute è caratterizzata dall'associazione dei fattori di crescita con *dispositivi intravitreali a lento rilascio*[81] o l'utilizzo di *terapia genica con vettori virali*[82] che possano promuovere l'espressione dei fattori di crescita a livello del nervo ottico.

Cellule staminali mesenchimali autologhe possono essere trapiantate a scopo neurorigenerativo[83,84] (tramite la sostituzione degli elementi cellulari retinici e del nervo ottico perduti e la produzione di fattori di crescita neuronali) ma anche neuroprotettivo (salvataggio degli elementi cellulari residui mediante secrezione di fattori di crescita)[85]. È auspicabile quindi l'allargamento della ricerca ad altri modelli sperimentali per la cura di altre patologie a carico di questa struttura oculare. L'applicazione di cellule staminali mesenchimali autologhe potrebbe rivelarsi (almeno in linea teorica) una valida alternativa anche alla terapia tradizionale per il glaucoma, specie se si considera le possibilità future di integrazione delle stesse con supporti nanotecnologici (con lo scopo di guidare la differenziazione cellulare o prolungare il rilascio di fattori di crescita) e con tecniche di ingegneria genetica che possano potenziare la secrezione di fattori di crescita neuronali.

Conclusioni

L'avvento di nuove promettenti biotecnologie rivoluzionerà il nostro approccio alle attuali sfide terapeutiche e ci permetterà di affrontare problemi attualmente irrisolvibili. Lo sviluppo delle biotecnologie rappresenta un ambito con prospettive floride, tuttavia, nella maggior parte dei casi, esso permane ancora in uno stadio decisamente precoce. Diventa quindi necessario effettuare il prima possibile un passaggio dall'utilizzo delle diverse biotecnologie in modelli animali alla fase clinica di sperimentazione sull'uomo.

In particolar modo, gli aspetti da considerare principalmente sono quelli inerenti al profilo di sicurezza e biocompatibilità, oltre che all'approfondimento delle conoscenze dei diversi tipi cellulari staminali e della loro capacità di differenziazione, migrazione e integrazione. Gli sforzi della ricerca dovrebbero focalizzarsi anche sull'eventualità di riattivazione delle cellule staminali progenitrici intraoculari (come quelle presenti a livello retinico, del corpo ciliare, del trabecolato, dell'epitelio ciliare e dell'epitelio pigmentato retinico) mediante l'utilizzo di fattori di crescita o di cellule staminali autologhe prelevate da altre sedi corporee, come quelle di origine mesenchimale.

Chiariti questi aspetti sarebbe auspicabile promuovere un *approccio oculistico translazionale rigenerativo* che permetta una gestione multidisciplinare alle patologie oculari a carattere cronico-degenerativo e la realizzazione di un dipartimento di riabilitazione visiva con possibilità di interazione tra lo specialista oftalmologo, il chirurgo, biologi e biotecnici, associato ad un laboratorio con le funzioni di vera e propria fabbrica di tessuti e cellule oculari.

Sarà quindi possibile la creazione di protocolli terapeutici per la gestione complessa delle patologie oculari. Il paziente si sottoporrà al prelievo di cellule staminali autologhe, che subiranno una espansione in coltura (associata eventualmente a potenziamenti mediante tecniche di ingegneria genetica), con successivo innesto mediante tecniche chirurgiche mininvasive (ad es. impianto sotto/intraretinico di cellule staminali mesenchimali in corso di vitrectomia 25/27 G per il trattamento della DMLE) e follow-up mediante esami strumentali come la microperimetria, l'oftalmoscopio a scansione laser, la tomografia a coerenza ottica, esami elettrofisiologici (potenziali evocati visivi, la elettroretinografia) oppure mediante tecniche di risonanza magnetica funzionale delle vie ottiche e della corteccia visiva.

BIBLIOGRAFIA

1. United Nations. *Convention on biological diversity.* Rio de Janeiro, 5 June 1992; 3.
2. Kontio RK, Laine P, Salo A, Paukku P, Lindqvist C, Suuronen R. *Reconstruction of internal orbital wall fracture and iliac crest free bone graft: clinical, computed tomography, and magnetic resonance imaging follow-up study.* Plast Reconstr Surg. 2006; 118: 1365.
3. Goiato MC, Demathe A, Suzuki T, Dos Santos DM, Dekon SF. *Management of orbital reconstruction.* J Craniofac Surg. 2010; 21: 1834-1836.
4. Bratton EM, Durairaj VD. *Orbital implants for fracture repair.* Curr Opin Ophthalmol. 2011; 22: 400-406.
5 D'Angelo M, Sivak-Callcott J. *Innovative Techniques in Orbital Reconstruction.* Int Ophthalmol Clin. 2013; 53 (3): 117-141.
6. Zhou J, Lin H, Fang T, Li X, Dai W, Uemura T, Dong J. *The repair of large segmental bone defects in the rabbit with vascularized tissue engineered bone.* Biomaterials. 2010; 31: 1171-1179.
7. Betz M, Caccamese JF, Coletti DP, Sauk JJ, Fisher JP. *Challenges associated with regeneration of orbital floor bone.* Tissue Eng Part B Rev. 2010; 16: 541-550.
8. Çetinkaya A, Devoto MH. *Ocular fat grafting: indications and techniques.* Curr Opin Ophthalmol. 2013; 24: 494–499.
9. Chang L, Wang J, Zheng D, Zhang B, Fan Q, Zhu C, Yu L. *Improvement of the survival of autologous free-fat transplants in rats using vascular endothelial growth factor transfected bone mesenchymal stem cells.* Ann Plast Surg. 2014; 72: 355-362.
10. Lequeux C, Oni G, Wong C, Damour O, Rohrich R, Mojallal A, Brown SA. *Subcutaneous fat tissue engineering using autologous adipose-derived stem cells seeded onto a collagen scaffold.* Plast Reconstr Surg. 2012; 130: 1208-1217.
11. McLoon LK, Wirtschafter J. *Activated satellite cells in extraocular muscles of normal adult monkeys and humans.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003; 44: 1927-1932.
12. Ugalde I, Christiansen SP, MCloon LK. *Botulinum toxin treatment of extraocular muscles in rabbits results in increased myofiber remodeling.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46: 4114-4120.
13. Winn BJ, Whitman M. *Stem Cells in Oculofacial Plastic Surgery.* In "Stem cell Biology and Regenerative Medicine in Ophthalmology", 2013: 31-41, Springer, New York.
14. Rigotti G, Marchi A, Galiè M, Baroni G, Benati D, Krampera M, Pasini A, Sbarbati A. *Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells.* Plast Reconstr Surg. 2007; 119: 1409-1422 (discussion 1423-1424).
15. Silva N, Saramento B, Pintado M. *The importance of antimicrobial peptides and their potential for therapeutic use in ophthalmology.* Int J Antimicrob Agents. 2013; 41: 5-10.
16. Nye M, Rudner S, Bielory L. *Emerging therapies in allergic conjunctivitis and dry eye syndrome.* Expert Opin Pharmacother. 2013; 14: 1449-1465.
17. Colligris B, Awad Alkozi H, Pintor J. *Recent developments on dry eye disease treatment compounds.* Saudi J Ophthalmol. 2014; 28: 19-30.

18. Lam DS, Wong AK, Fan DS, Chew S, Kwok PS, Tso MO. *Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision: a 30-month follow-up study.* Ophthalmology. 1998; 105: 901-904; discussion 4–5.

19. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SC. *Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision.* Ophthalmology. 1997; 104: 974-985.

20. Tonthat CV, Di Girolamo N. *Nestin expression in pterygia: potential role in angiogenesis.* Br J Ophthalmol. 2014; 98: 801-807.

21. Tseng SCG. *Concept and application of limbal stem cells.* Eye. 1989; 3: 141-157.

22. Al Fayez MF. *Limbal-Conjunctival vs Conjunctival Autograft Transplant for Recurrent Pterygia. A Prospective Randomized Controlled Trial.* JAMA Ophthalmol. 2013; 131: 11-16.

23. Williams KA, Lowe M, Bartlett C, Kelly TL, Coster DJ. *Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry.* Transplantation. 2008; 86: 1720-1724.

24. Baradaran-Rafii A, Eslani M, Djalillian AR. *Complications of keratolimbal allograft surgery.* Cornea. 2013; 32: 561-566.

25. Petsoglou C, Balaggan KS, Dart JK, Bunce C, Xing W, Ali RR, Tuft SJ. *Subconjunctival bevacizumab induces regression of corneal neovascularisation: a pilot randomised placebo-controlled double-masked trial.* Br J Ophthalmol. 2013; 97: 28-32.

26. Ferrari G, Bignami F, Giacomini C, Franchini S, Rama P. *Safety and efficacy of topical infliximab in a mouse model of ocular surface scarring.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 5: 1680-1688.

27. Saika S. *Yin and yang in cytokine regulation of corneal wound healing: roles of TNF-alpha.* Cornea. 2007; 26 (9): S70-S74.

28. Panda A, Jain M, Vanathi M, Velpandian T, Khokhar S, Dada T. *Topical Autologous Platelet-Rich Plasma Eyedrops for Acute Corneal Chemical Injury.* Cornea. 2012; 31: 989-993.

29. Wright B, Mi S, Connon CJ. *Towards the use of hydrogels in the treatment of limbal stem cell deficiency.* Drug Discov Today. 2013; 18: 79-86.

30 Elisseeff J, Madrid MG, Lu Q, Chae JJ, Guo Q. *Future Perspectives for Regenerative Medicine in Ophthalmology.* Middle East Afr J Ophthalmol. 2013; 20: 38-45.

31. Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S. *Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders.* Br J Ophthalmol. 2011; 95: 942-946.

32. O'Callaghan AR, Daniels JT. *Concise review: Limbal epithelial stem cell therapy: Controversies and challenges.* Stem Cells. 2011; 29: 1923-1932.

33. Low SP, Voelcker NH, Canham LT, Williams KA. *The biocompatibility of porous silicon in tissues of the eye.* Biomaterials. 2009; 30: 2873-2880.

34. Menzel-Severing J, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U. *Stem cell-based therapy for corneal epithelial reconstruction: present and future.* Can J Ophthalmol. 2013; 48: 13-21.

35. Allen EH, Atkinson SD, Liao H, Moore JE, Leslie Pedrioli DM, Smith FJ, Mclean WH, Moore CB. *Allele-specific siRNA silencing for the common keratin 12 founder mutation in Meesmann epithelial corneal dystrophy.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 494-502.

36. Zuo L, Fan Y, Wang F, Gu Q, Xu X. *A siRNA targeting vascular endothelial growth factor-A inhibiting experimental corneal neovascularization.* Curr Eye Res. 2010; 35: 375-384.

37. Hao J, Li SK, Liu CY, Kao WW. *Electrically assisted delivery of macromolecules into the corneal epithelium.* Exp Eye Res. 2009; 89: 934-941.

38. Zagon IS, Sassani JW, Verderame MF, Mclaughlin PJ. *Particle-mediated gene transfer of opioid growth factor receptor cDNA regulates cell proliferation of the corneal epithelium.* Cornea. 2005; 24: 614-619.

39. Lai CM, Spilsbury K, Brankov M, Zaknich T, Rakoczy PE. *Inhibition of corneal neovascularization by recombinant adenovirus mediated antisense VEGF RNA.* Exp Eye Res. 2002; 75: 625-634.

40. Parker DG, Brereton HM, Klebe S, Coster DJ, Williams KA. *A steroid-inducible promoter for the cornea.* Br J Ophthalmol. 2009; 93: 1255-1259.

41. Bentley E, Murphy CJ, Li F, Carlsson DJ, Griffith M. *Biosynthetic corneal substitute implantation in dogs.* Cornea. 2010; 29: 910-916.

42. Nuzzi R, Finazzo C. *Morphological and immunohistochimical study of the corneoscleral trabecular meshwork in primary open angle glaucoma.* New Trends in Ophthalm. 1996; 11:2.

43. Yu WY, Sheridan C, Grierson I, Mason S, Kearns V, Lo AC, Wong D. *Progenitors for the corneal endothelium and trabecular meshwork: a potential source for personalized stem cell therapy in corneal endothelial diseases and glaucoma.* J Biomed Biotechnol. 2011; 2011: 412743.

44. Tropepe V, Coles BL, Chiasson BJ, Horsford DJ, Elia AJ, McInnes RR, van der Kooy D. *Retinal stem cells in the adult mammalian eye.* Science. 2000; 287: 2032-2036.

45. Tsonis PA, Del Rio-Tsonis K. *Lens and retina regeneration: transdifferentiation, stem cells and clinical applications.* Exp Eye Res. 2004; 78: 161-172.

46. Schwartz SG, Flynn Jr HW, Mieler WF. *Update on retinal detachment surgery.* Curr Opin Ophthalmol. 2013; 24: 255-261.

47. Lamponi S, Leone G, Consumi M, Greco G, Magnani A. *In Vitro Biocompatibility of New PVA-Based Hydrogels as Vitreous Body Substitutes.* J Biomater Sci Polym Ed. 2012; 23: 555-575.

48. Kushwaha SKS, Saxena P, Rai AK. *Stimuli sensitive hydrogels for ophthalmic drug delivery: A review.* Int J Pharm Investig. 2012; 2: 54-60.

49. Chen J, Gao Q, Liu Y, Ge J, Cao X, Luo Y, Huang D, Zhou G, Lin S, Lin J, To CH, Siu AW. *Clinical device-related article evaluation of morphology and functions of a foldable capsular vitreous body in the rabbit eye.* J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2011; 97: 396-404.

50. Stalmans P1, Duker JS, Kaiser PK, Heier JS, Dugel PU, Gandorfer A, Sebag J, Haller JA. *Oct-based interpretation of the vitreomacular interface and indications for pharmacologic vitreolysis.* Retina. 2013; 33: 2003-2011.

51. Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. *Global data on blindness.* Bull World Health Organ. 1995; 73: 115-121.

52. Huang Y, Enzmann V, Ildstad S. *Stem cell-based therapeutic applications in retinal degenerative diseases.* Stem Cell Rev. 2011; 7: 434-445.

53. Bull NB, Martin RK. Concise Review: *Toward Stem Cell-Based Therapies for retinal neurodegenerative Diseases.* Stem Cells. 2011; 29: 1170-1175.

54. Lamba DA, Gust J, Reh TA. *Transplantation of human embryonic stem cell-derived photoreceptors restores some visual function in Crx-deficient mice.* Stem Cells. 2009; 4: 73-79.

55. Cowan CA, Klimanskaya I, McMahon J, Atienza J, Witmyer J, Zucker JP, Wang S, Morton CC, McMahon AP, Powers D, Melton DA. *Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts.* N Engl J Med. 2004; 350 (13): 1353-1356.

56. Takahashi K, Yamanaka S. *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors.* Cell. 2006; 126: 663-676.

57. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. *Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells.* Science. 2007; 318: 1917-1920.

58. Meyer JS, Shearer RL, Capowski EE, Wright LS, Wallace KA, McMillan EL, Zhang SC, Gamm DM. *Modeling early retinal development with human embryonic and induced pluripotent stem cells.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106: 16698-16703.

59. Puzio-Kuter AM, Levine AJ. *Stem cell biology meets p53.* Nat Biotechnol. 2009; 27: 914-915.

60. Reh TA. *Neurobiology: right timing for retina repair.* Nature. 2006; 444: 156-157.

61. Qiu G, Seiler MJ, Mui C, Arai S, Aramant RB, de Juan E Jr, Sadda S. *Photoreceptor differentiation and integration of retinal progenitor cells transplanted into transgenic rats.* Exp Eye Res. 2005; 80: 515-525.

62. Klassen HJ, Ng TF, Kurimoto Y, Kirov I, Shatos M, Coffey P, Young MJ. *Multipotent retinal progenitors express developmental markers, differentiate into retinal neurons, and preserve light-mediated behavior.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 4167-4173.

63. Inoue Y, Iriyama A, Ueno S, Takahashi H, Kondo M, Tamaki Y, Araie M, Yanagi Y. *Subretinal transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells delays retinal degeneration in the RCS rat model of retinal degeneration.* Exp Eye Res. 2007; 85: 234-241.

64. Kicic A, Shen WY, Wilson AS, Constable IJ, Robertson T, Rakoczy PE. *Differentiation of marrow stromal cells into photoreceptors in the rat eye.* J Neurosci. 2003; 23: 7742-7749.

65. Zarbin MA, Montemagno C, Leary JF, Ritch R. *Nanomedicine in Ophthalmology: The New Frontier.* Am J Ophthalmol. 2010; 150: 144-162.

66. Kadam RS1, Williams J, Tyagi P, Edelhauser HF, Kompella UB. *Suprachoroidal delivery in a rabbit ex vivo eye model: influence of drug properties, regional differences in delivery, and comparison with intravitreal and intracameral routes.* Mol Vis. 2013; 19: 1198-1210.

67. Gilger BC1, Abarca EM, Salmon JH, Patel S. *Treatment of acute posterior uveitis in a porcine model by injection of triamcinolone acetonide into the suprachoroidal space using microneedles.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 2483-2492.

68. Nuzzi R, Guglielmone R, Grignolo FM. *Fluorescence histochemical demonstration of adrenergic terminations in the human choroid.* Eur J Ophthalmol. 1995; 5: 251-258.

69. Quigley H: *Number of people with glaucoma worldwide.* Br J Ophthalmol. 1996; 80: 389 -393.

70. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol. 2002; 120: 1268 -1279.

71. Whitson JT. *Glaucoma: a review of adjunctive therapy and new management strategies.* Expert Opin Pharmacother. 2007; 8: 3237-3249.

72. Sena DF, Lindsley K. *Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults.* Cochrane Database Syst Rev. 2013; 2: Art. No.: CD006539.

73. Lee D, Kim KY, Noh YH, Chai S, Lindsey JD, Ellisman MH, Weinreb RN, Ju WK. *Brimonidine Blocks Glutamate Excitotoxicity-Induced Oxidative Stress and Preserves Mitochondrial Transcription Factor A in Ischemic Retinal Injury.* PLoS ONE. 2012; 7: e47098.

74. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S; Low-Pressure Glaucoma Study Group. *A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-pressure Glaucoma Treatment Study.* Am J Ophthalmol. 2011; 152: 877-878.

75. Peral A, Loma P, Mediero A. *Effect of several siRNA in the treatment of ocular hypertension and glaucoma.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: e4808.

76. Fogagnolo P, Rossetti L. *Medical treatment of glaucoma: present and future.* Expert Opin Investig Drugs. 2011; 20: 947-959.

77. Ji JZ, Elyaman W, Yip HK, Lee VW, Yick LW, Hugon J, So K-F. *CNTF promotes survival of retinal ganglion cells after induction of ocular hypertension in rats: the possible involvement of STAT3 pathway.* Eur J Neurosci. 2004; 19: 265-272.

78. Pernet V, Di Polo A. *Synergistic action of brain-derived neurotrophic factor and lens injury promotes retinal ganglion cell survival, but leads to optic nerve dystrophy in vivo.* Brain. 2006; 129: 1014-1026.

79. Leaver SG, Cui Q, Plant GW, Verhaagen J, Harvey AR. *AAV-mediated expression of CNTF, but not BDNF or GAP-43, promotes long-term survival and regeneration of injured adult retinal ganglion cells.* Gene Ther. 2006; 18: 1328-1341.

80. Lambiase A, Aloe L, Centofanti M, Parisi V, Báo SN, Mantelli F, Colafrancesco V, Manni GL, Bucci MG, Bonini S, Levi-Montalcini R. *Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: implications for glaucoma.* Proc Natl Acad Sci. 2009; 106: 13469-13474.

81. Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, Birch DG, Halperin LS, Albini TA, Brown DM, Jaffe GJ, Tao W, Williams GA. *Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration.* Proc Natl Acad Sci. 2011; 108: 6241-5.

82. Van Adel BA, Arnold JM, Phipps J, Doering LC, Ball AK. *Ciliary neurotrophic factor protects retinal ganglion cells from axotomy-induced apoptosis via modulation of retinal glia in vivo.* J. Neurobiol. 2005; 63: 215-234.

83. Lebrun-julien F, Di Polo A. *Molecular and Cell-Based Approaches for Neuroprotection in Glaucoma.* Optom Vis Sci. 85: E417-E424.

84. Harvey AR, Hu Y, Leaver SG, Mellough CB, Park K, Verhaagen J, Plant GW, Cui Q. *Gene therapy and transplantation in CNS repair: The visual system.* Prog Retin Eye Res. 2006; 25: 449-489.

85. Johnson TV, Bull ND, Hunt DP, Marina N, Tomarev SI, Martin KR. *Neuroprotective effects of intravitreal mesenchymal stem cell transplantation in experimental glaucoma.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 2051-2059.

INCIDENTALOMA SURRENALICO: UNA MALATTIA DELLA TECNOLOGIA MODERNA

Massimo Terzolo, Anna Pia, Giuseppe Reimondo, Alberto Angeli

Medicina Interna 1 - Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche
Università degli Studi di Torino

Parole chiave: *Incidentaloma surrenalico*
Sindrome di Cushing subclinica
Carcinoma surrenalico

Key words: *Adrenal incidentaloma*
Subclinical Cushing's syndrome
Adrenal carcinoma

Riassunto

I tumori surrenalici sono neoplasie ad alta prevalenza e sono per lo più di riscontro occasionale; sono cioè scoperti con esami radiologici effettuati per una patologia non correlata, da cui la definizione di incidentalomi surrenalici. In studi autoptici, la frequenza di masse surrenaliche non sospettate in vita approssima il 10%. Nelle casistiche radiologiche, la frequenza stimata è di circa il 4%, ma si giunge fino al 10% nella popolazione anziana. Considerando che ogni anno vengono effettuati milioni di TC addominali (2.8 milioni nel 2008, nel Regno Unito) si può facilmente considerare che si tratta di un problema di salute pubblica.

L'iter diagnostico è volto principalmente a riconoscere le neoplasie maligne, sia primitive che secondarie, e le neoplasie secernenti, sebbene la secrezione ormonale sia per definizione clinicamente in apparente. Ciononostante, alcune condizioni possono essere potenzialmente pericolose per i pazienti, come è il caso del feocromocitoma silente, così definito perché il quadro clinico è caratterizzato da ipertensione di basso grado o, addirittura, normotensione.

La sindrome di Cushing subclinica, è un entità clinica di recente riconoscimento che fa parte dell'ampio capitolo della patologia endocrina silente, che viene scoperta in virtù dell'impiego di tecniche diagnostiche sofisticate. La sindrome di Cushing subclinica è caratterizzata da un modesto

eccesso di secrezione di cortisolo da parte di un adenoma surrenalico, di entità non sufficiente a creare il classico quadro clinico cushinghiano, ma comunque sufficiente a predisporre alle classiche complicanze dell'eccesso di cortisolo: obesità, diabete, ipertensione e osteoporosi. Verrà discussa l'indicazione chirurgica e il trattamento conservativo, ponendo l'attenzione sulle molte aree grigie delle nostre attuali conoscenze scientifiche e sulle aree di ricerca futura.

Abstract

Adrenal tumors have a high prevalence and are mostly discovered serendipitously, by radiological procedures done without any previous suspect of adrenal disease. Thus, they are called adrenal incidentalomas. In autopsy series, the frequency of adrenal masses that were unsuspected in life approximates 10%. In radiological series, the frequency is about 4%, but it raises up to 10% in elderly population. When considering that millions of abdominal CT are done every year (2.8 millions in 2008 in the United Kingdom), it can be plainly assumed that adrenal incidentaloma is a public health problem.

The diagnostic approach is directed mainly to detect malignant tumors, both primary and secondary, and secreting tumors, although hormonal secretion should be by definition clinically inapparent. Nevertheless, some secreting tumors may harm the patient, as is the case of silent pheochromocytoma, thus defined because it is associated with low-grade hypertension or even normotension.

Subclinical Cushing's syndrome, is a recently defined condition that is included in the broader chapter of subclinical endocrine diseases, that are discovered by means of sophisticated diagnostic techniques. Subclinical Cushing's syndrome is characterized by a slight cortisol excess produced by an adrenal adenoma, whose amount is insufficient to produce the classic cushingoid phenotype. However, the slight cortisol excess may be enough to predispose to the classic complications of hypercortisolism: obesity, diabetes, hypertension and osteoporosis. It will be discussed surgery and conservative management, highlighting the many gray areas of current knowledge and the areas for future research.

Le masse surrenaliche sono tumori ad alta prevalenza e sono per lo più di riscontro occasionale, da cui la definizione di incidentalomi surrenalici. L'orientamento comune, tuttavia, non è quello di considerare questa come la definizione di una sola entità, ma una sorta di comune denominatore di uno spettro di differenti patologie che presentano la stessa modalità di scoperta.

Epidemiologia

Negli studi radiologici la frequenza stimata è di circa il 4% con un incremento fino al 10% nella popolazione anziana[1,2,3,4,5]. Le frequenze delle diverse cause di incidentaloma surrenalico sono riportate nella Tabella I. Va sottolineato come sia clinicamente rilevante considerare la possibilità che il riscontro occasionale di una massa surrenalica sia di natura maligna primitiva o secondaria.

	Casistiche mediche (%)	Casistiche chirurgiche (%)
Adenoma	80	55
Non funzionante	72	69
Cortisolo secernente	12	10
Aldosterone secernente	2.5	6
Feocromocitoma	7	10
Carcinoma	8	11
Metastasi	5	7
Mielolipoma	–	8
Cisti	–	5
Ganglioneuroma	–	4

Tabella 1. Frequenze dei differenti tipi di incidentaloma surrenalico.

Diagnosi radiologica e FNAB

L'**ecografia** è una metodica per lo più operatore-dipendente, dal momento che non presenta la stessa sensibilità nella capacità di riscontrare masse surrenaliche rispetto a TC o RM[6,7]. Sono molto limitati gli studi che ne definiscono l'efficacia diagnostica, riportando una ottima sensibilità per masse surrenaliche di diametro maggiore ai 30 mm (100%), ma non altrettanto accettabile per formazioni nodulari di dimensioni inferiori (circa 65%)[8]. Peraltro, se da un lato non ha un ruolo nella differenziazione tra maligno e benigno, dall'altra rappresenta una buona tecnica alternativa nella valutazione in corso di follow-up[9].

La **TC e la RM** sono tecniche che permettono in ugual modo di distinguere le masse benigne dalle maligne.

Per quanto riguarda la **TC** la tecnica di riferimento è quella a strato sottile, senza mezzo di contrasto. Se da un lato le dimensioni della lesione rappresentano un valido aiuto nell'ipotizzare un aumentato rischio di malignità della lesione (> 40 mm), più recenti studi hanno dimostrato come la misura della densità della lesione (indice di attenuazione espresso in unità Hounsfield, UH) abbia una maggiore accuratezza diagnostica, sebbene i due parametri possano essere considerati congiuntamente[10]. Valori di attenuazione ≤ a 10 UH in condizioni basali hanno una sensibilità e una specificità elevata nel supportare l'ipotesi che la lesione sia benigna[10]. Valori > 10 UH sono considerati non conclusivi, poiché il 30% di queste lesioni sono adenomi a basso contenuto lipidico e richiedono un ulteriore approfondimento diagnostico[11,12]. Un importante ausilio nella diagnosi differenziale è rappresentato dalla TC con mezzo di contrasto attraverso la valutazione della rapidità del wash out: un wash out assoluto ≥ 60% a 10 minuti risulta altamente suggestivo per adenoma, mentre una percentuale di wash out inferiore risulta sospetta per lesione maligna[13,14].

Alla **RM**, in generale, gli adenomi appaiono ipo o iso-intensi in T1 rispetto al fegato e iper o iso –intensi in T2. La capacità di differenziazione fra lesioni benigne e maligne presenta la stessa accuratezza rispetto alla TC, in particolare con la valutazione della perdita di segnale in opposizione di fase[15,16].

Pochi cenni alla **scintigrafia con iodo-colesterolo** che di fatto non fornisce ulteriori caratterizzazioni alle lesioni[17]. Recenti studi hanno invece valutato la **PET-TC con FDG** (fluorodesossiglucosio), dimostrando una buona sensibilità e specificità nel distinguere le lesioni. Non vi sono ancora precisi cut-off per quanto riguarda lo *standardized uptake values* (SUV), ma livelli inferiori a 1.5 sembrano essere altamente predittivi per una formazione benigna. La tecnica, tuttavia, al momento non è proponibile su ampia scala, per cui si ritiene un

valido metodo per la valutazione delle lesioni che presentano caratteristiche densitometriche TC o RM dubbie[18,19]. Verosimili ulteriori sviluppi potrebbero esserci con l'adozione di traccianti nuovi e maggiormente specifici per la corteccia surrenalica.

Un cenno a parte deve essere fornito per quanto riguarda la **FNAB** delle lesioni surrenaliche. Tale tecnica nella patologia surrenalica ha un ruolo marginale, che va limitato in pazienti selezionati in cui vi sia il sospetto di lesioni metastatiche di tumori extra-surrenalici o nei rari casi in cui le valutazioni d'immagine risultino non conclusive[20]. Prima di procedere alla manovra è indispensabile escludere biochimicamente la diagnosi di feocromocitoma[21].

Diagnosi biochimica

La differenziazione fra una lesione benigna o maligna è di indubbia rilevanza clinica e gli strumenti a nostra disposizione ci permettono di raggiungere l'obiettivo nella quasi totalità dei casi. Molto più controversa è la questione che riguarda la valutazione ormonale. Due sono gli elementi principali che rendono questo campo molto discusso:

1. Il paziente per definizione non presenta segni e sintomi tipici di patologie surrenaliche, ma viene valutato in considerazione del riscontro occasionale di una massa surrenalica;
2. I test di valutazione ormonale sono gli stessi previsti nei soggetti con alta probabilità clinica di avere la malattia e che comunque, anche in questi casi, presentano un'accuratezza diagnostica non sempre adeguata.

È clinicamente di primario rilievo escludere biochimicamente il sospetto di feocromocitoma e di sindrome di Cushing in tutti i pazienti con riscontro occasionale di massa surrenalica. Per quanto riguarda l'iperaldosteronismo vi è concordanza fra le diverse linee guida che debba essere escluso solo nei pazienti con ipertensione e/o ipokaliemia. Per le procedure relative all'esclusione di queste patologie si rimanda ai capitoli di pertinenza.

Sindrome di Cushing subclinica

Il concetto di sindrome di Cushing subclinica include nella definizione la presenza di uno stato ipercortisolemico in assenza di stigmate cliniche tipiche e altamente predittive di sindrome di Cushing manifesta[1,22]. È applicabile anche al riscontro di incidentaloma ipofisario e alla terapia steroidea, ma è più diffusamente studiata e osservata in pazienti con riscontro occasionale di

massa surrenalica, che presentano un ipercortisolismo ACTH-indipendente. Certamente ciascuno dei criteri citati presenta dei limiti, in particolare per quanto riguarda i segni e i sintomi di riconoscimento dell'eccesso di cortisolo, che sono per lo più dipendenti dall'esperienza personale del clinico che valuta il paziente. Clinici meno esperti potrebbero includere o non evidenziare segni e sintomi tipici della sindrome di Cushing conclamata[23], mentre la vera definizione di subclinico prevede che siano evidenziabili (qualora presenti) solo segni e sintomi meno specifici per ipercortisolismo e più tipici della sindrome metabolica (ad es. obesità centrale, ipertensione). Se queste condizioni vengono rispettate, nell'ambito dei pazienti con riscontro occasione di massa surrenalica, circa il 20% di essi presenta una sindrome di Cushing subclinica. La percentuale non è irrilevante dal momento che l'incidentaloma surrenalico è presente in circa il 4% dei soggetti di media età e più del 10% dei soggetti anziani[1,3,4,24]. Il valore clinico del riscontro di questa entità patologica risiede fondamentalmente nell'associazione con una maggiore frequenza di ipertensione, diabete, osteoporosi (in particolare fratture vertebrali) e aumentato rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione generale[25,26]. Un recente studio[27] ha confermato, su una casistica molto ampia, come vi sia un aumentato rischio di eventi (diabete, osteoporosi, eventi cardiovascolari) progressivamente maggiore con l'aumentare dell'entità dell'ipercortisolismo subclinico. Peraltro, è stato anche dimostrato come l'ipercortisolismo subclinico sia un fattore di rischio indipendente rispetto a tutti gli altri co-fattori presi in considerazione a seconda della patologia[27].

La definizione biochimica è ad oggi ancora oggetto di discussione e non trova totale accordo nemmeno nelle linee guida o position delle società scientifiche. La valutazione del cortisolo dopo test di soppressione con desametasone 1 mg (dex 1 mg) è la valutazione che dispone del maggior numero di studi. Sebbene la comparazione con altre indagini diagnostiche risulti molto eterogenea e la sensibilità e specificità diagnostica vari molto, il test di soppressione con dex 1 mg è considerato quello più affidabile. Permane il problema della definizion dei cut-off. Nei pazienti con incidentaloma surrenalico sia il National Institute of Health, State-of-the-Science conference panel[24] che le linee guida di AACE/AAES[28] hanno definito il sospetto di sindrome di Cushing subclinica se vi è una mancata soppressione dei livelli di cortisolo < 5 mcg/dl. Opinione differente è stata espressa dalla Società Francese di Endocrinologia che utilizza un cut-off di 1.8 mcg/dl, direttamente trasferito dalle linee guida dell'Endocrine Society per la sindrome di Cushing manifesta[29]. Tale cut-off presenta certamente una ottima sensibilità, ma una assai ridotta specificità, aumentando il rischio di falsi positivi e di indagini

diagnostiche non necessarie. La Position Statement AME di recente pubblicazione ha espresso una via più flessibile: valori di cortisolo dopo dex 1 mg inferiori a 1.8 mcg/dl escludono la patologia, valori superiori a 5 mcg/dl pongono un alto dubbio di sindrome di Cushing subclinica, mentre valori intermedi proposti anche da autorevoli gruppi, non hanno sufficienti evidenze, per cui si ritiene una condizione non definita, meritevole di successivi controlli e della valutazione di altri parametri, quali la cortisoluria 24 ore e ACTH, in particolare in presenza di significative co-morbidità[30]. La valutazione del cortisolo salivare a mezzanotte nella ricerca della sindrome di Cushing subclinica non ha al momento fornito le stessa accuratezza diagnostica ormai riconosciuta nella sindrome di Cushing manifesta, per cui non rappresenta un test diagnostico validato e da considerare di primo livello[31,32].

Management del paziente con incidentaloma surrenalico

La scoperta occasionale di un carcinoma del corticosurrene o di un feocromocitoma richiede come prima scelta terapeutica l'intervento chirurgico (prediligendo la via laparoscopica), sebbene in entrambi i casi anche la radicalità non garantisca la guarigione del paziente. Analogo approccio vale per la diagnosi di adenoma/iperplasia surrenalica bilaterale del surrene cortisolo secernente. Al contrario le lesioni che vengano etichettata radiologicamente compatibili con mielolipoma o cisti non richiedono alcun intervento e follow-up, a meno che non presentino dimensioni tali da determinare sintomatologia compressiva[28-30,33].

Nella maggior parte dei casi, tuttavia, le masse surrenaliche di riscontro occasionale non vengono sottoposte ad alcun trattamento e semplicemente seguite in un programma di follow-up.

Molti sono i fattori che intervengono nella decisione di sottoporre il paziente all'intervento chirurgico:

1. La presenza di co-morbidità che ne controindichi l'intervento o, in alternativa, co-morbidità potenzialmente migliorabili dalla rimozione della lesione surrenalica.
2. Le dimensioni della lesione alla diagnosi e il riscontro di un accrescimento in corso di follow-up.
3. L'attività secernente della lesione.

Il riscontro occasionale di una massa surrenalica con diametro inferiore ai 40 mm presenta circa il 2% di possibilità di essere una lesione maligna,

tra i 40 e i 60 mm il rischio sale al 6%, mentre fra le lesioni con diametro maggiore di 60 mm la possibilità di essere un carcinoma del corticosurrene sale a circa il 25%[33,34]. Pertanto le linee guida concordano nel candidare all'intervento chirurgico le masse surrenaliche con diametro superiore ai 40 mm, analogamente ad una lesione che presenta una crescita dimensionale maggiore di 10 mm al primo controllo di follow-up[33,34]. In genere, per riconoscere masse surrenaliche maligne che sono a rapida crescita si pone indicazione a un controllo radiologico (TC o RM) entro 6 mesi dalla diagnosi. Possono essere escluse le lesioni con dimensioni < 20 mm e con ipodensità. La sorveglianza radiologica ha un ruolo soprattutto nei primi anni dalla diagnosi, periodo nel quale la possibilità che una lesione (anche benigna) cresca fra 10 e 20 mm è di circa il 5-20% e, in tal caso, si può riconsiderare la possibilità di inviare il paziente all'intervento chirurgico[28,29,30].

Per quanto riguarda la possibilità che una lesione diventi secernente è assai rara e per lo più si tratta di pazienti che sviluppano una secrezione autonoma di cortisolo in pazienti con parziale secrezione autonoma già alla diagnosi (< 1%). Più frequente è, invece, la possibilità che una lesione silente sviluppi una parziale autonomia funzionale (fino all'11% delle casistiche pubblicate), in particolare in pazienti con lesioni surrenaliche di diametro > 30 mm[25, 28,29,30,31,32,33].

Indubbiamente non è ancora definito quale sia l'ottimale periodo di follow-up, ma è può essere ragionevole seguire il paziente annualmente per circa 3-5 anni, periodo nel quale si possono identificare i pazienti con eventuali incremento dimensionali della lesione o variazioni del quadro secretivo. Per quanto riguarda il controllo radiologico, come indicato da un recente lavoro[34], occorre evitare un eccesso di valutazione che possa determinare nel paziente ansie ingiustificate e costi addizionali oltre a indurre un rischio di neoplasia correlato alle esposizioni radiologiche, sovrapponibile a quello di presentare una evoluzione maligna della lesione in corso di follow-up. Considerando tali presupposti è ipotizzabile un solo controllo entro 6-12 mesi dalla diagnosi per lesioni < 20 mm e con densità ridotta < 10 HU.

Nella Tabella II sono riportate le raccomandazioni cliniche per la gestione del follow-up fornite dalle consensus e position, fino ad ora disponibili.

Management e terapia dei pazienti con sindrome di Cushing subclinica

Se da un lato la diagnostica risulta complessa, non da meno è la ricerca di un accordo su come gestire i pazienti che presentino un ipercortisolismo subclinico. Vi sono alcuni studi che dimostrano come la surrenectomia possa migliorare

	Valutazione ormonale	Frequenza valutazione ormonale	Valutazione d'immagine	Frequenza valutazione d'immagine	Durata del follow-up
NIH consensus conference (2002)	1 mg DST, metanefrine plasmatiche, PRA/aldosterone (se ipertensione o ipopotassiemia e solo alla diagnosi)	annuale	TC: monitoraggio per masse < 40 mm, non definiti i criteri per masse 40-60 mm, intervento chirurgico per masse > 60 mm	Ricontrollo a 6-12 mesi, in assenza di incremento delle dimensioni non ulteriori controlli	4 anni
French Society of Endocrinology Consensus (2008)	1 mg DST, metanefrine plasmatiche o urinarie (solo alla diagnosi), PRA/aldosterone (se ipertensione o ipopotassiemia e solo alla diagnosi)	6 mesi, 2 anni e 5 anni	TC: monitoraggio per masse < 40 mm, intervento per masse > 40 mm	6 mesi, 2 anni e 5 anni	5 anni
AACE/AAES guidelines (2009)	1 mg DST + ACTH + DHEAS, metanefrine plasmatiche o urinarie, PRA/aldosterone (se ipertensione o ipopotassiemia)	annuale	TC: monitoraggio per masse < 40 mm, intervento per masse > 40 mm	3-6 mesi, poi annualmente per 2 anni	5 anni
AME position statement (2011)	1 mg DST, metanefrine plasmatiche o urinarie, PRA/aldosterone (se ipertensione o ipopotassiemia)	Non determinata e da valutare su base individuale	TC o RM	3-6 mesi, ulteriori controlli su base individuale. Non raccomandato ricontrollo per masse < 20 mm e con HU < 10	Non determinato e da valutare su base individuale

Tabella 2. Raccomandazioni cliniche di position e consensus sulla gestione del paziente con incidentaloma surrenalico in corso di follow-up.

le co-morbidità associate all'ipercortisolismo subclinico[25,30,35,36,37,38]. Tuttavia, al di là del fatto che la maggior parte dei lavori è retrospettivo, vi sono alcuni limiti nei disegni degli studi, in particolare l'utilizzo di criteri disomogenei di inclusione dei pazienti, un periodo di follow-up post-intervento non sempre sufficientemente lungo da superare l'effetto del temporaneo iposurrenalismo relativo post-intervento e, non ultimo, la mancanza di una standardizzazione della terapia medica ottimale per il controllo delle co-morbidità, da comparare con i risultati dell'intervento chirurgico. Non vi è dubbio che vi siano comunque alcuni studi di maggiore rilievo. Il lavoro di Toniato e coll.[39] è l'unico randomizzato-controllato e, sebbene il trattamento medico pre e post-operatorio non sia standardizzato e la descrizione dell'outcome non dettagliata, appare di interesse il risultato che circa il 25% dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico abbiano normalizzato i livelli pressori e la glicemia. Chiodini e coll.[40] hanno confermato l'efficacia dell'intervento chirurgico non solo nei soggetti con ipercortisolismo subclinico, ma anche nei pazienti che avevano masse non secernenti rispetto a soggetti che avevano rifiutato l'intervento chirurgico. Questo risultato pone ovviamente dei dubbi sul reale impatto della lieve ipersecrezione nel miglioramento del rischio cardiovascolare. Peraltro, vi sono anche esperienze che non riportano la superiorità della chirurgica rispetto al trattamento conservativo, sebbene anche in questo caso lo studio presenti dei limiti metodologici[41].

È opinione di chi scrive che al momento non vi siano studi sufficientemente solidi, in termini di selezione dei pazienti, valutazione prospettica, follow-up adeguato e, non ultimo, la comparazione con un ottimale regime di terapia medica, per dichiarare la superiorità della terapia chirurgica. Nella recente Position Statement AME raccomandiamo l'intervento chirurgico per i soggetti più giovani con sindrome di Cushing subclinica e per pazienti che presentano complicanze vascolari, metaboliche, ossee, potenzialmente correlate all'eccesso di cortisolo, di recente insorgenza, di difficile controllo o in peggioramento progressivo nonostante un adeguato regime terapeutico medico[30]. Al contrario, l'età avanzata e la lunga durata delle co-morbidità sono fattori che rendono già di per sé poco efficace l'intervento chirurgico nei pazienti con ipercortisolismo manifesto[42,43]. Va sottolineato come, in caso di intervento chirurgico, sia necessaria la terapia steroidea sostitutiva post-operatoria per compensare l'atteso iposurrenalismo relativo, associato al ricontrollo della funzionalità surrenalica residua.

La Figura 1 sintetizza una possibile proposta di gestione del paziente con sindrome di Cushing subclinica.

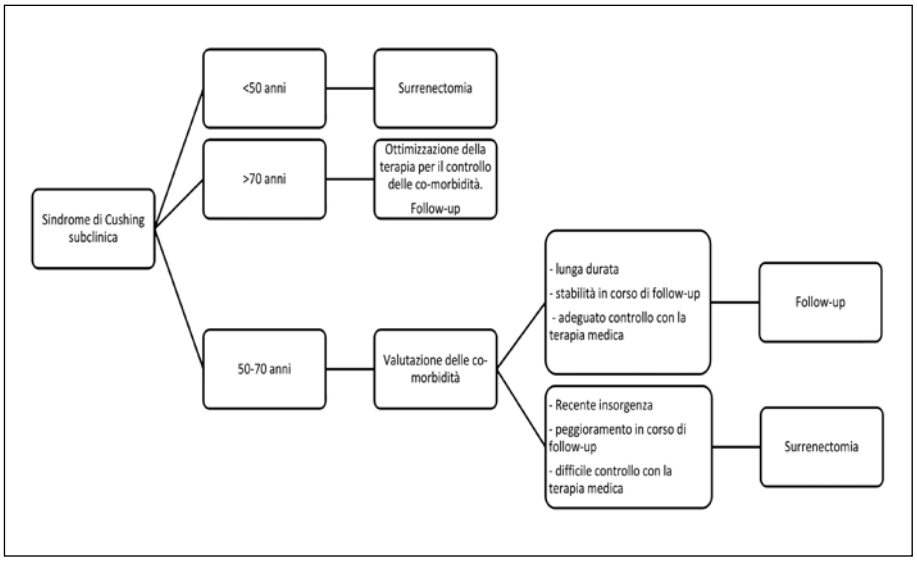


Figura 1. Proposta di gestione del paziente con sindrome di Cushing subclinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. *Incidentally discovered adrenal masses.* Endocr Rev. 1995; 16: 460-484.
2. Benitah N, Yeh BM, Qayyum A, Williams G, Breiman RS, Coakley FV. *Minor morphologic abnormalities of adrenal glands at CT: prognostic importance in patients with lung cancer.* Radiology 2005; 235: 517-522.
3. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. *A survey on adrenal incidentaloma in Italy.* J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 637-644.
4. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palù G, Boscaro M. *Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas.* EJE. 2003; 149: 273-285.
5. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, Borasio P, Fava C, Dogliotti L, Scagliotti GV, Angeli A, Terzolo M. *Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series.* J Endocrinol Invest. 2006; 29: 298-302.
6. Suzuki K, Fujita K, Ushiyama T, Mugiya S, Kageyama S, Ishikawa A. *Efficacy of an ultrasonic surgical system for laparoscopic adrenalectomy.* J Urol. 1995; 154: 484-486.

7. Abrams HL, Siegelman SS, Adams DF, Sanders R, Finberg HJ, Hessel SJ, McNeil BJ. *Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: a prospective study.* Radiology 1982; 143: 121-128.

8. Suzuki Y, Sasagawa I, Suzuki H, Izumi T, Kaneko H, Nakada T. *The role of ultrasonography in the detection of adrenal masses: comparison with computed tomography and magnetic resonance imaging.* Internat Urol Nephrol. 2001; 32: 303-306.

9. Fontana D, Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Ali A, Terzolo M, Osella G, Angeli A. *What is the role of ultrasonography in the follow up of adrenal incidentalomas?* Urology 1999; 54: 612-616.

10. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, Reddy S, Gill IS, Siperstein A, Bravo EL. *Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (Hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience.* J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 871-877.

11. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Egglin TK, Saini S, Mueller PR, Simeone JF. *Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis.* Radiology 1991; 179: 415-418.

12. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. *Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast enhanced CT.* Radiology 2000; 217: 798-802.

13. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI. *Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT.* Radiology 2002; 222: 629-633.

14. Szolar DH, Kammerhuber FH. *Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrastenhanced CT.* Radiology 1998; 207: 369-375.

15. Outwater EK, Siegelman ES, Radecki PD, Piccoli CW, Mitchell DG. *Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1-weighted chemical-shift MR imaging.* Am J Roent. 1995; 165: 579-583.

16. Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA. *Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas.* Am J Roent. 2004; 183: 215-219.

17. Falke TH & Sandler MP. *Classification of silent adrenal masses: time to get practical.* J Nucl Med. 1994; 35: 1152-1154.

18. Groussin L, Bonardel G, Silvera S, Tissier F, Coste J, Abiven G, Libe R, Bienvenu M, Alberini JL, Salenave S, Bouchard P, Bertherat J, Dousset B, Legmann P, Richard B, Foehrenbach H, Bertagna X, Tenenbaum F. *18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients.* J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 1713-1722.

19. Nunes MN, Rault A, Teynie J, Valli N, Guyot M, Gaye D, Belleannee G, Tabarin A. *18F-FDG PET for the identification of adrenocortical carcinomas among indeterminate adrenal tumors at computed tomography scanning.* W J Surg. 2010; 34: 1506-1510.

20. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, Brink JA, Mark E, Baker ME, Michael P, Federle MP, Foley WD, Francis IR, Herts BR, Israel GM, Glenn Krinsky G, Platt JF, Shuman WP, Taylor AJ. *Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee.* J Am Coll Radiol. 2010; 7: 754-773.

21. Casola G, Nicolet V, vanSonnenberg E, Withers C, Bretagnolle M, Saba RM, Bret PM. *Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy.* Radiology 1986; 159: 733-735.

22. Reincke M. *Subclinical Cushing's syndrome.* Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 43-56.

23. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 1526-1540.

24. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS. *Management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma').* Ann Intern Med. 2003; 138: 424-429.

25. Chiodini I. *Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism.* J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1223-1236.

26. Terzolo M, Pia A, Alì A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A. *Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome?* J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 998-1003.

27. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Giampalma E, Mosconi C, Pagotto U, Pasquali R. *Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study.* EJE 2012; 166: 669-677.

28. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J; American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. *American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations.* End Pract. 2009; 15: 450-453.

29. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, Laurent F, Tenenbaum F, Cazalda M, Lefebvre H, Valli N, Rohmer V; *French Society of Endocrinology Consensus. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus.* Ann Endocrinol (Paris). 2008; 69: 487-500.

30. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M, Borretta G, Papini E, Garofalo P, Allolio B, Dupas B, Mantero F, Tabarin A; Italian Association of Clinical Endocrinologists. *AME position statement on adrenal incidentaloma.* EJE 2011; 164: 851–870.

31. Nunes ML, Vattaut S, Corcuff JB, Rault A, Loiseau H, Gatta B, Valli N, Letenneur L, Tabarin A. *Late-night salivary cortisol for diagnosis of overt and subclinical Cushing's syndrome in hospitalized and ambulatory patients.* J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 456-462.

32. Masserini B, Morelli V, Bergamaschi S, Ermetici F, Eller-Vainicher C, Barbieri AM, Maffini MA, Scillitani A, Ambrosi B, Beck-Peccoz P, Chiodini I. *The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma.* EJE 2009; 160: 87-92.

33. *Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations.* Endocr Pract. 2009; 15: 450-453.

34. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. *Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink?* EJE 2009; 161: 513-527.

35. Tauchmanovà L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G. *Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk.* J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 4872-4878.

36. Emral R, Uysal AR, Asik M, Gullu S, Corapcioglu D, Tonyukuk V, Erdogan G. *Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes.* Endocr J. 2003; 50: 399-408.

37. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. *The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection.* Clin Endocrinol. 2001; 54: 797-804.

38. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, Chang AY, Holt SA, Snyder WH 3rd, Nwariaku FE. *'Subclinical Cushing's syndromÈ is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients.* Surgery 2007; 142: 900-905.

39. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. *Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study.* Ann Surg. 2009; 249: 388-391.

40. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cuttitta A, Ambrosio A, Vicentini L, Pellegrini F, Copetti M, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Trischitta V, Scillitani A. *Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism.* J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 2736-2745.

41. Sereg M, Szappanos A, Toke J, Karlinger K, Feldman K, Kaszper E, Varga I, Gláz E, Rácz K, Tóth M. *Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study.* EJE 2009; 160: 647-655.

42. Iacobone M, Mantero F, Basso SM, Lumachi F, Favia G. *Results and long-term follow-up after unilateral adrenalectomy for ACTH-independent hypercortisolism in a series of fifty patients.* J Endocrinol Invest. 2005; 28: 327-332.

43. Fallo F, Sonino N, Barzon L, Pistorello M, Pagotto U, Paoletta A, Boscaro M. *Effect of surgical treatment on hypertension in Cushing's syndrome.* Am J Hypert. 1996; 9: 77-80.

TERAPIE HCV IFN-FREE: LO STATO DELL'ARTE

Alessia Ciancio, Milena Marietti, Mario Rizzetto

Dipartimento di Gastroenterologia ed Epatologia
AOU "Città della Salute e della Scienza"
Università degli Studi di Torino

Parole chiave: *HCV*
Terapia
senza IFN

Key words: *HCV*
therapy
IFN-free

Riassunto

In passato il trattamento dell'infezione cronica da HCV era fondato sulla combinazione di interferone peghilato e ribavirina con tassi di risposta virologica subottimali e una significativa percentuale di effetti collaterali. Una nuova era è stata inaugurata con la registrazione dell'inibitore nucleotidico Sofosbuvir in combinazione con ribavirina. Recentemente, lo scenario si è arricchito con l'arrivo degli inibitori di NS5A Ledipasvir (anche in combinazione con Sofosbuvir, Harvoni®) e Daclatasvir; l'inibitore della proteasi Simeprevir, il regime Viekirax®+Exviera™ rappresentato dall'inibitore della proteasi Paritaprevir potenziato da Ritonavir; l'inibitore di NS5A Ombitasvir e l'inibitore non-nucleotidico Dasabuvir. A causa degli ingenti costi dei nuovi antivirali orali, il Sistema Sanitario Nazionale ha tuttavia limitato il rimborso della terapia orale interferon free per coloro con malattia epatica avanzata (≥ F3 secondo Metavir) o trapiantati d'organo.

Abstract

In the past treatment of hepatitis C virus infection was based on the combination of Peg-interferon and Ribavirin leading to suboptimal virological response and a

significative prevalence of predictable toxicities. A new era has been inaugurated by the registration of the hepatitis C nucleotide inhibitor Sofosbuvir in a combination regimen with ribavirin. More recently, the oral array to treat hepatitis C has been enriched by the arrival of the NS5A inhibitors Ledipasvir (also in formulation with Sofosbuvir, Harvoni®) and Daclatasvir; the protease inhibitor Simeprevir, and the Viekirax®+Exviera™ regimen based on the Ritonavir boosted protease inhibitor Paritaprevir; the NS5A inhibitor Ombitasvir, and the non-nucleoside inhibitor Dasabuvir. Because of the high prices of the new oral medicines, the Italian National Health System restricted reimbursement of oral anti-hepatitis C therapy to patients with advanced liver disease or transplanted organs, only.

Lo scenario terapeutico dell'epatite cronica causata dal virus dell'epatite C (HCV) è stato monopolizzato fino a qualche anno fa dalla combinazione dell'Interferone Peghilato con la Ribavirina; questa combinazione agiva attraverso un'azione modulante la risposta immune dell'ospite più che attraverso un'azione antivirale.

A partire dal 2000 sono stati formulati diversi prototipi di nuovi farmaci mirati direttamente contro funzioni proprie del virus, necessarie alla sua sintesi[1]; si tratta dei cosiddetti Direct Acting Antivirali (DAA). Solo di recente è stato possibile ottenere colture cellulari in cui replica l'HCV maturo; nondimeno lo sviluppo dei DAA si è reso possibile grazie allo sviluppo del replicone, un sistema in vitro in cui la porzione dell'HCV che codifica per le proteine con funzione enzimatica dell'HCV è stata trasferita in cellule da epatocarcinomi umani HuH-7, permettendo la dissezione genetica dell'HCV-RNA e delle sue proteine, la loro espressione e l'analisi dell'efficacia dell'attacco farmacologico contro le stesse[2].

Sono state sviluppate più classi di DAA che inibiscono funzioni specifiche dell'HCV (Figura 1).

I DAA non possono essere usati da soli perché in monoterapia emergono di regola varianti virali resistenti che ne vanificano l'effetto terapeutico.

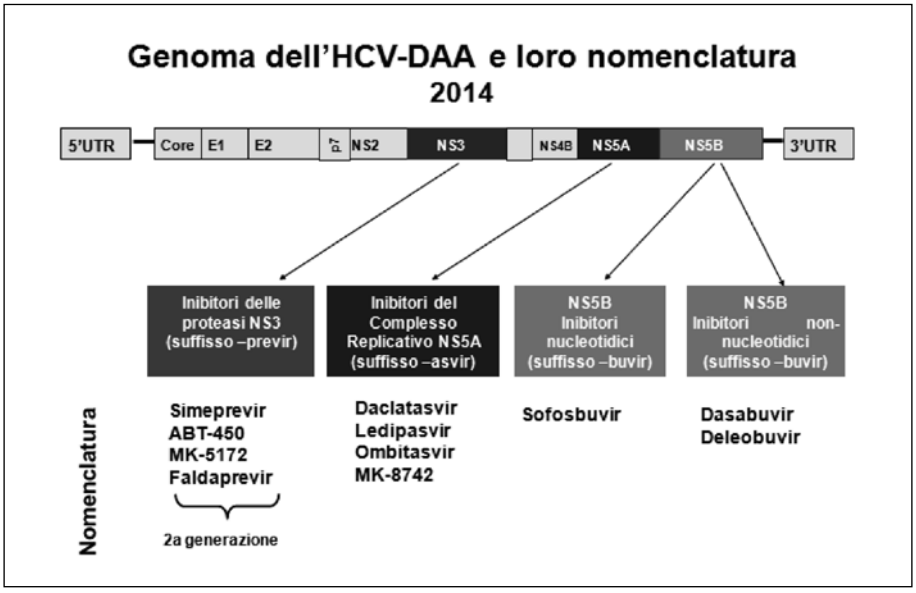


Figura 1. ***NS3****: proteasi, elicasi;* ***NS4B****: modulatore RNA polimerasi;* ***NS5A****: complesso replicativo;* ***NS5B****: polimerasi.*

Vanno pertanto combinati con uno o più altri antivirali per ridurre il rischio di resistenza ed aumentare l'efficacia. I primi DAA che hanno visto la luce clinica sono stati due inibitori della proteasi virale NS3, il Telaprevir ed il Boceprevir; insieme a Peg-IFN e Ribavirina hanno aumentato l'efficacia terapeutica rispetto a Peg-IFN + Ribavirina ma il loro uso è stato abbandonato per i cospicui effetti collaterali e per la necessità di utilizzare ancora l'interferone. I successivi DAA, di cui il prototipo è il Sofosbuvir, diretto contro la polimerasi virale, sono stati inizialmente combinati ancora con Peg-IFN e Ribavirina. Con lo sviluppo recente di nuovi DAA capaci di inibire differenti funzioni virali, la terapia attuale è costituita dalla combinazione di due o più di essi con funzioni antivirali complementari, senza l'IFN (IFN-free). La successiva disamina analizza l'uso attuale dei DAA nei diversi contesti clinici e virologici dell'infezione da HCV.

	Combinazione		**Combinazione**
Genotipo 1	SOF + RBV SOF + LDV[a] SOF + DCV SOF + DCV +/- RBV SOF + SMV +/- RBV Viekirax + Exviera[b] +/- RBV	**Genotipo 3**	SOF + RBV SOF + DCV + RBV
Genotipo 2	SOF + RBV	**Genotipo 4**	SOF + RBV SOF + LDV[a] SOF + DCV +/- RBV SOF + SMV +/- RBV Viekirax + Exviera[b] +/- RBV

Tabella I. Regimi terapeutici orali rimborsati da Sistema Sanitario Nazionale.
***SOF**: Sofosbuvir; **SMV**: Simeprevir; **RBV**: Ribavirina; **DCV**: Daclatasvir; **LDV**: Ledipasvir.*

[a] ***SOF + LDV**: trattamento di 8 settimane in pazienti non cirrotici "naïve"; trattamento di 12 settimane in pazienti cirrotici "naïve" e in pazienti non cirrotici "experienced"; trattamento di 24 settimane in pazienti cirrotici "experienced"; trattamento di 12 settimane con RBV nei pazienti cirrotici scompensati ed "experienced".*

[b] ***Viekirax + Exviera**: trattamento di 12 settimane in pazienti non cirrotici infetti con genotipo 1b; trattamento di 12 settimane in pazienti non cirrotici infetti con genotipo 1a e cirrotici con genotipo 1b in combinazione con RBV; trattamento di 24 settimane in pazienti cirrotici infetti con genotipo 1a in combinazione con RBV; trattamento di 12 e 24 settimane con RBV rispettivamente nei pazienti non cirrotici e cirrotici infetti con genotipo 4.*

Da qualche tempo in Italia il sistema nazionale sanitario ha concesso il rimborso per Sofosbuvir (SOF) e per l'inibitore protesico di seconda generazione Simeprevir (SMV)[3] e successivamente anche degli inbitori di NS5A Daclatasvir (DCV) e Ledipasvir (LDV) in combinazione con Sofosbuvir (Harvoni) e il regime basato sull'inibitore non nucleotidico di AbbVie (Viekirax + Exviera) (Tabella I). Al momento i pazienti eleggibili al trattamento per via orale sono i cirrotici in classe A e B di Child-Pugh e i pazienti con storia di epatocarcinoma (HCC) non candidabili a trapianto di fegato che abbiano ottenuto risposta completa dopo resezione epatica o terapia locoregionale. Allo stesso modo, il trattamento è rimborsato per le seguenti categorie: pazienti con infezione recidiva da virus C post trapianto con qualsiasi caso di fibrosi; pazienti con epatite cronica malattia extra epatica HCV correlata (sindrome crioglobulinemica o linfoma non-Hodgkin); pazienti affetti da epatite cronica C e fibrosi avanzata (Metavir ≥ F3); pazienti con cirrosi scompensata in lista di trapianto di fegato con MELD < 25 o con HCC entro i criteri di Milano e un tempo di attesa stimato in lista attiva di almeno due mesi; pazienti con trapianto d'organo non epatico ed epatite cronica C con Metavir ≥ 2.

Pazienti con genotipi HCV 1, 3 e 4

È noto e riconosciuto che la combinazione di Sofosbuvir e Ribavirina (SOF + RBV) ha un'efficacia terapeutica subottimale in sottogruppi di pazienti con genotipo 1 e 3, soprattutto in coloro con fibrosi avanzata e precedente fallimento terapeutico con la strategia basata sul trattamento con interferone[4-6]. In queste popolazioni le percentuali di risposta virologica sostenuta (SVR) sono sostanzialmente maggiori con il trattamento di combinazione di Sofosbuvir con altri farmaci antivirali diretti come recentemente validato in USA, Canada e Germania (HCV Target), USA (TRIO) e Francia (Temporary Authorization of Use, ATU). Nel consorzio HCV Target, comprendente 38 centri medici universitari e 15 non universitari, SOF è stato somministrato in associazione con RBV in meno del 10% della popolazione infetta con genotipo 1, sul presupposto di percentuali di SVR non soddisfacenti e incrementi di costi determinati dall'estensione del periodo di trattamento a 24 settimane; invece l'associazione di SOF + SMV è stata somministrata per 12 o 24 settimane senza RBV nel 90% dei pazienti, rappresentanti i 2/3 della coorte complessiva e con tassi di risposta dell'85% in pazienti non cirrotici e 79% nei pazienti cirrotici, 92% nei pazienti con genotipo 1b e 84% nei pazienti con genotipo 1a con una lieve riduzione percentuale (81%) nei pazienti con precedente

fallimento terapeutico con inibitori delle proteasi[7]. Dall'analisi di regressione logistica è emerso che bassi livelli sierici di albumina, genotipo 1a, scompenso clinico pregresso e fallimento terapeutico della triplice terapia sono associati a incrementato rischio di insuccesso. Nella rete TRIO di 31 centri universitari e 119 non universitari, la strategia di trattamento nei genotipi 1 con SOF + SMV è risultata soddisfacente e ha mostrato una percentuale di SVR più alta del 10% rispetto all'associazione di SOF con interferone peghilato (Peg IFN) e RBV[8]. Gli studi hanno evidenziato alti profili di sicurezza ed efficacia della combinazione di SOF + SMV proponendo un ruolo per la RBV nei pazienti infetti con genotipo 1a e in coloro con precedente insuccesso terapeutico con la triplice terapia. Sorprendentemente lo studio francese ATU, condotto in una coorte comprendente pazienti cirrotici e con pregressi fallimenti terapeutici, ha segnalato percentuali di risposta alla terapia di combinazione di SOF e RBV (87%) nettamente superiori a quelle riportate dai trial registrativi. In generale, mentre gli studi in campo di pratica clinica in USA hanno validato lo studio pilota Cosmos relativo alla combinazione di SOF e SMV, lo studio ATU in Francia ha confermato la sicurezza e l'efficacia della combinazione di SOF e DCV. A prova inoltre della sicurezza di tutti i regimi di combinazione vi sono le contenute e quasi trascurabili percentuali di interruzione terapeutica (approssimativamente 6%) più verosimilmente attribuibili alla scarsa compliance piuttosto che a pochi, e lievi o moderati eventi avversi registrati in pazienti con malattia epatica avanzata. È da notare tuttavia che i risultati dell'impiego di regimi con SOF in combinazione sono stati oscurati dalle percentuali di successo terapeutico negli studi registrativi di SOF + LDV e Viekirax + Exviera che combina un inibitore delle proteasi potenziato da ritonavir, un inibitore di NS5A e un inibitore della polimerasi non nucleotidico con o senza RBV. Le percentuali di risposta di quest'ultimo regime sono sorprendenti nei pazienti con cirrosi compensata e funzione epatica severamente ridotta così come la combinazione di SOF e LDV nella popolazione di cirrotici scompensati e con precedente fallimento terapeutico alla triplice terapia di prima generazione. Va sottolineato che la combinazione di SOF e LDV mostra risultati migliori in associazione con RBV (o in alternativa senza RBV se estesa a un periodo di 24 settimane) nei pazienti con malattia epatica scompensata e in pazienti cirrotici "experienced" a precedenti terapie; situazione analoga per il regime di Viekirax e Exviera nei pazienti cirrotici ma con malattia compensata Child A infetti con genotipo 1a e in coloro con pregresso insuccesso terapeutico.

Nello scenario italiano, ove la combinazione di PegIFN, SOF e RBV è stata a lungo la strategia più adottata, sebbene subottimale, di trattamento

per i pazienti con genotipo 1 e fibrosi F3 o F4 sec Metavir, la terapia di molti di essi è stata inizialmente rinviata alla disponibilità di più potenti regimi di combinazione per via orale di SOF con DCV, SMV, LDV o Viekirax ed Exviera. Nei pazienti con cirrosi scompensata la soppressione virale è salva-vita e costituisce un pre-requisito nel miglioramento dell'outcome del trapianto di fegato. Ciò è stato chiaramente dimostrato negli USA nell'ambito di studi registrativi in cui la somministrazione di SOF + RBV ha determinato la riduzione della viremia nel 93% dei pazienti scompensati con risoluzione di ascite ed encefalopatia nella maggior parte di essi, a volte anche senza significativi tassi di eradicazione virale[9]. L'eradicazione del virus C è stata invece ottenuta nel 90% dei pazienti con malattia avanzata e scompensata infetti con genotipo 1 mediante terapia di combinazione di LDV + SOF + RBV per 12 settimane con il risultato positivo di un miglioramento della funzione epatica stimata mediante punteggio di Child[10] e di un miglioramento prognostico anche nei soggetti non candidabili a trapianto.

Un'altra categoria di difficile approccio terapeutico è rappresentata da pazienti cirrotici infetti con genotipo 3 e precedente fallimento alla terapia con Peg IFN e RBV. Mentre infatti il 90% dei pazienti "naïve" a precedenti terapie, infetti con genotipo 3 e affetti da malattia epatica più o meno severa, raggiunge la risposta virologica sostenuta con la terapia standard estesa per 24 settimane, nei pazienti cirrotici "experienced" la stessa percentuale si riduce al 62%[11] ed è solo marginalmente migliorata dalla combinazione di SOF con DCV e RBV (69%) o LDV e RBV (73%) [8]. Un alto tasso di risposta virologica sostenuta è stato raggiunto in pazienti cirrotici ed "experienced" con la terapia di associazione di SOF + Peg IFN + RBV per 12 settimane (83%). In attesa della disponibilità della terapia di combinazione di SOF e dell'inibitore delle proteasi di II generazione GS-5816 che in associazione a RBV permette di ottenere la più alta percentuale di risposta nel genotipo 3 (96%)[12], la strategia attualmente adottata in Italia è di rinviare l'avvio della terapia nei pazienti infetti con genotipo 3 e fibrosi lieve; poiché il costo del trattamento con SOF per 24 settimane è simile a quello della triplice terapia per 12 settimane, si raccomanda di trattare invece i pazienti cirrotici "experienced".

Più rassicuranti i risultati ottenuti nella popolazione infetta con genotipo 4 in cui, tuttavia, non vi sono ancora dati robusti per dimostrare la superiorità dei nuovi regimi di combinazione rispetto allo standard rappresentato da SOF + RBV. Lo standard terapeutico di SOF + RBV per 24 settimane ha conseguito una percentuale di risposta virologica sostenuta del 100% nell'ambito di un piccolo gruppo di pazienti di origine egiziana "naïve" a precedenti trattamenti

e lo stesso dato è apparso lievemente ridotto (87%) nella popolazione "experienced" con analoghe caratteristiche. È da evidenziare tuttavia che i regimi di combinazione di seconda generazione somministrati per 12 settimane come LDV + SOF e il TRIO BMS (asunaprevir + becabluvir + DCV) forniscono una simile efficacia nei pazienti "naïve" rispetto alla terapia standard con SOF e RBV e verosimilmente costi più contenuti, soprattutto nel sottogruppo di pazienti già trattati in precedenza[13-15]. Nello studio ATU con SOF, un piccolo gruppo di pazienti infetti con genotipo 4, con fibrosi avanzata provenienti da varie aree geografiche (Francia, Egitto e Medio Oriente) ed "experienced" a precedenti trattamenti, quando trattati con terapia standard di SOF e RBV o con terapia di combinazione di SOF e SMV o DCV, raggiungono indistintamente percentuali di SVR > 82%. In attesa di validazione di questi dati su più ampia scala, vi è la necessità di indagare l'efficacia dei regimi terapeutici nei pazienti infetti con genotipo 4 e sottotipi "non d".

BIBLIOGRAFIA

1. European Association for Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection.* J Hepatol 2014; 60: 392-420.

2. Moradpour D, Penin F, Rice CM. *Replication of Hepatitis C virus in Zakim and Boyer's Hepatology.* Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ edition. Elsevier-Saunders, 2011, New York.

3. Colombo M. *Interferon-free therapy for hepatitis C: The hurdles amid a golden era.* Dig Liver Dis 2015 [in press].

4. European Medicines Agency (EMA). *Sovaldi registration details.* http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/human med 001723.jsp.&mid =WC0b01ac058001d124.

5. U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Sovaldi registration details.* http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails.

6. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Sovaldi prescription criteria in Italy.* http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/SOVALDISchedaAIFA10.12.2014.pdf.

7. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, Kow-dley KV, Muir AJ, Dickson RC, Ramani A, Manns MP, Lok AS, Akuskevich L, Nelson DR, Fried MW. *Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort.* Hepatology 2014; 60 (Suppl.): 219A-20A.

8. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, Younossi Z, Lawitz E. *Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population.* Hepatology 2014; 60 (Suppl.): 220A.

9. Afdhal N, Everson G, Calleja JL, McCaughan G, Symonds WT, Denning J, McNair L, McHutchison JG, Arterburn S, Charlton M, Reddy R, Asselah T, Gane E, Forns X. *Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety.* Journal of Hepatology 2014; 60 (Suppl.): S28.

10. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, Pang PS, McHutchison JG, Reddy KR, Afdhal NH. *Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study.* Hepatology 2014; 60 (Suppl.): 320A.

11. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R; VALENCE Investigators. *Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3.* New England Journal of Medicine 2014; 370: 1993-2001.

12. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, Mogalian E, McHutchison JG, Reddy KR, Roberts SK. *High efficacy of treatment with sofosbuvir + GS-5816 ± ribavirin for 12 weeks in treatment experienced patients with genotype 1 or 3 HCV infection.* Hepatology 2014; 60 (Suppl.): 297A-298A.

13. Ruane PJ, Ain D, Meshrekey R, Riad J, Soliman M, Mikhail S, Wolfe PR, Kersey K, Doehle B, Jiang D, Symonds WT. *Sofosbuvir plus ribavirin, an interferon-free regimen, in the treatment of treatment-naïve and treatment-experienced patients with chronic genotype 4 HCV infection.* Journal of Hepatology 2014; 60 (Suppl.): S503-504.

14. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen TL, Osinusi A, Nelson AK, Silk R, Kotb C, Sugarman K, Lam BP, Pang PS, Subramanian M, McHutchison JG, Masur H, Kottilil S, Rustgi VK. *All oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial.* Hepatology 2014; 60 (Suppl.): 321A.

15. Hassanein T, Sims KD, Bennett M, Gitlin N, Lawitz E, Nguyen T, Webster L, Younossi Z, Schwartz H, Thuluvath PJ, Zhou H, Rege B, McPhee F, Zhou N, Wind-Rotolo M, Chung E, Griffies A, Grasela DM, Gardiner DF. *A randomized trial of daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection.* Journal of Hepatology 2015; 62: 1204-1206.

LA SANITÀ MILITARE NELLA GRANDE GUERRA: LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE EPIDEMICHE

Mario Stefano Peragallo, Alfredo Vecchione

Ufficiali medici della Riserva - Esercito Italiano

Parole chiave: *Prima Guerra Mondiale*
Servizio sanitario
Sgombero sanitario
Malattie epidemiche

Key words: *World War One*
Medical service
Casualty Evacuation
Epidemic Diseases

Riassunto

La Prima Guerra Mondiale si distingue dai conflitti precedenti non solo per l'impiego di grandi masse di combattenti, ma soprattutto per il predominio delle artiglierie di grosso calibro e conseguentemente per l'elevata incidenza di ferite gravi e di lesioni distruttive, con spiccata tendenza alle complicanze settiche. Tali aspetti, come anche la staticità del fronte (guerra di trincea) per gran parte del conflitto, hanno fortemente condizionato l'organizzazione del Servizio sanitario militare, articolata in una fitta e complessa rete di presidi sanitari con compiti differenziati, estesa dalla linea del fronte alle retrovie ed alla zona territoriale. Il presente lavoro rievoca per grandi linee le modalità e le fasi di attuazione delle attività assistenziali svolte dagli organi sanitari militari nei confronti dei feriti, il loro smistamento presso le Sezioni di Sanità e gli Ospedali da Campo, nella Zona di Guerra ed in quella Territoriale. Viene inoltre descritta la struttura organizzativa assunta dal Servizio sanitario dell'Esercito al fine di prevenire la diffusione delle principali malattie trasmissibili nell'ambito delle truppe e da queste alla popolazione civile, nonché le specifiche misure profilattiche adottate per la prevenzione delle complicanze infettive delle ferite (tetano, cancrena gassosa) e delle principali malattie epidemiche che nel corso della Grande Guerra

costituirono un rischio rilevante per i militari al fronte, come vaiolo, febbre tifoide/paratifoide, dissenteria, colera, tifo esantematico, tubercolosi, malaria, meningite meningococcica, influenza pandemica e malattie sessualmente trasmesse.

Abstract
World War One definitely stands out from previous wars, not only because an unprecedented number of soldiers was involved in a conflict which spread almost everywhere in Europe, but mainly because these soldiers were exposed, as never before, to the devastating effects of the modern artillery: as a matter of fact, most of casualties were represented by wounds from explosive shells, and these injuries were often large, severe, contaminated, and therefore prone to infection. The conflict soon became a trench war, and this heavily influenced the organization and functioning of the military health service, which was represented by a complex network of facilities with different tasks. In this paper, the general organization of the Health Corps of the Italian Army and the procedures of casualty evacuation during the First World War are outlined, from Aid Posts to Casualty Clearing Stations, and then the Field Hospitals. The maintenance of health has always been essential in any military force, and the important modifications underwent by the Army medical service for infectious diseases control are dealt with. Moreover, the specific measures taken for prevention of wound infections (tetanus, gas gangrene) and the most important epidemic diseases are discussed, as smallpox, typhoid/paratyphoid fever, dysentery, cholera, epidemic typhus, tuberculosis, malaria, meningococcal meningitis, pandemic flu and sexually-transmitted diseases.

Introduzione

Cento anni fa, il 24 maggio 1915, l'Italia entrava in un conflitto che, per il numero di nazioni coinvolte, la varietà dei teatri operativi, l'estensione dei fronti, il numero di uomini mobilitati e dei militari morti, feriti ed ammalati per effetto delle vicende belliche, assunse a buon diritto la denominazione di Grande Guerra. Sebbene tale primato sia stato ben presto perso con la 2ª Guerra mondiale, il conflitto 1914-18, primo esempio di guerra totale, è da allora rimasto nell'immaginario collettivo come la "Grande" Guerra.

Il primo conflitto mondiale fu caratterizzato da una serie di eventi e situazioni impreviste: si pensava infatti che la guerra sarebbe stata breve e di movimento, ma diventò invece ben presto una guerra di posizione e comportò fin dall'inizio perdite assai superiori alle stime d'anteguerra, mettendo in crisi gli apparati logistici e, con essi, anche il Servizio sanitario militare, la cui organizzazione funzionale era tarata su precedenti e lontane esperienze belliche.

Il presente lavoro si propone di ricordare il ruolo svolto dalla Sanità militare dell'Esercito nella guerra 1915-1918 e di illustrare sommariamente come essa abbia modificato ed adattato il proprio assetto organizzativo alle nuove caratteristiche della guerra. Se sono relativamente note le modalità di funzionamento del Servizio sanitario, meno conosciuto invece è il ruolo svolto nella Grande Guerra dalla Sanità militare nella lotta contro le malattie infettive. Pertanto, dopo un accenno all'organizzazione generale del Servizio sanitario militare, verranno esaminate in particolare le misure adottate per il controllo delle malattie epidemiche durante la Prima Guerra mondiale.

Organizzazione generale del Servizio sanitario militare all'inizio della Grande Guerra

A partire dalla linea del fronte e muovendo verso le retrovie, le formazioni sanitarie campali erano articolate in Posti di medicazione, Sezioni di Sanità, Ospedaletti ed Ospedali da campo[1].

I *Posti di medicazione* costituivano le prime postazioni di soccorso per feriti ed ammalati, erano impiantati in numero di uno per ogni battaglione ed erano ubicati in posizione idonea a consentire il facile accesso agli infermi, in particolare a quelli trasportati a braccia o in barella. L'attività svolta nei Posti di medicazione consisteva nell'attuazione delle misure urgenti ed indispensabili per l'immediata sopravvivenza del ferito: emostasi d'emergenza, immobilizzazione di fratture, toilette e disinfezione delle ferite ed applicazione di medicazione protettiva.

Le *Sezioni di Sanità*, assegnate in numero di una per ogni Divisione, costituivano l'anello di congiunzione tra i Posti di medicazione e gli Ospedali da campo. In esse, i feriti provenienti dai Posti di medicazione venivano sottoposti a revisione delle medicazioni, agli interventi chirurgici indifferibili ed erano smistati negli stabilimenti sanitari retrostanti. Normalmente non era prevista la degenza dei feriti presso le Sezioni di Sanità, che tuttavia potevano istituire delle Infermerie temporanee per il ricovero degli intrasportabili, dei feriti leggeri e dei malati contagiosi. Di norma erano impiantate non troppo lontano dai Posti di medicazione ed in luogo accessibile agli autoveicoli, preferibilmente in edifici ma, all'occorrenza, anche sotto tenda.

Gli *Ospedaletti* ed *Ospedali da campo* erano unità sanitarie mobili normalmente assegnate alle Armate ed ai Corpi d'Armata, che tuttavia potevano anche essere temporaneamente distaccate direttamente presso le Divisioni. Erano distinti a seconda del numero di posti letto, in Ospedaletti (50 letti, aumentabili all'occorrenza a 100) ed Ospedali da campo (da 100 o 200 letti, aumentabili al bisogno). Gli Ospedali assegnati ai Corpi d'Armata o alle Divisioni erano impiantati in posizione avanzata in casolari o baracche e, in mancanza di locali idonei, potevano allestire le tende operatorie, per le medicazioni, per il ricovero dei feriti ed ammalati e per altre eventuali esigenze sanitarie. Gli ospedali assegnati alle Armate erano impiantati in posizione più arretrata, nella zona delle Intendenze, in città o villaggi, ove utilizzavano edifici quali scuole, collegi, ville, poste in vicinanza di stazioni ferroviarie.

Lo sgombero dei feriti e degli ammalati

I feriti raccolti sul campo di battaglia venivano portati dai portaferiti ai Posti di medicazione, per poi essere trasferiti alla Sezione di Sanità a braccia, per teleferica, a dorso di mulo o a mezzo di carri per feriti (a traino animale) o autoambulanze. Gli intrasportabili erano trattenuti presso le Sezioni di Sanità ed i rimanenti venivano inviati agli ospedali di Corpo d'Armata, dove venivano trattenuti i guaribili entro 10 giorni, mentre i rimanenti erano trasferiti agli ospedali d'Armata, nella zona delle Intendenze. Qui erano a loro volta trattenuti i guaribili entro 30 giorni, mentre i rimanenti venivano avviati agli ospedali di riserva della zona territoriale, prevalentemente per ferrovia (Figure 1 e 2). Questi criteri prognostici temporali, che definivano la politica di sgombero degli infermi, subirono varie modificazioni durante la guerra, a seconda degli eventi bellici, delle esigenze di sgombero e della disponibilità

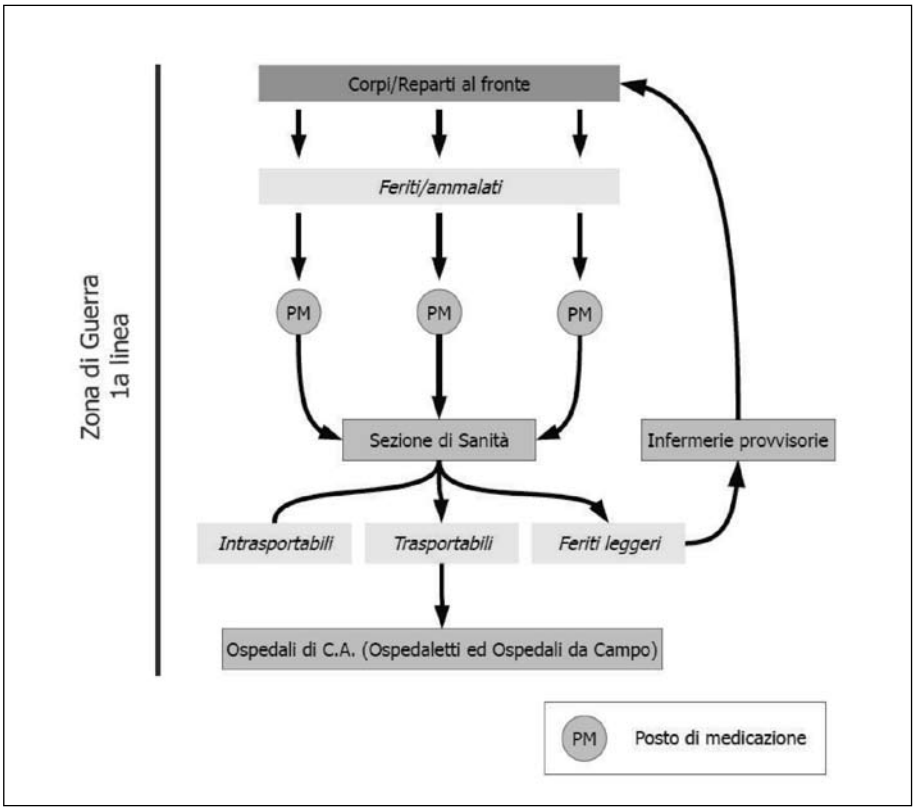


Figura 1. Schema del funzionamento in prima linea del Servizio sanitario dell'Esercito nella Prima Guerra Mondiale (spiegazione nel testo).

Da: Santucci S. Organizzazione generale sommaria dei servizi sanitari militari italiani nella campagna di guerra 1915-1918[1].

di posti letto nella zona di guerra. Il trasporto dei feriti/ammalati per ferrovia avveniva per mezzo di treni attrezzati (per sgomberi di durata inferiore ad 8 ore) e mediante treni ospedale per i percorsi più lunghi[2].

Le principali modifiche organizzative adottate durante il conflitto

L'incremento del personale sanitario

L'insufficienza numerica del personale sanitario, particolarmente acuta nel 1915, si fece sentire costantemente per tutta la durata del conflitto. Nel maggio 1915 furono richiamati alle armi tutti i medici con obblighi di leva

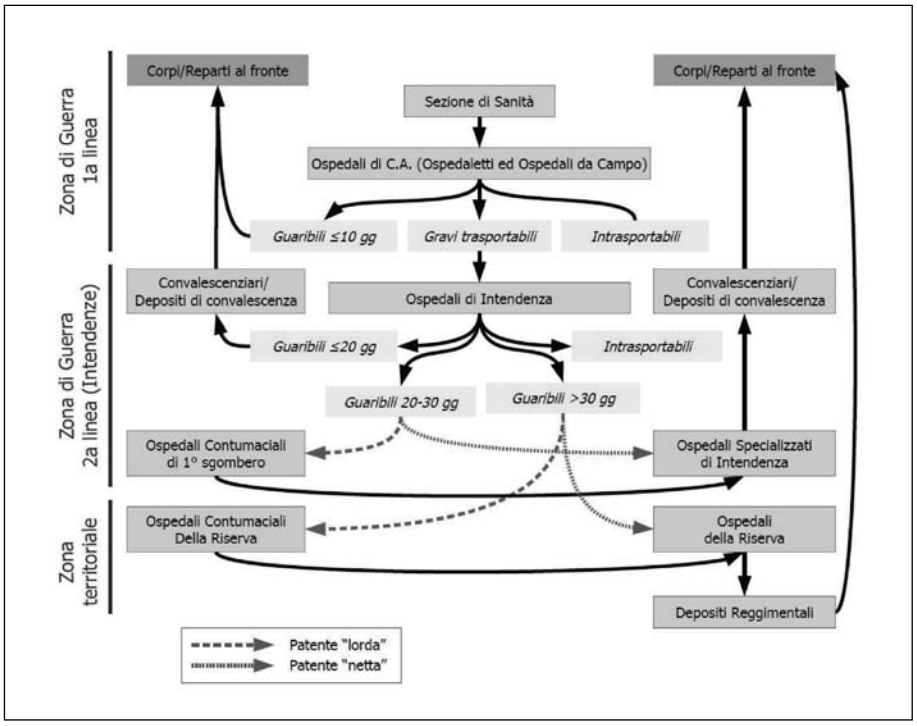


Figura 2. Il Servizio sanitario dell'Esercito nella Prima Guerra Mondiale nella Zona di Guerra e nella Zona Territoriale (spiegazione nel testo).

Da: Dotti G. Contributo alla storia del servizio di sgombero e trasporti sanitari in una Armata dell'Esercito italiano, dall'inizio della campagna al marzo 1917[2].

fino alla classe 1876, ma nel 1916 fu necessario mobilitare anche i medici delle classi 1870-75 e perfino quelli riformati delle classi 1874-81. Infine, furono chiamati in servizio, con il grado di aspirante ufficiale medico, gli studenti di medicina dell'ultimo biennio, previa frequentazione di un apposito corso di studi nell'Università Castrense di S. Giorgio di Nogaro, istituita nel gennaio 1916. Questi provvedimenti fornirono un fondamentale contributo alla regolarizzazione delle attività del Servizio sanitario in prima linea: il numero degli ufficiali medici in servizio passò così da circa 800 nei primi mesi del 1915 a 14.000 nel 2º anno di guerra ed a 17.000 nel 1918[3].

L'incremento delle strutture sanitarie campali e territoriali

Nel maggio 1915, l'Esercito disponeva di 50 Sezioni di Sanità, che nel corso del conflitto furono portate ad 89; il numero degli Ospedaletti da 50

letti fu aumentato da 126 a 233, quello degli Ospedali da 100 letti da 82 a 175 e quello degli Ospedali da 200 letti da 42 a 46.

Nella zona territoriale, la rete assistenziale militare era costituita, prima della guerra, da 28 ospedali militari principali, 2 ospedali succursali, 31 infermerie presidiarie e 6 depositi di convalescenza. Nel 1916, il numero degli stabilimenti sanitari era salito a 948 ospedali di riserva dell'Esercito, 146 ospedali della Croce Rossa Italiana ed un ospedale del Sovrano Militare Ordine di Malta; negli anni successivi il numero fu ulteriormente incrementato a 1.412 enti.

Nel 1918, i posti letti disponibili erano 140.000 in zona di guerra (100.000 in prima linea e 40.000 in seconda linea) e circa 300.000 nella zona territoriale. Alla base di questo enorme incremento delle strutture sanitarie vi fu l'ingente e progressivo numero di feriti ed ammalati sgomberati dalla zona di guerra a quella territoriale, che da 81.000 nel 1915, aumentò a 142.000 nel 1916, a 305.000 nel 1917 ed a 334.000 nel 1918[(4)].

Le Ambulanze chirurgiche e le Ambulanze radiologiche d'Armata

Al fine di assicurare un soccorso più tempestivo ed adeguato ai feriti gravi in prima linea, nel 1916 furono istituite le *Ambulanze chirurgiche*. Queste erano formazioni sanitarie facilmente e rapidamente spostabili con automezzi propri, composte da chirurghi esperti e fornite di ogni mezzo necessario per la chirurgia d'urgenza, incluse le apparecchiature radiologiche, che potevano rapidamente raggiungere le Divisioni maggiormente impegnate ed entrare in attività in poche ore. Le Ambulanze chirurgiche si rivelarono di estrema utilità per il tempestivo trattamento dei feriti intrasportabili, in particolare a causa di gravi ferite craniche, toraciche, addominali e degli arti[(5)].

Durante la guerra furono inoltre allestite anche le *Ambulanze radiologiche*, strutture mobili fornite di personale tecnico e di attrezzature radioscopiche e radiografiche, che validamente coadiuvarono l'attività chirurgica degli Ospedaletti ed Ospedali da campo, la maggior parte dei quali era sprovvista di apparecchiature radiologiche proprie[(6)].

La specializzazione delle strutture sanitarie

Gli Ospedali da campo di Corpo d'Armata erano essenzialmente chirurgici, mentre quelli delle Armate, o di Intendenza, avevano normalmente un reparto chirurgico ed uno medico. Ben presto si formarono tuttavia ospedali specializzati, sia in campo medico (per malati comuni, infettivi, dermosifilopatici, neuropsichiatrici), sia chirurgico (pazienti chirurgici comuni, feriti articolari, fratturati, cranici, cavitari, polmonari), come per

altre specifiche esigenze (convalescenti, “borghesi” militarizzati, prigionieri, autolesionisti). La specializzazione divenne sempre maggiore in seconda linea e soprattutto nella zona territoriale, ove gli infermi con affezioni di maggiore complessità erano trasferiti in Reparti o Centri specializzati per le lesioni del sistema nervoso centrale e periferico, per stomatolesi, per militari con lesioni o malattie oculari, otorinolaringoiatriche o postumi di ferite degli arti[7].

L’organizzazione dei servizi igienico-profilattici

La lotta contro le malattie infettive divenne ben presto una delle fondamentali specializzazioni del Servizio sanitario militare e venne attuata a tutti i livelli, dai medici dei Corpi a quelli delle formazioni ospedaliere campali della zona di guerra e territoriale, nonché da strutture appositamente costituite[5].

Commissione Ispettiva di Profilassi e Sezioni Ispettive d’Armata

Istituita presso l’Intendenza Generale dell’Esercito nel corso dell’epidemia di colera del 1915, la *Commissione Ispettiva di Profilassi* aveva il compito di sovrintendere all’intera organizzazione igienico-profilattica dell’Esercito e di coordinare, in armonia con gli indirizzi della Sanità pubblica, le misure preventive da essa adottate in zona di guerra con quelle della zona territoriale. Alle dirette dipendenze della Commissione Ispettiva era inoltre operante, presso ciascuna Armata, una *Sezione Ispettiva*, il cui compito consisteva nella vigilanza sulla situazione igienico-sanitaria dell’area territoriale di competenza.

Sezioni di disinfezione, Stazioni di bonifica e Sezioni per la depurazione delle acque potabili

Istituite durante la guerra, le *Sezioni di disinfezione* erano assegnate in numero di una per ogni Armata e Corpo d’Armata. Potevano essere divise in 3 squadre, ciascuna fornita del personale, delle attrezzature e del materiale necessario per il risanamento delle trincee, dei luoghi infetti e per la bonifica dei campi di battaglia, degli accantonamenti e degli accampamenti. Le *Stazioni di bonifica* erano attrezzate per assicurare la pulizia personale delle truppe, nonché il cambio, disinfezione e disinfestazione degli oggetti di vestiario e di equipaggiamento. Le *Sezioni per la depurazione delle acque potabili*, istituite a livello di Armata, attivavano i posti di potabilizzazione campali, nei quali l’acqua destinata alle truppe veniva depurata e successivamente distribuita.

Reparti di Osservazione, Ospedali di isolamento e Convalescenziari per infettivi

Presso alcuni Ospedali da campo erano istituiti dei *Reparti di Osservazione*, che provvedevano al ricovero dei militari con segni o sintomi sospetti di malattie infettive. Gli *Ospedali di isolamento*, o *lazzaretti*, erano impiantati in baraccamenti appositamente costruiti o in fabbricati opportunamente adattati e provvedevano al ricovero degli infetti, assicurando la separazione in distinti reparti tra ammalati di diverse patologie contagiose e tra militari con diagnosi sospetta, accertata e convalescenti. I *Convalescenziari* erano ospedali riservati ai militari clinicamente guariti sui quali era tuttavia ancora necessario praticare indagini batteriologiche fino ad accertata negatività delle stesse.

Laboratori batteriologici

Posti alle dirette dipendenze delle *Sezioni Ispettive*, erano dotati di personale specializzato e dei mezzi di indagine necessari per l'accertamento diagnostico delle principali malattie infettive di natura batterica e protozoaria (malaria) e per la ricerca dei portatori.

Campi, baraccamenti ed accantonamenti contumaciali

Erano installazioni riservate ai militari che avessero avuto contatto con ammalati in fase contagiosa, fino al termine del periodo di contumacia stabilito. Vi erano campi distinti per militari italiani, per profughi di guerra e per i prigionieri; questi ultimi venivano avviati sistematicamente ai campi contumaciali, subito dopo la cattura e prima delle destinazioni successive.

Zona contumaciale di primo sgombero

Al fine di impedire la possibile trasmissione di patologie contagiose dalla zona di guerra al territorio nazionale, gli ammalati ed i feriti provenienti da aree nelle quali si erano verificati casi di malattie trasmissibili erano considerati potenzialmente infetti (*patente lorda*). Questi venivano pertanto temporaneamente ricoverati in speciali ospedali, complessivamente costituenti la *Zona contumaciale di primo sgombero* dove, oltre a ricevere le cure del caso, trascorrevano un periodo di quarantena, al termine del quale, se risultavano negativi agli accertamenti sanitari previsti, acquisivano la *patente netta* e potevano quindi essere avviati agli ospedali della zona territoriale.

Vaccinoprofilassi e sieroprofilassi

L'immunizzazione attiva nei confronti del vaiolo, della febbre tifoide/paratifoide e successivamente del colera era praticata sistematicamente a tutti i militari e fu estesa localmente anche alla popolazione civile, quando la comparsa di focolai epidemici rese necessario tale provvedimento.

La lotta contro le malattie infettive

Fin dai primi mesi di guerra fu segnalata, in particolare sul fronte orientale e balcanico, una preoccupante diffusione di malattie come febbre tifoide, dissenteria, colera, tifo esantematico e meningite meningococcica. All'entrata in guerra, fu pertanto ribadita l'importanza dell'adozione rigorosa e sistematica delle misure igienico-profilattiche di carattere generale, quali le norme di Igiene campale, la sorveglianza sull'approvvigionamento idrico, sulla preparazione del rancio e l'igiene personale dei militari[(8)]. Nel corso del conflitto furono inoltre attuate misure specifiche per il controllo dei maggiori rischi di natura infettiva, in particolare delle complicanze infettive delle ferite (tetano e gangrena gassosa) e di malattie quali febbre tifoide e paratifi, colera, dissenteria, vaiolo, tifo esantematico, tubercolosi, meningite cerebro-spinale (meningococcica) e malaria.

Tetano

A causa delle caratteristiche del conflitto e particolarmente dell'uso intensivo delle artiglierie di medio e grosso calibro, la morbosità e la mortalità per tetano sarebbero state sicuramente molto elevate nella Prima Guerra Mondiale, se non si fosse fatto ampio ricorso alla sieroprofilassi/sieroterapia antitetanica. Mentre infatti nelle guerre precedenti la maggior parte delle ferite era causata da armi leggere, oltre il 50% delle ferite nei combattenti della Grande Guerra fu determinato da proiettili di artiglieria responsabili, direttamente o mediante la produzione di schegge, di gravi ferite e lesioni distruttive, ampiamente contaminate e quindi con spiccata tendenza alle complicazioni settiche, quali appunto il tetano o la gangrena gassosa.

La sieroprofilassi e, all'occorrenza, la sieroterapia antitetanica erano attuate presso le formazioni sanitarie di prima linea, soprattutto Sezioni di Sanità ed Ospedali da campo, trattando con antisieri di origine equina i feriti con lesioni da grandi proiettili o largamente lacero-contuse o palesemente contaminate ed i congelati. E' stato stimato che nell'Esercito italiano, su circa 1.800.000

tra feriti e congelati, si siano verificati un migliaio di casi di tetano (0,5-0,6 casi per 1000), con una letalità di circa il 27-30%. L'incidenza del tetano fu massima nei primi anni di guerra (0,94 casi per 1000), per poi diminuire progressivamente fino a 0,24 casi per 1000 nel 1918, grazie all'estensivo impiego del siero antitetanico[9].

Gangrena gassosa

Grave complicanza infettiva delle ferite dovuta allo sviluppo di uno o più germi anaerobi, era già stata descritta nelle guerre precedenti, ma durante la Grande Guerra ne furono segnalati numerosi casi su tutti i fronti europei. Non vi sono dati precisi sull'incidenza nell'Esercito italiano della gangrena gassosa: nell'Esercito tedesco fu stimata nel 2-7% dei feriti, in quello francese fino al 13%, a seconda dei settori del fronte interessati. Analogamente a quanto riportato per il tetano, la gangrena gassosa era più frequente nelle ferite complicate da lesioni ossee e nelle ferite da schegge di granata o di bombe, più rara in quelle da armi individuali. La letalità variò dal 36% nell'Esercito tedesco al 45-48% nell'Esercito USA. La prevenzione era basata sull'attuazione di larghe sbrigliature dei tessuti lesi sia in estensione che in profondità e sull'accurata disinfezione della ferita in profondità[10].

Febbre tifoide

Malattia ad elevata endemia, era diffusa ovunque, sia pure con notevoli differenze regionali. Nel periodo 1910-1914, si verificavano annualmente in Italia in media 30.000-40.000 casi, di cui 200-300 letali. Durante la guerra fu osservato un incremento della morbosità, con un picco di 45.000 casi nel 1916[11].

Nell'Esercito italiano, la morbosità d'anteguerra era inferiore a 4 casi per 1000, con un picco di 7-7,5 casi nel 1912-13, in occasione della guerra di Libia. Proprio nel corso del conflitto libico fu introdotta in via sperimentale la vaccinazione antitifoidea ed in considerazione degli eccellenti risultati ottenuti[12], nel 1915 la vaccinazione fu estesa a tutte le truppe. L'avvio della vaccinazione di massa non ebbe tuttavia, almeno inizialmente, i risultati sperati: l'incidenza della febbre tifoide salì infatti a 18 casi per 1000 nel primo anno di guerra, per poi diminuire a 12 casi per 1000 nel 1916 e stabilizzarsi al di sotto dei 4 casi per 1000 solo a partire dal 1917[11]. La scarsa efficacia osservata durante i primi anni di guerra è attribuibile a diversi fattori: innanzitutto, la copertura vaccinale non era inizialmente soddisfacente, dal momento che,

per esigenze di mobilitazione, all'inizio della guerra interi reparti e classi di richiamati non erano ancora stati vaccinati o non avevano ricevuto tutte le dosi previste; ancora, la vaccinazione inizialmente modificò la prevalenza dei ceppi di *S.typhi* e dei bacilli del paratifo circolanti: infatti, dopo l'impiego del vaccino antitifoideo singolo si osservò un aumento proporzionale dei casi di paratifo B e, dopo la sostituzione di questo vaccino con un preparato bivalente *S.typhi/S.paratyphi B*, dei casi di paratifo A; solamente con l'introduzione del vaccino trivalente *S.typhi/S.paratyphi A e B* si conseguì, nel 1918 (Figura 3), il controllo delle infezioni tifiche/paratifiche[13].

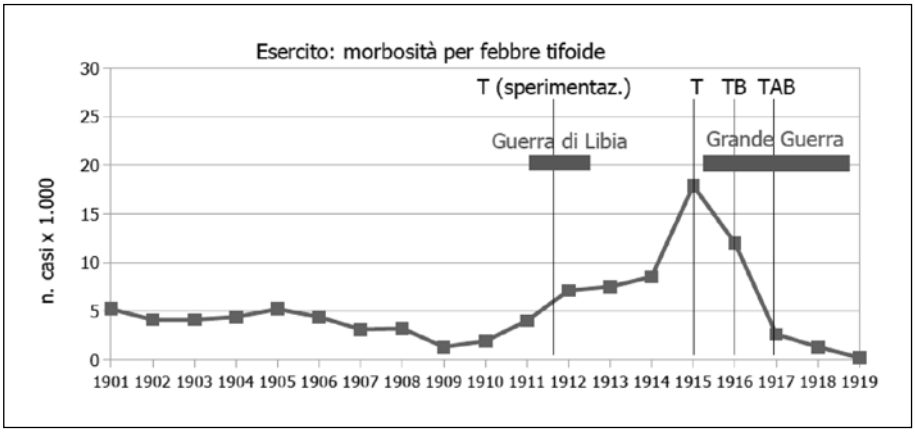


Figura 3. Incidenza delle febbre tifoide nell'Esercito italiano dal 1901 al 1919 (T = vaccino antitifoideo ucciso, TB = vaccino antitifoideo e paratifo B, TAB = vaccino antitifoideo e paratifi A e B.

Da: Bruni N. Febbre tifoide[13].

Colera

Agli inizi del XX secolo, il colera ricomparve in Europa nel corso delle guerre balcaniche del 1912-13 e divenne endemico in Serbia, Grecia, Romania e regioni meridionali ed orientali dell'Austria-Ungheria. Con l'inizio della Grande Guerra il colera si manifestò ben presto in forma epidemica sul fronte orientale, tra le truppe russe, austro-ungariche e tedesche[14]. Anche l'Esercito italiano ne fu colpito, con una serie di epidemie tra le unità schierate sull'Isonzo, a seguito dell'occupazione di trincee nemiche sul Carso, strappate a reparti austroungarici provenienti da aree endemiche.

Il colera comparve nel luglio 1915 tra i militari della 3ª Armata, per poi quasi estinguersi alla fine di ottobre. Il mese successivo vi fu una riaccensione

epidemica, durata fino al gennaio 1916, tra le truppe impegnate sul monte San Michele e nella zona di Monfalcone, a seguito delle offensive della 3ª Armata. Un terzo picco epidemico si manifestò dopo la presa di Gorizia, nell'agosto 1916, tra i militari della 2ª Armata. Alcune centinaia di casi di colera si verificarono anche nella popolazione civile del basso Isonzo, ma le misure igienico-profilattiche tempestivamente adottate riuscirono ad evitare che il colera si propagasse all'intero Esercito e, in misura significativa, alla popolazione civile del Veneto orientale. Tra le misure adottate ricordiamo l'istituzione della zona contumaciale di primo sgombero (già descritta precedentemente) e l'introduzione della vaccinazione anticolerica, inizialmente limitata al personale sanitario ed ai militari delle artiglierie schierate sul fronte e successivamente estesa a tutto l'Esercito ed alla popolazione civile del Basso Isonzo(15). I casi di colera verificatisi negli anni 1915-16 tra i militari dell'esercito furono in totale 16.026, con 4.322 decessi e letalità del 26,9%.

Come diretta conseguenza della diffusione del colera nei Balcani va infine segnalata l'epidemia del dicembre 1915 - gennaio 1916 nella stazione sanitaria marittima quarantenaria dell'Asinara, ove erano stati trasportati circa 23.000 prigionieri austro-ungarici catturati nel 1914-15 dai Serbi e da questi deportati nella tragica ritirata attraverso la Serbia e l'Albania. Alcuni casi di colera si erano probabilmente già manifestati tra i prigionieri prima che fossero presi in consegna a Valona dalle truppe italiane ed imbarcati per l'Italia; numerosi altri si verificarono durante la traversata e l'epidemia era già in atto all'arrivo all'Asinara. Non è noto il numero totale dei casi, ma è probabile che siano stati almeno 9.000, di cui 4.500 con esito letale(16).

Dissenteria bacillare

Causa accertata, negli anni precedenti la Grande Guerra, di frequenti episodi epidemici circoscritti, specie in occasione di manovre e campi estivi, durante il conflitto la dissenteria fu segnalata in particolare nelle estati del 1915 e 1916 tra i reparti impegnati sul Carso e sulla Bainsizza e, nel 1918, tra i militari schierati sul Piave(17).

Focolai epidemici, generalmente attribuiti al consumo di alimenti freschi contaminati, furono segnalati nel 1916 in Veneto anche nella popolazione civile, con incidenza particolarmente elevata nei bambini e negli anziani. Dal punto di vista clinico, la malattia era caratterizzata da febbre elevata, frequentissime scariche muco-sanguinolente ed intensa prostrazione, della durata di 15-20 gg. La letalità era del 20% circa nei bambini, adolescenti ed anziani ed inferiore al 3% nelle classi d'età 15-55 anni(18).

Vaiolo

Nonostante l'obbligo vaccinale introdotto per tutti i nuovi nati dal 1890, continuarono a susseguirsi in Italia epidemie di vaiolo, con cadenza decennale, fino agli anni '20 del XX secolo: l'ultima infierì tra il 1918 ed il 1921, raggiungendo nel 1919 un picco d'incidenza di circa 950 casi per 1.000.000 di abitanti. La vaccinazione antivaiolosa, già attuata da alcuni eserciti pre-unitari, era regolarmente praticata nell'Esercito italiano fin dalla sua costituzione: le reclute venivano vaccinate non appena incorporate e, in caso di esito negativo, rivaccinate. L'Esercito quindi non risentì, se non in misura minima, delle riaccensioni epidemiche del 1888-90, 1901-4, 1911-12 e 1918-21[19].

Tifo esantematico

Prima della Grande Guerra, il tifo esantematico era endemico in Russia, Polonia, Galizia, Serbia e nelle truppe austriache della Bosnia-Erzegovina. Dal settembre 1914 al luglio 1915, la Serbia fu devastata dalla più grave epidemia di tifo esantematico fino ad allora descritta in Europa, che colpì il 20% della popolazione; nell'ottobre 1915, una seconda epidemia decimò i resti dell'armata serba e dei loro prigionieri, incalzati dall'avanzata degli Austro-Tedeschi-Bulgari, durante la già ricordata tragica traversata invernale delle montagne della Serbia e dell'Albania. In Germania ed Austria, il tifo esantematico si manifestò tra le truppe in forma endemica e spesso epidemica per quasi tutta la durata della guerra, anche per effetto degli incessanti trasferimenti di truppe da un fronte all'altro, dettati da esigenze belliche. Grandi epidemie si svilupparono inoltre nei campi di concentramento dei prigionieri[20].

In Italia furono segnalati 5.416 casi tra i circa 200.000 prigionieri di guerra austriaci catturati in massa dopo l'armistizio e 635 tra i militari italiani addetti alla loro sorveglianza. Durante la guerra, non furono segnalati casi, se non alcune centinaia nel periodo 1917-1919 nei militari del Corpo di spedizione in Albania e Macedonia[21].

Tubercolosi

Durante la Prima Guerra Mondiale si osservò un incremento dell'incidenza e della mortalità per tubercolosi in tutti i principali paesi europei[22]; tale incremento fu particolarmente evidente in Austria-Ungheria (Figura 4).

Nell'Esercito Italiano la morbosità e mortalità specifiche per tubercolosi erano rispettivamente di 1-1,6 e 0,2-0,4 casi per 1000 nel periodo 1905-1913,

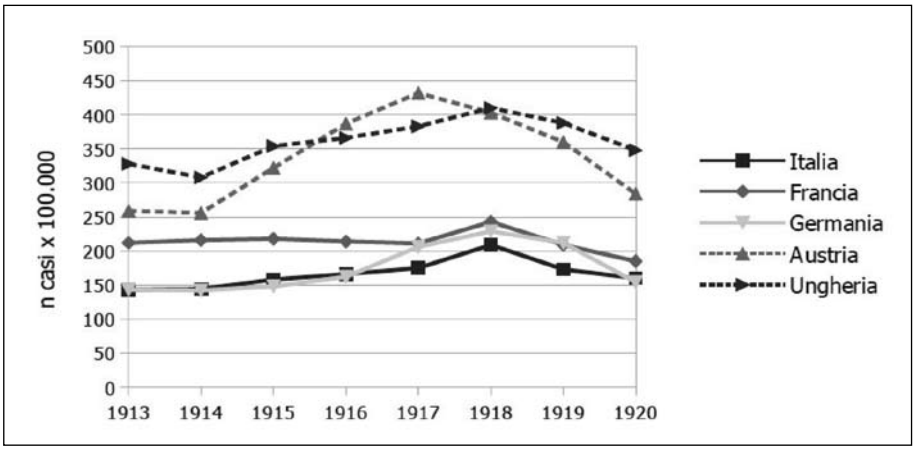


Figura 4. Incidenza della Tubercolosi in alcuni Paesi europei durante la Grande Guerra.
da: Drolet G.J. World War I and tuberculosis[22].

simile a quella di molti altri eserciti europei. Negli anni 1915-18, si stima che i casi siano stati 25.000, con una morbosità annua di 1,39 casi per 1000, simile quindi a quella d'anteguerra. A questi 25.000 vanno sommati 11.000 casi di tubercolosi riscontrati tra i prigionieri italiani restituiti dall'Austria-Ungheria; con l'inclusione di questi ultimi, la morbosità annua salirebbe pertanto al 4 per 1000[23].

Tra le misure di profilassi adottate durante la guerra, ricordiamo l'istituzione, nell'ambito di ciascuna Armata in zona di guerra e di ciascun Corpo d'Armata territoriale, di Ospedali specializzati o di Reparti di accertamento diagnostico per la tubercolosi. I militari riconosciuti affetti da forme tubercolari chiuse o iniziali venivano trasferiti presso Istituti climatici, le forme di media gravità presso Centri sanatoriali militari e le forme gravi presso speciali Reparti ospedalieri[24].

Meningite cerebro-spinale epidemica (meningococcica)

L'ultimo episodio epidemico in Italia prima della Grande Guerra risale agli anni 1893-1894. L'ingente mobilitazione militare del 1915 coincise con una nuova grave fase epidemica (2.767 casi denunciati nell'anno), che raggiunse l'acme nel 1916 (5.963 casi, di cui 2.255 letali), per poi attenuarsi negli anni seguenti (3.897 casi nel 1917 e 1.600 nel 1918) e che si diffuse ampiamente nelle guarnigioni militari e nella popolazione civile. Un terzo circa dei casi denunciati insorse in militari, in particolare nelle reclute[25]. Mancano dati precisi sull'incidenza della malattia nell'Esercito: gran parte dei casi si

verificò nelle caserme con maggiore affollamento della zona territoriale; tra le truppe schierate sul confine i casi insorsero prevalentemente in forma sporadica in militari appena giunti al fronte e raramente costituirono focolai epidemici, peraltro circoscritti[26].

Influenza pandemica del 1918

L'Italia fu il paese europeo in cui la pandemia influenzale del 1918 determinò il maggior eccesso di mortalità: +172%, rispetto alla media europea (+86%), nel biennio 1918-19[27]. Mancano dati precisi sull'impatto complessivo che la pandemia ebbe sull'Esercito; si sa tuttavia che furono colpite maggiormente le truppe dislocate nella zona territoriale rispetto a quelle della zona di guerra[28].

Nel periodo maggio-giugno 1918, la prima ondata epidemica si manifestò in forma estremamente diffusiva, interessando un numero elevatissimo di militari; in genere si trattò di casi di scarso impegno clinico, tanto che gli ammalati erano già in grado di riprendere servizio dopo 2-3 giorni di malattia. Ad esempio, nella Scuola di applicazione di Modena si ammalò la maggior parte dei 2500 allievi nel volgere di soli 7 giorni, ma il decorso della malattia fu benigno e solamente in 3 casi furono segnalate complicazioni broncopolmonari, di cui una con esito letale[29].

Con la seconda ondata epidemica (settembre-ottobre 1918), la malattia si manifestò in forma clinicamente più grave, per la frequente insorgenza di complicazioni respiratorie. Ad esempio, nei militari del presidio di Alessandria morirono 120 (19,4%) dei 620 soldati ricoverati nel locale ospedale militare per complicazioni polmonari[30]; nella Scuola di applicazione di Modena l'influenza colpì il 27% (677/2505) degli allievi (appartenenti ad un corso diverso da quello del giugno precedente), risparmiando tuttavia il personale che aveva contratto la malattia durante la precedente ondata epidemica; i casi letali da complicanze bronco-polmonari furono 22[29].

Al fine di contenere la pandemia, fu raccomandato di evitare l'affollamento negli accantonamenti, ricorrendo il più possibile agli attendamenti, di evitare o limitare il soggiorno in locali chiusi e di ricoverare i colpiti in locali separati da quelli degli altri ammalati (Circ. 405891 del 26/08/1918); fu inoltre raccomandato che, prima della partenza dai Centri di mobilitazione per il fronte, i complementi fossero sottoposti a visita medica e a sorveglianza sanitaria per 3 giorni (Circ. 406571 del 09/09/1918) e che medici ed infermieri ricorressero all'adozione di maschere protettive durante la permanenza nelle corsie degli ammalati di influenza (Circ. 15247 del 19/10/1918).

Malaria

All'inizio del XX secolo, l'introduzione del Chinino di Stato ridusse grandemente in Italia la mortalità per malaria, cui allora era esposta gran parte della popolazione: dagli oltre 15.000 casi letali del 1900 si passò ai circa 2.000 del 1914. Per effetto della chininizzazione, l'incidenza della malaria si ridusse significativamente anche nell'Esercito, diminuendo dai 19 casi per 1000 del 1906 ai 4 per 1000 del 1914[31].

Non sono noti i dati della morbosità della malaria nell'Esercito nel periodo della Grande Guerra; si stima tuttavia che nel periodo 1915-1918 i casi siano stati circa 200.000. Nel periodo maggio 1915 – ottobre 1917, furono colpite le truppe schierate sul litorale veneto e nell'immediato entroterra, in particolare nelle zone di Monfalcone, Cervignano, Grado, Aquileia e successivamente i reparti schierati sul Carso e sull'Isonzo. Nel periodo ottobre 1917 – novembre 1918, la malaria colpì gravemente i reparti dislocati nei pressi delle lagune di Venezia, Chioggia, Caorle e Marano e si estese a nord lungo il corso del

Misura profilattica	Militari interessati	Tempo di attuazione	Modalità di attuazione
Censimento dei malarici	Tutti	Mesi invernali (periodo pre-epidemico)	Screening basato sul rilievo anamnestico, sulla ricerca dei segni clinici e soprattutto sull'esame microscopico del sangue.
Bonifica dei malarici	Militari positivi al censimento	Mesi invernali (periodo pre-epidemico)	8 tavolette di chinino per os al giorno (2+3+3 = 1,6 g) per 6 giorni, poi 4 tavolette al giorno (2+2 = 0,8 g) per 14 giorni, infine 2 tavolette al giorno (1+1 = 0,4 g) per 2 mesi.
Terapia preventiva (chemio-profilassi)	Militari negativi al censimento	da marzo a dicembre, oppure da 10 gg prima dell'ingresso nelle aree malariche fino ad un mese dopo l'uscita	2 tavolette al giorno (1+1 = 0,4 g) al dì; nelle aree con malaria grave, la dose era raddoppiata: 4 tavolette al giorno (2+2 = 0,8 g) durante la stagione endemica

Tabella I. La profilassi antimalarica nell'Esercito durante la Grande Guerra.

Da: Schiassi F. Sull'organizzazione del servizio di profilassi contro la malaria nell'esercito mobilitato durante la campagna di guerra 1915-1918[33].

Piave, fino alle falde del Montello. *P.vivax* costituiva il 42% del totale delle infezioni, *P.falciparum* il 39%, *P.malariae* l'1% mentre il restante 19% delle infezioni fu determinato da forme plasmodiali miste[32].

Nelle zone malariche le Sezioni di Sanità erano in grado di effettuare nei casi sospetti l'esame microscopico del sangue per la ricerca dei parassiti malarici: i casi meno gravi di malaria venivano ricoverati nelle Infermerie temporanee, mentre i malati con prognosi superiore a 30 giorni venivano trasferiti presso Ospedali specializzati; decorsi 30 giorni, qualora fosse necessario proseguire la cura, erano ulteriormente trasferiti nei convalescenziari[33].

La profilassi antimalarica nell'Esercito era basata sul censimento dei malarici, sulla loro bonifica e sulla cura preventiva dei soggetti sani, secondo lo schema indicato nella Tabella I. Ulteriori provvedimenti di carattere preventivo erano rappresentati sia dalla bonifica del terreno, attuata mediante piccole e grandi bonifiche atte ad eliminare le situazioni favorevoli allo sviluppo dei vettori, sia dalla difesa meccanica, che consisteva nell'impiego di maschere, guanti protettivi e di zanzariere per schermare porte e finestre degli accantonamenti.

Altre patologie infettive di rilievo

L'*ittero epidemico* fu segnalato fin dal 1916 in tutti i settori del fronte. Dal punto di vista epidemiologico era caratterizzato da andamento sporadico o con limitati focolai, più frequenti nel periodo tardo-estivo o autunnale e colpiva elettivamente i soldati da poco giunti in zona di guerra. Spesso l'epidemia si diffondeva anche alla popolazione civile, come ad esempio nel Comune di Arsiè, dove fu colpito il 3-5% della popolazione[34]. Non si hanno dati di incidenza della malattia nelle truppe, ma si sa che nei periodi epidemici i casi di ittero rappresentavano circa il 15% del totale dei militari ricoverati per malattie infettive. L'andamento clinico della malattia era benigno e la letalità molto bassa, non superiore al 3 per 1000[35].

Già prima della Grande Guerra, il contrasto delle malattie a trasmissione sessuale nell'Esercito era basato su una serie di provvedimenti, quali la "Propaganda educativa sessuale", la profilassi individuale e l'isolamento e cura degli infetti. L'incidenza di queste malattie subì una notevole impennata durante la guerra, molto più evidente in zona territoriale che al fronte[36]. Nel 1915 furono istituiti gli *Uffici di Consulente d'Armata e di Ispettore di C.A. per le malattie veneree*, responsabili della vigilanza sui reparti "celtici" degli ospedali, sui Depositi dei corpi e relative infermerie e, in concorso con le autorità sanitarie civili, delle visite mediche relative alla profilassi delle malattie "celtiche". Fu potenziata la "Propaganda educativa sessuale",

mediante opuscoli e conferenze presso i Corpi, i Depositi truppe ed i luoghi di cura. Venivano inoltre regolarmente effettuate visite mediche settimanali della truppa, estensibili anche agli ufficiali; fu data ampia diffusione e potenziamento alla profilassi individuale, in appositi locali delle caserme e dei postriboli; gli ammalati erano curati ambulatorialmente mediante l'esecuzione di visite mediche settimanali, ad eccezione di quelli affetti da sifilide, ricoverati in reparti specializzati. Furono infine istituiti ospedali militari specializzati per la cura delle malattie veneree[37].

Conclusioni

La Grande Guerra costituì, sotto tutti i punti di vista, una sfida gigantesca per tutti i paesi belligeranti ed influì profondamente su ogni aspetto della vita sociale di gran parte della popolazione europea. Limitandoci tuttavia ad esaminare gli aspetti sanitari del conflitto, va sottolineato che questa sfida non si esaurì nell'esigenza, peraltro enorme e costantemente crescente, di contenere le perdite umane e di assicurare la sopravvivenza e la riabilitazione di milioni di feriti, ma mise anche a dura prova in tutto il continente la Sanità pubblica nella sua opera di controllo della diffusione delle malattie epidemiche.

A cent'anni dalla Grande Guerra, la nostra percezione delle malattie infettive è profondamente cambiata. Viviamo infatti in un'epoca nella quale alcune gravi e temibili malattie contagiose sono state eradicate (come il vaiolo) o in via di eliminazione (poliomielite) oppure in gran parte confinate a contesti geografici caratterizzati da condizioni di scarsa igiene, sempre più raramente riscontrabili in Europa e nel resto del mondo sviluppato, come la febbre tifoide, il tifo esantematico, il colera. La malaria è ormai diventata in Europa una malattia di importazione e la disponibilità di antibiotici consente di guarire la maggior parte delle malattie sessualmente trasmesse.

Tutto ciò era impensabile cento anni fa, quando i cardini della lotta contro le malattie infettive consistevano, tranne poche eccezioni, nella denuncia dei casi, nelle misure di isolamento degli ammalati, nei provvedimenti contumaciali nei confronti dei contatti, nelle procedure di disinfezione degli oggetti contaminati e nell'approvvigionamento di acqua potabile. Eppure, la rigorosa applicazione di queste semplici misure ha consentito di arginare efficacemente la diffusione, nell'Esercito e nell'Italia intera, di gravi malattie contagiose.

Non va infine dimenticato come la Grande Guerra abbia consentito di realizzare importanti acquisizioni non solo nel campo delle discipline

chirurgiche, ma anche in materia di prevenzione (vaccinazioni antitifo/paratifica ed anticolerica) ed abbia svolto un ruolo propulsivo fondamentale per l'allestimento di molti vaccini attualmente usati, come quello antitetanico ed antinfluenzale e per la ricerca e la sintesi di farmaci alternativi al chinino nella lotta contro la malaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Santucci S. *Organizzazione generale sommaria dei servizi sanitari militari italiani nella campagna di guerra 1915-1918.* Giornale di Medicina Militare. 1921: 261-271.
2. Dotti G. *Contributo alla storia del servizio di sgombero e trasporti sanitari in una Armata dell'Esercito italiano, dall'inizio della campagna al marzo 1917.* In "Atti del II Congresso Internazionale di Medicina e Farmacia Militare, vol. II", 1923: 87-92, Stabilimento Poligrafico per l'Amministrazione dello Stato, Roma.
3. Casarini A. *Guerra Italo-Austriaca (1915-18).* In "La Medicina Militare nella leggenda e nella Storia. Saggio storico sui servizi sanitari negli eserciti". Giornale di Medicina Militare. 1929: 575-617.
4. Botti F. *Evoluzione dei Servizi di Sanità, Veterinaria e di Commissariato (1915-1918).* In "La Logistica dell'Esercito Italiano (1831-1981), vol. II", 1991: 759-782, Stato Maggiore dell'Esercito – Ufficio Storico, Roma.
5. Bonomo L. *L'organizzazione sanitaria dell'Esercito italiano nella Grande Guerra, con speciale riguardo ai servizi chirurgici e profilattici da campo.* In "Atti del II Congresso Internazionale di Medicina e Farmacia Militare, vol. II", 1923: 61-70, Stabilimento Poligrafico per l'Amministrazione dello Stato, Roma.
6. Ghilarducci F. *La funzione della 1ª Ambulanza Radiologica di Armata durante tre mesi di lavoro al fronte.* Giornale di Medicina Militare. 1918: 216-234.
7. Casarini A. *La specializzazione tecnica come base di funzionamento del Servizio sanitario nell'Esercito italiano durante l'ultima guerra*. Giornale di Medicina Militare. 1925: 280-287.
8. Ferrero di Cavallerleone L. *Norme per gli ufficiali medici durante la campagna.* Giornale di Medicina Militare. 1915: 345-362.
9. Bruni N. *Tetano.* In "Igiene Militare", 1937: 477-485, Società Editrice Libraria, Roma.

10. Bruni N. *Gangrena gassosa.* In “Igiene Militare”, 1937: 485-488, Società Editrice Libraria, Roma.

11. Memmo G. *Il Servizio sanitario militare nell’ultima guerra*. Giornale di Medicina Militare. 1922: 3-48.

12. Ferrero di Cavallerleone L. *La vaccinazione antitifica nell’Esercito e in Libia.* Giornale di Medicina Militare. 1914: 3-18.

13. Bruni N. *Febbre tifoide.* In “Igiene Militare”, 1937: 319-354, Società Editrice Libraria, Roma.

14. Dopter C, De Lavergne V. *Le choléra.* In “Martin L e Brouardel G, ed. Traité d’Hygiène, vol. XX”, 1927: 723-891, Librairie JB Baillière et fils, Paris.

15. Romby P. *Note sui risultati ottenuti dalla vaccinazione anticolerica delle truppe della 3ª Armata.* In “Atti del II Congresso Internazionale di Medicina e Farmacia Militare, vol. II”, 1923: 307-309, Stabilimento Poligrafico per l’Amministrazione dello Stato, Roma.

16. Ferrari G. *Relazione del campo di prigionieri colerosi all’isola dell’Asinara nel 1915-16.* Libreria del Provveditorato Generale dello Stato, 1929, Torino.

17. Bruni N. *Dissenterie.* In “Igiene Militare”, 1937: 355-366, Società Editrice Libraria, Roma.

18. Levi della Vida M. *Alcune considerazioni sulla dissenteria bacillare nelle popolazioni del Bellunese e del Trevigiano.* Giornale di Medicina Militare. 1917: 1018-1026.

19. Memmo G. *Il vaiuolo nell’Esercito italiano e la sua profilassi.* Giornale di Medicina Militare. 1922: 102-104.

20. Dopter C, De Lavergne V. *Le typhus exanthématique.* In “Martin L e Brouardel G. Traité d’Hygiène, vol. XXI”, 1927: 192-315, Librairie JB Baillière et fils, Paris.

21. Bruni N. *Tifo esantematico.* In “Igiene Militare”, 1937: 434-442, Società Editrice Libraria, Roma.

22. Drolet GJ. *World War I and tuberculosis.* Am J Publ Health. 1945; 35: 689-97.

23. Bruni N. *Tubercolosi.* In “Igiene Militare”, 1937: 291-319, Società Editrice Libraria, Roma.

24. Mendes G. *La lotta antitubercolare nell’Esercito italiano durante la campagna di guerra 1915-1918.* Giornale di Medicina Militare. 1921: 298-302.

25. Lutrario A. *La meningite cerebro-spinale epidemica.* In “La tutela del’igiene e della Sanità pubblica durante la guerra e dopo la vittoria (1915-20), parte seconda, vol. primo”, 1922: 39-47. Tipografia Giovanni Artero, Roma.

26. Bruni N. *Meningite cerebro-spinale epidemica.* In “Igiene Militare”, 1937: 457-466, Società Editrice Libraria, Roma.

27. Ansart S, Pelat C, Boelle PY, Carrat F, Flahault A, Valleron AJ. *Mortality burden of the 1918-1919 influenza pandemic in Europe.* Influenza and Other Respiratory Viruses. 2009; 3: 99-106.

28. Bruni N. *Influenza.* In “Igiene Militare”, 1937: 472-477, Società Editrice Libraria, Roma.

29. Calò V. *L’influenza in due ricorsi epidemici (primavera ed autunno 1918)*. Giornale di Medicina Militare. 1919: 385-393.

30. Preti L. *L’epidemia attuale in Alessandria.* Giornale di Medicina Militare. 1918: 1056-1059.

31. Celli A. *Risultati ottenuti con la profilassi chininica.* In "Casagrandi O. Trattato italiano di Igiene, vol 6", 1934: 416-428, Unione Tipografico-Editrice Torinese, Torino.

32. Dionisi A. *La malaria delle terre redente.* Giornale di Medicina Militare. 1921: 221-236.

33. Schiassi F. *Sull'organizzazione del servizio di profilassi contro la malaria nell'esercito mobilitato durante la campagna di guerra 1915-1918.* Giornale di Medicina Militare. 1922: 13-35.

34. Nicola B. *L'ittero epidemico al campo.* Giornale di Medicina Militare. 1918: 44-50.

35. Vicentini A. *Ittero epidemico.* Giornale di Medicina Militare. 1917: 455.

36. Carruccio M. *La lotta antivenerea nell'Esercito italiano durante la campagna di guerra 1915-1918.* Giornale di Medicina Militare. 1921: 302-309.

37. Angelini A. *La profilassi antivenerea nell'Esercito italiano.* In "Atti del II Congresso Internazionale di Medicina e Farmacia Militare, vol. II", 1923: 317-319, Stabilimento Poligrafico per l'Amministrazione dello Stato, Roma.

MODULATION OF POST-NATAL CORTICAL BONE MODELING AND MECHANO-RESPONSIVENESS BY CONNEXIN43

Susan K. Grimston[1], Marcus P. Watkins[1], Joseph P. Stains[2], Roberto Civitelli[1]

[1] Division of Bone and Mineral Diseases - Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine - St. Louis, MO, USA

[2] Department of Orthopaedics
University of Maryland School of Medicine - Baltimore, MD, USA

Parole chiave: *Connessina 43*
Gap Junction
Meccanotransduzione

Key words: *Connexin 43*
Gap Junction
Mechanotransduction

Riassunto

La connessina 43 (Cx43), la più importante gap junction presente nell'osso, si è rivelata essere una proteina chiave nella regolazione delle funzioni osteoblastiche e nella risposta allo stimolo meccanico. Le mutazioni del gene di Cx43 (GJA1) nell'uomo sono correlate alla displasia oculo-digito-dentale (ODDD) e alla displasia craniometafisaria autosomica recessiva (CMD-AR); le cui caratteristiche comuni sono anomalie craniofaciali e l'allargamento, l'espansione e la modificazione tubulare delle metafisi delle ossa lunghe. Modelli animali di ODDD sono fenotipicamente simili tra loro e presentano molte di queste anomalie, che sono riconoscibili anche nei topi con con ablazione condizionata di Gja1 nella linea osteogenica e che consistono prevalentemente nello sviluppo postnatale di ossa lunghe con una sezione trasversa più larga del normale. Queste anormalità nel rimodellamento della corticale sono conseguenza di un aumentato riassorbimento osseo endocorticale, che si associa a espansione periostale ed assottigliamento corticale, ed assomigliano alle modificazioni corticali riscontrate nel ridotto uso o nell'invecchiamento. Infatti il deficit di Cx43 diminuisce la sensibilità degli osteoclasti riducendo

l'attivazione indotta dalla rimozione del carico meccanico, prevenendo così l'espansione dell'area midollare. Dall'altro lato il deficit di Cx43 aumenta la sensibilità periostale al carico meccanico nella corticale, che porta ad una aumentata formazione ossea periostale in risposta al carico anabolico. Quindi Cx43 modula il rimodellamento della corticale ossea in condizioni di omeostasi ed in risposta a carichi meccanici, riducendo sia il riassorbimento endocorticale osseo sia la formazione di periostio. Cx43 può rappresentare un nuovo target farmacologico per aumentare la resistenza della corticale ossea tramite la modulazione della risposta meccanocettiva.

Abstract
Connexin43 (Cx43), the major gap junction protein present in bone, has emerged as a key regulator of osteoblast function and of bone response to mechanical stimuli. Mutations of the Cx43 gene (*GJA1*) in humans have been linked to oculodentodigital dysplasia (ODDD) and craniometaphyseal dysplasia, autosomal recessive (CMD-AR); whose common features are craniofacial abnormalities and flaring, expansion or tubulation of the metaphyses of long bones. Animal models of ODDD phenocopy most of these abnormalities, which are also seen in mice with conditional *Gja1* ablation in the osteogenic lineage, and primarily consist in postnatal development of larger than normal cross-section of long bones. Such cortical modeling abnormalities are the consequence of accentuated endocortical bone resorption associated with periosteal expansion and cortical thinning, and resemble the changes occurring in the cortex upon disuse or aging. Indeed, Cx43 deficiency desensitizes endocortical osteoclasts from activation induced by removal of mechanical load, thus preventing medullary area expansion. On the other hand, Cx43 deficiency increases periosteal sensitivity to mechanical load in the cortex, resulting in accentuated periosteal bone formation in response to anabolic loading. Thus, Cx43 modulates cortical bone modeling in homeostatic conditions and in response to mechanical load by restraining both endocortical bone resorption and periosteal bone formation. Cx43 may represent a novel pharmacologic target for improving cortical bone strength through modulation of mechano-responsiveness.

Introduction

Adult bone is a dynamic tissue, constantly being remodeled in response to mechanical, hormonal, nutritional and environmental cues[1]. Remodeling is orchestrated through coordinated activities of bone forming cells – osteoblasts – and bone resorbing cells – osteoclasts. Osteocytes, embedded in the bone matrix are the most numerous of bone cells and are generally regarded as the sensor of mechanical load in bone[2]. One mechanism by which bone cells can coordinate their activity is intercellular communication via gap junctions, a particular type of intercellular junction that does not provide cell-cell anchorage but allows direct cell-to-cell communication[3,4]. Gap junctions are abundant among osteoblasts and osteocytes, and between osteocytes and surface osteoblasts and bone lining cells[5,6,7]. Gap junctions are composed of connexins arranged in hexameric arrays called connexons. Connexins are integral membrane proteins with 4 transmembrane domains and both amino and carboxyl termini in the cytoplasm. When two connexons from apposing cells align and dock, they form a transcellular channel that provides aqueous continuity between two cytosols. Connexons can also function as individual membrane channels, without docking to apposing connexons, in a conformation also called "hemichannels"[8]. The most abundant connexin present in bone is connexin43 (Cx43), encoded by the *Gja1* gene[9,10,11]. Other connexins are present in bone, namely Cx45, Cx40 and Cx37, which are expressed at various stages of development in the osteoblast lineage[9,12,13]. However, since their function in bone homeostasis is still largely unknown, this review will focus on the role of Cx43 in bone homeostasis and in adaptive responses to mechanical stimuli.

Connexin43 in Skeletal Homeostasis

The importance of Cx43 in bone development emerged with the report of craniofacial abnormalities, delayed ossification of the axial and appendicular skeleton, and osteoblast defects in mice with germline ablation of *Gja1*[14]. The discovery that the human disease oculodentodigital dysplasia (ODDD) is linked to *GJA1* mutations confirmed that Cx43 has a major role in skeletal development and homeostasis[15] Although many tissue and systems are affected with variable penetrance, patients with this largely autosomal dominant disease have primarily skeletal abnormalities including craniofacial dysmorphism, syndactyly of hands and feet, dentition abnormalities, and tubulation of long bones[15,16]. Two mouse models of ODDD have been so far described, the first one carries a germline heterozygous G60S *Gja1* mutation,

not found in ODDD patients[17,18], the second was generated by conditional replacement of one wild type allele with a *Gja1*^{G138R} mutant allele, frequently seen in ODDD patients[19,20]. Both mutants largely phenocopy the human disorder, with syndactyly, craniofacial and dentition abnormalities; they also disclose skeletal features not yet fully defined in the human disease, in particular, larger but thinner cortices, lower than normal bone mass and compromised bone strength[17,19,20]. Recently, two new *GJA1* mutations have been identified in 4 families with autosomal recessive craniometaphyseal dysplasia (CMD-AR), causing one amino acid change in the C-terminus tail of the protein[21]. Interestingly, these patients have a characteristic flaring and expansion of the metaphyses of long bones, whereas the diaphyses are unaffected[21,22]. They also have widening and tubulation of the metacarpals and phalanges, a feature shared with ODDD patients and remindful of the expanded cortices consistently found in ODDD and *Gja1* conditional knockout mice[20,23]. Considering their common genetic basis, it is possible that ODDD and CMD-AR represent two variants of the same syndrome. In any case, these human genetics findings corroborate the notion that the skeleton is a major site of action of Cx43.

Since germline *Gja1* deletion is embryonic lethal[24], various models of conditional ablation of *Gja1* at different stages of the osteogenic lineage have been developed over the past decade using different promoters to drive Cre-mediated *Gja1* recombination; *Dermo1/Twist2*, for deletion in the entire chondro-osteogenic lineage starting early in embryogenesis (*TW2cKO*)[20], *Col1a1* for ablation in committed, bone forming osteoblasts (*Col1cKO*)[25], *Bglap*, for deletion in fully differentiated osteoblasts (*OG2cKO*)[26,28], and *Dmp1*, which is believed to target primarily osteocytes but is also widely expressed in osteoblasts (*Dmp1cKO*)[28]. Common skeletal features have emerged in all these mouse mutants, consisting of abnormalities primarily affecting the cortex, which in the absence of Cx43 is larger but thinner in its cross-section, with larger marrow area[20,26,28]. Increased endocortical osteoclast resorption and periosteal bone formation are the fundamental mechanisms of the cortical modeling abnormalities of Cx43 deficient bones. In our hands, increased endocortical bone resorption is associated with decreased OPG production by Cx43 deficient osteoblasts or bone marrow stromal cells[20], probably via mechanisms analogous to those found for other Cx43 regulated genes[29,30,31,32,33]. Decreased OPG mRNA was also observed in whole bone extracts of *Dmp1cKO* model[28]. In the same study, RANKL was increased in Cx43 deficient calvaria cells in addition to decreased OPG[28]; and others have reported increased RANKL/OPG ratio in the osteocytic cell

line, MLO-Y4[26,27,28]. Despite these discrepancies, it is clear that Cx43 in cells of the osteogenic lineage inhibits osteoclastogenesis through paracrine effects. Indeed, increased osteoclast number on the endocortical surface is a common finding in all models of *Gja1* deletion[20,26,28,34]. It should be noted that osteoclasts also express Cx43[35], and gap junctions may be involved in osteoclastogenesis[36]; however, direct communication among osteoclasts or between osteoclasts and other bone cells through Cx43 gap junctions has not been demonstrated. Increased endocortical bone resorption in Cx43 deficient bones expands the medullary cavity and the associated enhanced periosteal bone apposition result in a larger cortical cross section (Figure 1). Notably, the increased periosteal bone apposition is sufficient to maintain a normal cortical thickness only when *Gja1* ablation is restricted to differentiated osteoblasts and osteocytes[28]; when osteoblast and/or precursors are targeted by *Gja1* deletion, periosteal bone formation does not fully compensate for endocortical resorption, resulting in cortical thinning[20,26,34]. Furthermore, despite an increased geometric moment of inertia (reflecting resistance of bone to bending forces), cortical bone strength is decreased in Cx43 deficient bones, associated with decreased cortical bone mineral density, increased cortical porosity, production of disorganized fibrillar collagen matrix and woven bone appearance[20], underscoring an intrinsic defect of bone forming cells.

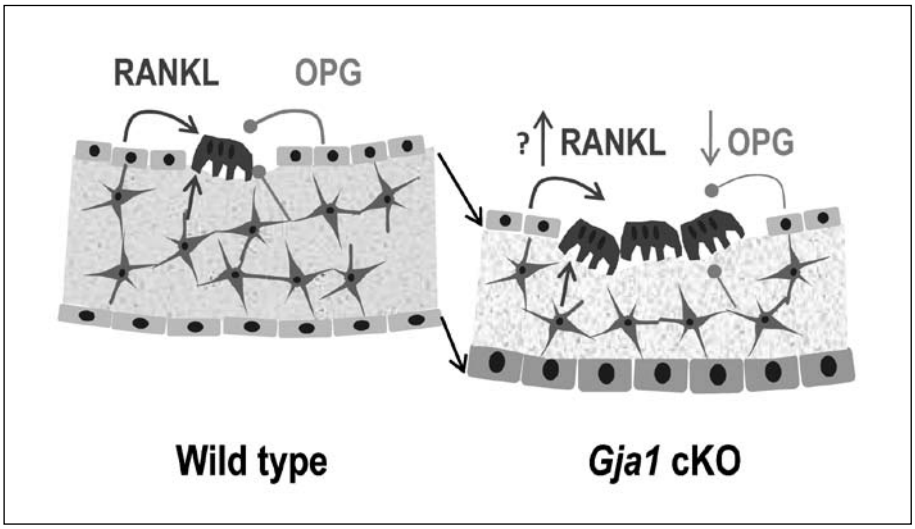


Figure 1. Graphic representation of a section of cortical bone in wild type and Gja1 *conditional knockout (*Gja1 cKO*) mice, showing the homeostatic changes and potential mechanisms consequent to* Gja1 *ablation. Black arrows indicate centrifugal expansion of the cortex.*

That the increased endocortical bone resorption is the main pathophysiologic abnormality consequent to Cx43 deficiency in the osteoblastic lineage is demonstrated by normalization of cortical thickness and bone strength by treatment of Cx43 deficient animals with bisphosphonates, potent bone resorption inhibitors[37]. Thus, Cx43 serves different functions at different stages of the osteoblast differentiation program, control of cell proliferation in osteogenic precursors[20,27], precursor maturation into a functional osteoblast via facilitation of Runx2-Osx transition[20,31,32], stimulation of matrix protein production by osteoblasts[20,29], regulation of osteoblast apoptosis[27,38], response to anabolic agents[25,31,33,39], support for osteoclastogenesis[20,28], and modulation of mechanical responses via osteocytes and osteoblasts[26,28,40,41].

Connexin43 and Mechanotransduction

The cortical modeling abnormalities of Cx43 deficient bones are similar to those occurring as a result of skeletal mechanical unloading (e.g. space flight, prolonged bed rest), and during skeletal aging. While mice with a conditional *Gja1* deletion in bone forming cells do not age prematurely, there is substantial evidence that Cx43 plays an essential role in mechanotransduction. Recent in vivo work has shown that Gja1 deficient mice exhibit an abnormal response to mechanical loading and unloading, supporting the hypothesis that in the absence of Cx43 bone perceives normal ambulatory mechanical loading as a disuse scenario, resulting in abnormal activation of endocortical osteoclasts and eventual expansion of the marrow cavity[20,26,28,34]. Further strengthening this notion is the observation that such abnormalities develop post-natally. Newborn *TW2cKO* mice, having yet to experience the mechanical forces of normal ambulation, do not display the enlarged marrow cavity and cortical thinning evident in the more mature, fully ambulating (1 month and older) animals[23].

Connexin43 Alters Cortical Responses to Mechanical Loading

The development of skeletal specific gene deletion models has allowed testing of Cx43 role in mechano-responsiveness in vivo. An early study from our group using *Col1cKO* mice demonstrated that application of mechanical load with a 3-point bending protocol resulted in an attenuated endocortical bone formation response in mutant relative to WT littermates, assessed by reduced calcein labeling at sites of maximum tension and pressure[40]. Notably, direct measurement of periosteal strain using strain

gauges indicated, somewhat surprisingly, that greater loads were necessary to generate strains in the *Col1cKO* comparable to those obtained in WT littermates. Such discrepancy may be related to the different geometry and/or altered material properties of Cx43 deficient bones. While these results pointed to a positive action of Cx43 on cortical bone response to mechanical load, an apparent opposite result was later reported by another group using cantilever bending to generate a bending moment at the midshaft of the tibia in vivo in *OG2cKO* mice, in which Gja1 is ablated in mature osteoblasts and osteocytes[26]. Notably, endocortical bone formation was not reported. Aside the different loading regimes and strain applied, these two studies raised the intriguing hypothesis that the periosteal and endosteal surfaces may respond differently to mechanical loading, and that the absence of Cx43 amplifies such difference. We recently tested this hypothesis in young (2-month-old) *Tw2cKO* mice, using axial tibial compression, a more physiologically relevant loading regime. Strain gauge studies confirmed that as for *Col1cKO*[40] and *OG2cKO* mice[26], *Tw2cKO* mice require a greater load to generate the same periosteal strain as in WT littermates[41]. We applied a loading force that would generate the same strain (1200με) in both genotypes. In contrast to our earlier study using 3-point bending in older mice, axial loading did not stimulate significant bone formation on the endocortical surface in either genotype. In fact, endocortical bone formation was paradoxically decreased by axial tibial loading, and this decrease was more pronounced in *Tw2cKO* mice, a finding consistent with our previous study[40]. More importantly, axial loading stimulated periosteal bone formation in both genotypes; however, a larger strain (1900με) was necessary in WT mice to obtain the same degree of periosteal response obtained by applying 1200 με to *Tw2cKO* mice. Thus, confirming the cantilever bending study[26], lack of Cx43 increases the sensitivity of periosteal bone formation to mechanical load. Such conclusion has been further corroborated by a recent study using ulna compression to apply mechanical load to *Dmp1cKO* mice (4-month-old), demonstrating that loading enhances periosteal bone formation response, while not affecting endocortical bone formation in either genotype[42]. Two groups have reported that osteocyte apoptosis may be involved in Cx43 modulation of periosteal and endocortical response to mechanical loading[28,43]. Intriguingly, apoptotic osteocytes are only prevalent in the cortex of long bones and not in trabecular regions[43]. Osteocyte apoptosis has also been proposed as a mechanism for recruiting osteoclasts to the endocortical surface in Cx43 deficient mice[28]. The precise relationship among osteocyte apoptosis and Cx43 expression in mechano-transduction is an emerging area of research.

The studies just reviewed provide consistent evidence that the endocortical and periosteal envelopes respond independently to mechanical load. In the absence of Cx43 responses at the endocortical and periosteal surfaces are not only independent but, at least in one case[40,41] even opposite. These novel concepts strengthen the physiologic importance of cortical bone in the homeostatic response to mechanical stimuli. They also raise questions for future research. For example, is periosteal bone apposition directly coupled to enhanced endocortical osteoclast activity, thus representing an adaptive reaction, or are the two processes independently regulated? Are the different responses at the endocortical and periosteal surfaces driven by different sensitivities of endocortical or periosteal cells to mechanical stimuli, or are the cells on the two envelopes exposed to different paracrine regulators? Are the osteocytes the key mechano-sensing cells, which, in the absence of Cx43, inappropriately perceive the loads of normal ambulation activities? Is Cx43 in osteoblasts and/or osteocytes directly involved in the sensing and/or transduction of mechanical signals in bone? In the absence of Cx43, is there increased osteocytic apoptosis and therefore decreased conduction of mechanical signals through bone? Finally, what is the molecular nature of the signals being communicated by these cells to regulate cortical bone modeling and remodeling? Addressing these questions may be challenging, but it would expand our knowledge of how the cortex is modeled under the effect of mechanical load and whether Cx43 can be used as a potential therapeutic target for maximizing the anabolic effect of load.

Connexin43 Sensitizes Cortical Bone to Unloading

Substantial work has also been produced on the other end of the spectrum, i.e. how Cx43 modulates response to skeletal unloading. Our laboratory applied a method consisting of temporary muscle paralysis in the right hind limb induced by one injection of Botulinum Toxin Type A (BtxA)[34]. In this study, 4-month-old male *Col1cKO* mice lost cancellous bone at the same rate and extent as did WT mice; this loss was followed by slow and partial recovery within 19 weeks. However, *Col1cKO* mice were insensitive to the effect of muscle paralysis on cortical bone compared to WT mice, in which loss of muscle function led to a significant expansion of the medullary cavity and cortical thinning associated with increased number of endocortical osteoclasts. Indeed, osteoclast number and cortical thickness 19 weeks after induction of muscle paralysis in wild type mice were very similar to control, non-BtxA injected *Col1cKO* mice, further suggesting that one of the main

function of Cx43 in the cortex is to modulate responses to mechanical load[34]. Indeed, recent studies using hind limb unloading by tail suspension provides corroborating evidence to the role of Cx43 in cortical response to removal of skeletal mechanical load[43,44]. Whereas the BtxA method addresses the role of muscle function on bone homeostasis, hind limb unloading models weightlessness, even though it does not reproduce loss of gravity[45]. Consistent with our BtxA-based study, limb unloading caused both trabecular and cortical bone loss in wild type animals, and cortical bone changes were attenuated in *OG2cKO* mice. At slight variance with our study, however, unloading-induced trabecular bone loss was also attenuated in the Cx43 deficient mice compared to wild type[44]. Interestingly, when Cx43 deficient mice were subjected to unloading, increased whole bone *Sost* expression and decreased osteoclast markers were shown[43]. These findings strengthen the notion that Cx43 deficiency decreases bone sensitivity to skeletal unloading.

Mechanisms of Connexin43 Modulation of Mechano-responsiveness

Understanding how Cx43 alters cell function and gene expression in bone subjected to mechanical loading and unloading would greatly help clarify the complex actions of Cx43 in mechanotransduction. In our axial tibial compression study, mRNA products associated with bone formation and *Cox*-2, a known mechanically responsive gene, were up-regulated to a significantly lesser degree in *Tw2cKO* compared to wild type bones[41]. Conversely, genes associated with bone resorption e.g. *Rankl* were down regulated by loading and Cx43 deficiency. Importantly, this study also showed that the abundance of *Sost* mRNA was lower in *Tw2cKO* than in wild type bones in resting conditions. Since sclerostin is a Wnt inhibitor, this observation may theoretically provide a mechanism for the increased periosteal bone apposition in mutant mice. Consistent with this hypothesis, others reported increased β-catenin abundance and up-regulation of the Wnt target gene Axin-2 in *Dmp1cKO* mice at baseline and after compression loading[42]. Indeed, it has been shown that mechanical loading leads to stabilization and accumulation of β-catenin in the cytoplasm[46,47], and sensitivity to mechanical loading is related to cytoplasmic β-catenin levels[48]. Although the accumulated data strongly suggest that Wnt/β-catenin signaling is involved in Cx43 modulation of mechano-responsiveness, the mechanisms of this modulatory action remain largely to be determined. For example, sclerostin is decreased in Cx43 deficient mice and it is further down-regulated by mechanical stimulation[20,28,41]. However, decreased sclerostin is

inconsistent with defective osteoblast differentiation and function in Cx43 deficient mice[14,20], which would instead point to deficient Wnt signaling. Indeed, expression of several osteoblast genes are down-regulated by interference with Cx43 expression or function[10,29,30,32]. One possibility is that Cx43 deficient osteoblasts may develop a "resistance" to Wnt signals – and perhaps to other stimulators of differentiation – so that decreased sclerostin may represent a homeostatic response in an attempt to overcome such resistance. Although the increased Wnt stimulus does not fully overcome the resistance to full differentiation, it may generate a proliferative response in osteoblast precursors. Such a model would be consistent with increased periosteal bone apposition but production of an abnormal, under-mineralized organic matrix (Figure 1). Further complexity arises from the fact that Cx43 itself is a Wnt target gene[48,49]. It is also unclear whether Cx43 directly senses mechanical load, or provides a mechanism to maximize skeletal response to mechanical load. Work from one group proposed that Cx43 hemichannels open in response to fluid flow, and that this requires a physical interaction between Cx43 and $\alpha_5\beta_1$. In this model, the integrin heterodimer functions as the mechanical sensor of fluid flow-induced shear stress, and conformational changes open Cx43 hemichannels[50]. This intriguing working model has yet to be corroborated by in vivo data and reconciled with the now established fact that lack of Cx43 leads to different bone formation responses at the endocortical and periosteal surfaces, as discussed above. Cx43 gap junction-dependent and Cx43 hemichannel-dependent calcium waves have also been implicated in mechanosensing by bone cells in culture[51,54]. Undoubtedly, numerous second messenger systems are likely to relay through gap junctions among osteocytes, osteoblasts and progenitor cells to regulate the tissue response to mechanical stress. A better understanding of how Cx43 modulates mechanical responsiveness at the molecular level will help devise more effective approaches to potential interference with Cx43 action for therapeutic purposes.

Cx43 Deficiency Models Aging of Cortical Bone

The cortical architecture of Cx43 deficient long bones is also reminiscent of aging bones and in particular cortical expansion[55,56]. Such similarity also extends to the bone matrix. Collagen cross-linking and lysyl oxidase activity decline with age[57,58]; and *TW2cKO* bones have reduced abundance of *Lox* mRNA associated with abnormal collagen fiber organization and decreased mineralization[20]. Further, the ratio of nonreducible/reducible collagen cross

links is reduced in *OG2cKO* mice[28], but not in *Dmp1cKO* mice[59], consistent with the notion that the skeletal consequences of *Gja1* ablation are less severe at late stages of osteoblast differentiation. Nonetheless, these results strengthen the notion that Cx43 deficiency resembles bone aging. Further, it has been argued that since Cx43 is a Wnt target gene[48,49] and Wnt signaling tends to decrease with age[60,61], any reduction in Cx43 occurring in the backdrop of decreased Wnt signaling may mediate some of the bone changes induced by aging. It is tempting to speculate that as a function of age, Cx43 expression and gap junctional communication decrease and bone becomes osteopenic and more sensitive to load as in Cx43 deficient mice. However, data are conflicting regarding skeletal mechano-responsiveness in aging, with increased[62,63], unchanged[64,65,66,67,68], but also decreased[69,70] bone formation response being reported. Harold Frost was the first, many years ago, to posit that the minimum effective strain mechanostat set point for bone remodeling increases with age, such that loads previously perceived as being within the physiological range, are perceived as below that set point in an aged system[71]. As noted earlier, the same concept is applicable to Cx43 deficient bones. Hence, Cx43 may provide a unifying mechanism linking aging and mechano-sensing in cortical modeling.

Translating Connexin Biology to Human Disease

Connexin biology in the skeleton is a vibrant area of research. New developments in mouse genetics and skeletal imaging have propelled activity in this area for the past few years. The accumulated knowledge establishes Cx43 as a key molecule for skeletal homeostasis, and in particular for post-natal cortical modeling and for skeletal responsiveness to mechanical forces (loading and unloading). Accordingly, it has been suggested that a transient decrease in Cx43 might serve as a therapeutic technique to enhance the anabolic response of bone to mechanical loading[26]. This desirable effect will have to be reconciled with attenuated endocortical response to load and the increased endocortical bone resorption occurring in Cx43 deficiency. Conceivably, one could use short-term inhibition of Cx43 for preventing disuse bone loss in an acute or short-term setting; in the long-term, up-regulation of Cx43 might be more desirable for facilitating bone formation. Connexin43 can communicate both osteoanabolic and osteocatabolic signals among bone cells, depending upon cellular context, anatomical location and the nature of the extracellular cue (e.g., loading or unloading). While in vivo validation of these findings is required, identifying the second messenger networks that

are diffused among osteoblast and osteocytes will be a crucial element in developing therapies that utilize Cx43 to improve cortical bone in aging and disuse. We are still at an early stage in regards to developing connexin-based therapeutics. Nonetheless, the substantial knowledge accumulated over the past two decades has now reached a point where one can begin to develop strategies for translating this knowledge into clinically useful directions. This area of research is likely to offer novel therapeutic options to improve bone health in disuse and other forms of osteoporosis.

Acknowledgements

Part of the work reported here was supported by NIH grants AR041255 (to RC), AR052719, AR063631 (to JPS), by the Washington University Core Center for Musculoskeletal Biology and Medicine (P30 AR057235), and by grants from the Barnes-Jewish Foundation.

Conflict of Interest

Roberto Civitelli receives research support from Amgen, and holds stock of Amgen, Eli-Lilly and Merck & Co.

REFERENCES

1. Grimston SK. *An application of mechanostat theory to research design: a theoretical model.* Med Sci Sports Exerc 1993;25: 1293-1297.

2. Bonewald LF, Johnson ML. *Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling.* Bone 2008; 42: 606-15.

3. Goodenough DA, Goliger JA, Paul DL. *Connexins, connexons, and intercellular communication.* Ann Rev Biochem 1996; 65: 475-502.

4. Paul DL. *New functions for gap junctions. [Review].* Curr Opin Cell Biol 1995; 7: 665-672.

5. Jones SJ, Gray C, Sakamaki H, Arora M, Boyde A, Gourdie R, et al. *The incidence and size of gap junctions between the bone cells in rat calvaria.* Anat Embriol 1993;187: 343-352.

6. Doty SB. *Morphological evidence of gap junctions between bone cells.* Calcif Tissue Int 1981; 33: 509-511.

7. Marotti G, Ferretti M, Muglia MA, Palumbo C, Palazzini S. *A quantitative evaluation of osteoblast-osteocyte relationships on growing endosteal surface of rabbit tibiae.* Bone 1992; 13: 363-368.

8. Goodenough DA, Paul DL. *Beyond the gap: functions of unpaired connexon channels.* Nat Rev Mol Cell Biol 2003; 4: 285-294.

9. Steinberg TH, Civitelli R, Geist ST, Robertson AJ, Hick E, Veenstra RD, et al. *Connexin43 and connexin45 form gap junctions with different molecular permeabilities in osteoblastic cells.* EMBO Journal 1994; 13: 744-750.

10. Civitelli R, Stains JP, Shin CS, Jørgensen N. *Intercellular junctions and cell-cell communication in the skeletal system.* In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, editors. Principles of Bone Biology. 3 ed. San Diego: Academic Press; 2008, p. 425-444.

11. Civitelli R, Beyer EC, Warlow PM, Robertson AJ, Geist ST, Steinberg TH. *Connexin43 mediates direct intercellular communication in human osteoblastic cell networks.* J Clin Invest 1993; 91: 1888-1896.

12. Pizard A, Burgon PG, Paul DL, Bruneau BG, Seidman CE, Seidman JG. *Connexin 40, a target of transcription factor Tbx5, patterns wrist, digits, and sternum.* Mol Cell Biol 2005; 25: 5073-5083.

13. Paic F, Igwe JC, Nori R, Kronenberg MS, Franceschetti T, Harrington P, et al. *Identification of differentially expressed genes between osteoblasts and osteocytes.* Bone 2009; 45: 682-92.

14. Lecanda F, Warlow PM, Sheikh S, Furlan F, Steinberg TH, Civitelli R. *Connexin43 deficiency causes delayed ossification, craniofacial abnormalities, and osteoblast dysfunction.* J Cell Biol 2000; 151: 931-944.

15. Paznekas WA, Boyadjiev SA, Shapiro RE, Daniels O, Wollnik B, Keegan CE, et al. *Connexin 43 (GJA1) mutations cause the pleiotropic phenotype of oculodentodigital dysplasia.* Am J Hum Gen 2003; 72: 408-418.

16. Shibayama J, Paznekas W, Seki A, Taffet S, Jabs EW, Delmar M, et al. *Functional characterization of connexin43 mutations found in patients with oculodentodigital dysplasia.* Circ Res 2005; 96: e83-e91.

17. Flenniken AM, Osborne LR, Anderson N, Ciliberti N, Fleming C, Gittens JE, et al. *A Gja1 missense mutation in a mouse model of oculodentodigital dysplasia.* Development 2005; 132: 4375-4386.

18. Churko JM, Chan J, Shao Q, Laird DW. *The G60S connexin43 mutant regulates hair growth and hair fiber morphology in a mouse model of human oculodentodigital dysplasia.* J Invest Dermatol 2011; 131: 2197-2204.

19. Dobrowolski R, Sasse P, Schrickel JW, Watkins M, Kim JS, Rackauskas M, et al. *The conditional connexin43G138R mouse mutant represents a new model of hereditary oculodentodigital dysplasia in humans.* Hum Mol Gen 2008;17: 539-554.

20. Watkins M, Grimston SK, Norris JY, Guillotin B, Shaw A, Beniash E, et al. *Osteoblast connexin43 modulates skeletal architecture by regulating both arms of bone remodeling.* Mol Biol Cell 2011; 22: 1240-1251.

21. Hu Y, Chen IP, de Almeida S, Tiziani V, Do Amaral CM, Gowrishankar K, et al. *A novel autosomal recessive GJA1 missense mutation linked to Craniometaphyseal dysplasia.* PloS one 2013; 8: e73576.

22. David JEA, Palmer PES. *Familial Matathyseal Dysplasia.* The Journal of Bone and Joint Surgery 1958; 40B: 86-93.

23. Grimston SK, Watkins MP, Stains JP, Civitelli R. *Connexin43 modulates post-natal cortical bone modeling and mechano-responsiveness.* BoneKEy reports 2013; 2: 446.

24. Reaume AG, De Sousa PA, Kulkarmi S, Langille BL, Zhu D, Davies TC, et al. *Cardiac malformation in neonatal mice lacking connexin43.* Science 1995; 267: 1831-1834.

25. Chung DJ, Castro CH, Watkins M, Stains JP, Chung MY, Szejnfeld VL, et al. *Low peak bone mass and attenuated anabolic response to parathyroid hormone in mice with an osteoblast-specific deletion of connexin43.* J Cell Sci 2006; 119: 4187-4198.

26. Zhang Y, Paul EM, Sathyendra V, Davison A, Sharkey N, Bronson S, et al. *Enhanced osteoclastic resorption and responsiveness to mechanical load in gap junction deficient bone.* PloS one 2011; 6: e23516.

27. Plotkin LI, Lezcano V, Thostenson J, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T. *Connexin 43 is required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo.* J Bone Miner Res 2008; 23: 1712-1721.

28. Bivi N, Condon KW, Allen MR, Farlow N, Passeri G, Brun LR, et al. *Cell autonomous requirement of connexin 43 for osteocyte survival: consequences for endocortical resorption and periosteal bone formation.* J Bone Miner Res 2012; 27: 374-389.

29. Stains JP, Lecanda F, Screen J, Towler DA, Civitelli R. *Gap junctional communication modulates gene transcription by altering the recruitment of Sp1 and Sp3 to connexin-response elements in osteoblast promoters.* J Biol Chem 2003; 278: 24377-24387.

30. Stains JP, Civitelli R. *Gap junctions regulate extracellular signal-regulated kinase signaling to affect gene transcription.* Mol Biol Cell 2005; 16: 64-72.

31. Lima F, Niger C, Hebert C, Stains JP. *Connexin43 potentiates osteoblast responsiveness to fibroblast growth factor 2 via a protein kinase C-delta/Runx2-dependent mechanism.* Mol Biol Cell 2009; 20: 2697-2708.

32. Niger C, Lima F, Yoo DJ, Gupta RR, Buo AM, Hebert C, et al. *The transcriptional activity of osterix requires the recruitment of Sp1 to the osteocalcin proximal promoter.* Bone 2011; 49: 683-692.

33. Niger C, Buo AM, Hebert C, Duggan BT, Williams MS, Stains JP. *ERK Acts in Parallel to PKC delta to Mediate the Connexin43-dependent Potentiation of Runx2 Activity by FGF2 in MC3T3 Osteoblasts.* Am J Physiol Cell Physiol 2012.

34. Grimston SK, Goldberg DB, Watkins M, Brodt MD, Silva MJ, Civitelli R. *Connexin43 deficiency reduces the sensitivity of cortical bone to the effects of muscle paralysis.* J Bone Miner Res 2011; 26: 2151-2160.

35. Ransjo M, Sahli J, Lie A. *Expression of connexin 43 mRNA in microisolated murine osteoclasts and regulation of bone resorption in vitro by gap junction inhibitors.* Biochem Biophy Res Comm 2003; 303: 1179-1185.

36. Matemba SF, Lie A, Ransjo M. *Regulation of osteoclastogenesis by gap junction communication.* J.Cell Biochem. 2006;99: 528-537.

37. Watkins MP, Norris JY, Grimston SK, Zhang X, Phipps RJ, Ebetino FH, et al. *Bisphosphonates improve trabecular bone mass and normalize cortical thickness in ovariectomized, osteoblast connexin43 deficient mice.* Bone 2012; 51: 787-794.

38. Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. *Connexin43 hemichannel opening: A requirement for bisphosphonate-mediated prevention of osteocyte apoptosis.* J Bone Miner Res 2000; 15: S172.

39. Bivi N, Lezcano V, Romanello M, Bellido T, Plotkin LI. *Connexin43 interacts with barrestin: a pre-requisite for osteoblast survival induced by parathyroid hormone.* J Cell Biochem 2011; 112: 2920-2930.

40. Grimston SK, Brodt MD, Silva MJ, Civitelli R. *Attenuated response to in vivo mechanical loading in mice with conditional osteoblast ablation of the connexin43 gene (Gja1).* J Bone Miner Res 2008; 23: 879-886.

41. Grimston SK, Watkins MP, Brodt MD, Silva MJ, Civitelli R. *Enhanced periosteal and endocortical responses to axial tibial compression loading in conditional connexin43 deficient mice.* PloS one 2012; 7: e44222.

42. Bivi N, Pacheco-Costa R, Brun LR, Murphy TR, Farlow NR, Robling AG, et al. *Absence of Cx43 Selectively from Osteocytes Enhances Responsiveness to Mechanical Force in Mice.* J Orthop Res 2013.

43. Lloyd SA, Loiselle AE, Zhang Y, Donahue HJ. *Connexin 43 deficiency desensitizes bone to the effects of mechanical unloading through modulation of both arms of bone remodeling.* Bone 2013; 57: 76-83.

44. Lloyd SA, Lewis GS, Zhang Y, Paul EM, Donahue HJ. *Connexin 43 deficiency attenuates loss of trabecular bone and prevents suppression of cortical bone formation during unloading.* J Bone Miner Res 2012; 27: 2359-2372.

45. Morey-Holton ER, Globus RK. *Hindlimb unloading rodent model: technical aspects.* J Appl Physiol 2002; 92: 1367-1377.

46. Johnson ML. *The high bone mass family--the role of Wnt/Lrp5 signaling in the regulation of bone mass.* J Musculoskelet Neuronal Interact 2004; 4: 135-138.

47. Norvell SM, Alvarez M, Bidwell JP, Pavalko FM. *Fluid shear stress induces beta-catenin signaling in osteoblasts.* Calcif Tissue Int 2004; 75: 396-404.

48. Robinson JA, Chatterjee-Kishore M, Yaworsky PJ, Cullen DM, Zhao W, Li C, et al. *Wnt/beta-catenin signaling is a normal physiological response to mechanical loading in bone.* J Biol Chem 2006; 281: 31720-31728.

49. van der Heyden MA, Rook MB, Hermans MM, Rijksen G, Boonstra J, Defize LH, et al. *Identification of connexin43 as a functional target for Wnt signalling.* J Cell Sci 1998; 111 (Pt 12): 1741-1749.

50. Batra N, Burra S, Siller-Jackson AJ, Gu S, Xia X, Weber GF, et al. *Mechanical stress-activated integrin alpha5beta1 induces opening of connexin 43 hemichannels.* Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109: 3359-3364.

51. Jorgensen NR, Geist ST, Civitelli R, Steinberg TH. *ATP- and gap junction-dependent intercellular calcium signaling in osteoblastic cells.* J Cell Biol 1997; 139: 497-506.

52. Huo B, Lu XL, Costa KD, Xu Q, Guo XE. *An ATP-dependent mechanism mediates intercellular calcium signaling in bone cell network under single cell nanoindentation.* Cell Calcium 2010; 47: 234-241.

53. Lu XL, Huo B, Chiang V, Guo XE. *Osteocytic network is more responsive in calcium signaling than osteoblastic network under fluid flow.* J Bone Miner Res 2012; 27: 563-574.

54. Yellowley CE, Li Z, Zhou Z, Jacobs CR, Donahue HJ. *Functional gap junctions between osteocytic and osteoblastic cells.* J Bone Miner Res 2000; 15: 209-217.

55. Ruff CB, Hayes WC. *Subperiosteal expansion and cortical remodeling of the human femur and tibia with aging.* Science 1982; 217: 945-948.

56. Milovanovic P, Adamu U, Simon MJ, Rolvien T, Djuric M, Amling M, et al. *Age- and Sex-Specific Bone Structure Patterns Portend Bone Fragility in Radii and Tibiae in Relation to Osteodensitometry: A High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography Study in 385 Individuals.* The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences 2015.

57. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. *The role of collagen in bone strength.* Osteoporos Int 2006; 17: 319-336.

58. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. *Age-related changes in the collagen network and toughness of bone.* Bone 2002; 31: 1-7.

59. Bivi N, Nelson MT, Faillace ME, Li J, Miller LM, Plotkin LI. *Deletion of Cx43 from osteocytes results in defective bone material properties but does not decrease extrinsic strength in cortical bone.* Calcif Tissue Int 2012; 91: 215-224.

60. Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. *Age-dependent Wnt gene expression in bone and during the course of osteoblast differentiation.* Age (Dordr) 2008; 30: 273-282.

61. Krishnan V, Bryant HU, MacDougald OA. *Regulation of bone mass by Wnt signaling.* J Clin Invest 2006; 116: 1202-1209.

62. Buhl KM, Jacobs CR, Turner RT, Evans GL, Farrell PA, Donahue HJ. *Aged bone displays an increased responsiveness to low-intensity resistance exercise.* J Appl Physiol 2001; 90: 1359-1364.

63. Leppanen OV, Sievanen H, Jokihaara J, Pajamaki I, Kannus P, Jarvinen TL. *Pathogenesis of age-related osteoporosis: impaired mechano-responsiveness of bone is not the culprit.* PloS one 2008; 3: e2540.

64. Raab DM, Smith EL, Crenshaw TD, Thomas DP. *Bone mechanical properties after exercise training in young and old rats.* J Appl Physiol 1990; 68: 130-134.

65. Umemura Y, Ishiko T, Tsujimoto H, Miura H, Mokushi N, Suzuki H. *Effects of jump training on bone hypertrophy in young and old rats.* Int J Sports Med 1995; 16: 364-367.

66. Jarvinen TL, Pajamaki I, Sievanen H, Vuohelainen T, Tuukkanen J, Jarvinen M, et al. *Femoral neck response to exercise and subsequent deconditioning in young and adult rats.* J Bone Miner Res 2003; 18: 1292-1299.

67. Silva MJ, Brodt MD, Lynch MA, Stephens AL, Wood DJ, Civitelli R. *Tibial loading increases osteogenic gene expression and cortical bone volume in mature and middle-aged mice.* PloS one 2012; 7: e34980.

68. Brodt MD, Silva MJ. *Aged mice have enhanced endocortical response and normal periosteal response compared with young-adult mice following 1 week of axial tibial compression.* J Bone Miner Res 2010; 25: 2006-2015.

69. Hoshi A, Watanabe H, Chiba M, Inaba Y. *Effects of exercise at different ages on bone density and mechanical properties of femoral bone of aged mice.* Tohoku J Exp Med 1998; 185: 15-24.

70. Silbermann M, Bar-Shira-Maymon B, Coleman R, Reznick A, Weisman Y, Steinhagen-Thiessen E, et al. *Long-term physical exercise retards trabecular bone loss in lumbar vertebrae of aging female mice.* Calcif Tissue Int 1990; 46: 80-93.

71. Frost HM. *Perspectives: a proposed general model of the "mechanostat" (suggestions from a new skeletal-biologic paradigm).* Anat Rec 1996; 244: 139-147.

A TAVOLA DA TRIMALCHIONE: ECCESSI GASTRONOMICI E DEBITI CULTURALI

(Petronio, *Satyricon* 26, 7 – 78, 8)

Gian Franco Gianotti

Accademia delle Scienze di Torino

Parole chiave: *Cibo e cultura a banchetto*
Tra libertà d'esibizione e controllo d'autore

Key words: *Food and culture at banquet*
Between freedom of exhibition and authors' control

Riassunto

Nel *Satyricon* di Petronio il banchetto di Trimalchione esibisce non soltanto la ricchezza eccessiva dell'anfitrione, testimoniata dall'esagerata abbondanza di cibo, ma anche la cultura, limitata e comunque vitale, dei liberti. Dal canto loro, gli intellettuali presenti a mensa, pur essendo signori della parola e titolari della funzione di narratori, mostrano insoddisfacente comprensione della realtà, sono ridotti ad ascoltatori silenti di sanguigni linguaggi popolari e a spettatori ammirati della *Grande Bouffe*, affermazione spettacolare del prestigio sociale del padrone di casa e dei suoi compari.

Abstract

In petronian *Satyricon* the banquet of Trimalchio shows not only the astonishing richness of the amphitryon, testified by the variety of the foods, but also the culture, limited and anyway vital, of freedmen. On the other hand the intellectuals at the banquet, even if they're lords of the word and owners of the function of narrator, they show a unsatisfactory comprehension of the reality, they're mere dumb witnesses of bloody popular languages and admired spectators of this *Grande Bouffe*, spectacular affirmation of the social prestige of the host and his friends.

1. Satyricon: i frammenti superstiti

Conosciamo il *Satyricon* in maniera assai ridotta: secondo i critici, prima del IX secolo d.C., età a cui risale la più antica tradizione manoscritta, il testo doveva constare di almeno di 20 o 24 libri. Le parti superstiti corrispondono al finale del XIV libro, al XV libro e a parte del XVI, non senza lacune e, forse, con schegge derivanti da altri libri. Le nostre conoscenze, dunque, sono limitate, né sono mancati dubbi sull'identità dell'autore, per lo più identificato con il Petronio *Arbiter* dell'età neroniana[(1)]. Nulla è possibile dire con sicurezza sui contenuti dei libri perduti, ma si può formulare qualche ipotesi di ricostruzione[(2)]. Per l'inizio si pensa ad antefatti ambientati a Marsiglia, probabile città natale dell'autore: qui avrebbero luogo la presentazione del protagonista-narratore, Encolpio, e l'origine dell'ira di Priàpo nei confronti del giovanotto (profanazione di misteri audaci?), poi cacciato in esilio. Così comincerebbe il viaggio, durante il quale avverrebbe il legame con lo schiavetto Gitone. Questi gli avvenimenti dei primi 10 libri; nei 4 successivi si narrerebbero un tratto di viaggio su nave, l'incontro con Ascilto e la formazione d'un instabile triangolo erotico, l'arrivo in una *Graeca urbs* dell'Italia del Sud (Capua?) e l'approdo alla scuola del retore Agamennone.

A partire dal XV libro le sezioni superstiti comprendono le peripezie del terzetto in una composita realtà sociale che conosce l'ascesa di provinciali e liberti. Lo scenario muta di continuo: i primi passi – per noi – consistono nella discussone *de causis corruptae eloquentiae* nella scuola di retorica, (§§ 1-6); segue una puntatina in un postribolo (§§ 7-8) per passare a contese erotiche tra i due rivali (§§ 9-11) e a una scena di mercato tra vendite truffaldine e recuperi insperati (§§ 12-15). Dopo un triduo di baldoria con Quartilla, officiante di riti erotici (§§ 16-26, 6), i tre compari e il retore Agamennone sono a cena nella ricca dimora del liberto Trimalchione. L'intermezzo della *Cena* (§§ 26, 7 – 78) ferma la mobilità del viaggio e ospita esempi di mobilità sociale (ben presenti nella prima età imperiale): tappa consacrata alle avventure dello sguardo, della parola e del cibo (segno d'affermazione sociale), spaccato d'una società dinamica in cui si intrecciano comportamenti di classe, antagonismi linguistici, conflitti culturali, fastose esibizioni di ricchezza e manifestazioni di piccola moralità.

Dopo la cena riprende il racconto d'avventura e d'amore. Gitone abbandona Encolpio per Ascilto; l'amante abbandonato cerca conforto in una pinacoteca, dove incontra un anziano poetastro squattrinato dal nome

antifrastico: Eumolpo-"bravo cantore"[1]. Il nuovo arrivato dà subito saggi delle sue capacità, col racconto del "Fanciullino di Pergamo" (sui rapporti piccanti tra discenti e docenti), poi con la recita d'un poema sulla Presa di Troia accolta da sassate dei presenti (§§ 79-90). Si prosegue col ritrovamento di Gitone: Eumolpo sostituisce Ascilto, anche nelle attenzioni per Gitone; il nuovo terzetto intraprende un viaggio per mare, imbarcandosi sulla nave di Lica di Taranto, con cui Encolpio e Gitone hanno avuto burrascosi trascorsi (§§ 91-101). Seguono riconoscimenti, contese e pacificazioni, momenti distensivi promossi dalla narrazione della novella della "Matrona di Efeso", fino alla tempesta che manda a picco la nave (§§ 102-114). Dopo il naufragio, che ispira un enfatico compianto sull'umana fragilità (§ 115), il terzetto muove alla volta di Crotone. Per strada si discute di poesia ed Eumolpo recita 295 esametri sul *Bellum civile* tra Cesare e Pompeo (§§ 116-125). A Crotone la brigata è coinvolta in nuove salaci avventure: fortunate per Eumolpo, non per Encolpio, vittima d'impotenza sessuale per l'ira di Priàpo (parodia di tema epico, l'ira di Posidone per Odisseo o di Giunone per Enea) sanata per divino intervento (§§ 126-140). Il testo s'interrompe con il problematico testamento di Eumolpo: gli eredi dovranno cibarsi del suo cadavere (§ 141).

A differenza di sezioni di testo trasmesse da manoscritti non sempre coerenti, i §§ 26, 7-78, 8 sono stati conservati da un codice umanistico fiorentino ritrovato in Dalmazia verso la metà del 1600. L'affresco della *Cena* racchiude scene basate sulle differenze socio-culturali dei commensali: da un lato il padrone di casa e i colliberti, fieri delle proprie ascese sociali e detentori di ricchezze ostentate con cattivo gusto; dall'altro gli *scholastici* – un maestro di retorica e due scolari, veri o presunti –, detentori della scienza del linguaggio pubblico, narratori e, soprattutto, spettatori interni della *Cena*. Sapientemente intercalati, i dislivelli di comportamento e di lingua tra i due gruppi producono esiti molteplici: sorpresa e ammirazione degli 'intellettuali' di fronte allo spettacolo della grande abbuffata; conversari dei liberti e afasia degli *scholastici*, incapaci di reagire ai toni umorali e sanguigni di linguaggi popolari; tensione tra i nuovi ricchi e i signori della parola, a tutto svantaggio di questi ultimi[(3)].

---

[1] Come nella commedia, i personaggi non hanno nomi di tradizione letteraria, se non talora per via di degradazione; sono però segnati da 'nomi parlanti' (per lo più alla greca) che rivelano identità e carattere: Encolpius-"favorito"; Giton-"vicino" (a chiunque); Ascyltus-"instancabile" (sessualmente); Trimalchio-"tre volte piccolo signore". Un caso a parte: il retore Agamennone ha come "assistente" Menelao, nomi derivati dalla saga degli Atridi e dai temi tragici in voga nelle scuole di retorica.

2. Prime scene e inizio della Grande Bouffe (gustatio)

Alle terme gli invitati osservano Trimalchione intento al gioco della palla (27, 1: *videmus senem calvum ... inter pueros capillatos ludentem pila*), poi impegnato in operazione fisiologica (27, 5-6: *Exonerata vesica aquam poposcit ad manus, digitosque paululum adspersos in capite pueri tersit*), infine avviato verso casa in portantina, preceduto dai battistrada e dalla carrozzina del poco attraente amasio (28, 4: *puer vetulus, lippus, domino deformior*). Il vecchio calvo pare uscire dal teatro popolare, dal mimo o dall'atellana; qui ricorda figure di commedia e si fa caricatura dell'anziano dai pruriti omoerotici, come conferma la presenza del *mignon*, più brutto del padrone. Il lessico del corpo è parte del realismo del *Satyricon*, contrappunto demistificante di temi e motivi alti riciclati dall'autore; il gesto di tergere le dita sul capo d'un servo è segno icastico di possesso da parte di un ex-schiavo che a sua volta riproduce comportamenti padronali. Il gruppo in marcia sembra un corteo funebre, *exequiae* a ritroso come preludio del tema della morte che aleggia lungo la Cena, dall'orologio che segna perdite di vita (26, 9) alla descrizione al finto funerale di Trimalchione (78, 1-5). Gli atteggiamenti del terzetto (*videmus, ad spectaculum ducere, notavimus, cum miraremus, admiratione saturi* etc.) fanno di Encolpio e soci spettatori ammirati che usano la propria cultura per elogiare il ricco apparato del convito e le discutibili battute dell'anfitrione.

Seconda scena: alle terme si sostituisce la casa di Trimalchione che suscita non minore ammirazione: *omnia stupeo*, dirà il narratore. Per le dimensioni bisogna attendere la descrizione di 77, 4: quattro sale da pranzo, venti camere da letto, due portici di marmo; al piano superiore un'ulteriore serie di stanze. Per ora ci si deve accontentare di scorci settoriali: colori di casato, scritte padronali e oggetti di metallo prezioso, tutto in funzione di ricchezza ostentata senza ritegno. Affrescate, le pareti dell'atrio esibiscono un *ingens canis* da guardia (tra spavento di Encolpio e risate dei compagni), scene dai poemi omerici, spettacoli di gladiatori e l'apoteosi di Trimalchione dalle origini servili alla libertà e ai vertici della ricchezza. Un'edicola ospita i *Lares argentei* del padrone di casa (duplice millanteria, per materiali preziosi e presenza non canonica di divinità tutelari di famiglia di un ex-schiavo); una Venere marmorea segna la devozione di chi deve le proprie fortune ai rapporti erotici coi padroni; infine una pisside d'oro custodisce la prima barba di Trimalchione (29, 1-9)[2]. Ma non basta: sugli stipiti del triclinio si

[2] Anche Nerone *barbam primam posuit in auream pyxidem et … Capitolio consecravit* (Svetonio, *Vita di Nerone* 12, 4), passo spesso citato per sostenere che in Trimalchione compaiono tratti caricaturali neroniani.

ammirano oggetti celebrativi: scuri e fasci littori, un rostro navale, donativi di vario genere, l'agenda dei pranzi fuori-casa del *dominus*, una tavola con i moti astrali e i giorni fasti e nefasti (30, 1-4). Fa così la comparsa della poetica dell'eccesso che riguarda l'intero mondo di Trimalchione. Si entra infine nel triclinio, ci si accomoda nei posti assegnati, i servi provvedono ad abluzioni e *pedicure* tra canti continui: il vero spettacolo ha inizio e prosegue per la durata del convito.

La cena si articola, secondo tradizione romana, in tre fasi: *gustatio* o *promulsis*, cioè antipasto in compagnia di vino mielato (*mulsum*); *primae mensae*, parte sostanziosa del pasto, con portate di carni, di pesce e vari contorni annaffiate dal vino migliore; *secundae mensae*, cioè *dessert* di dolci e frutta, che di solito segnano la fine del banchetto; in occasioni importanti si poteva finire con la *comissatio* (analoga al simposio greco), serie di bevute a turno tra i commensali. Se l'articolazione è qui rispettata, l'apparato e il numero delle portate sono raddoppiati o triplicati, come conviene ai dati eccessivi di tutto ciò che riguarda Trimalchione. Tra l'altro, quando arriva l'antipasto, il padrone di casa è assente; vuoto è il posto a lui destinato, il primo del primo letto tricliniare, di solito riservato all'ospite più importante, mentre al padrone di casa spetterebbe il primo posto del terzo letto. Il dettaglio non lascia dubbi: nei banchetti di Trimalchione la figura di maggior riguardo è Trimalchione stesso, che ritarda l'ingresso imitando precedenti augustei: «Talvolta interveniva ai banchetti in ritardo e andava via in anticipo, sicché i convitati cominciavano a cenare prima che il principe prendesse posto e rimanevano a tavola dopo che era andato via (Svetonio, *Vita di Augusto* 74).

Assente Trimalchione, arriva la prima portata dell'antipasto: *allata est gustatio valde lauta* (31, 8). Fin dall'episodio delle terme, Trimalchione è indicato come *lautissimus homo* (26, 9) e *lautitiae* sono termine-chiave per illustrare eccellenze d'apparato e magistrali prodotti di cucina. Ora, sul vassoio del primo antipasto, «stava ritto un asinello di bronzo corinzio carico d'una bisaccia, che portava in una tasca olive chiare, nell'altra olive nere. L'asinello era coperto ai lati da due piatti sui cui orli erano incisi il nome di Trimalchione e il peso in carati d'argento. Piccoli ponti, saldati al piano del vassoio, sostenevano ghiri aspersi di miele e polvere di papavero. Erano state sistemate altresì delle salsicce bollenti sopra una griglia di argento, e sotto la griglia prugne di Siria con chicchi di melograno» (31, 9-11). Il padrone è assente, ma il suo nome testimonia la proprietà di oggetti di pregio in cui i materiali preziosi e i cibi disposti ad arte danno vita a due quadretti dettati dall'*imitatio naturae* (*natura mutata in melius*, s'intende):

raccolta delle olive e cottura di salcicce, con prugne di Siria e melograno a raffigurare le braci.

Finalmente compare Trimalchione, anzi *ad symphoniam allatus est*, è portato a mensa a suon di musica: alla stregua d'un piatto raffinato il *lautissimus* padrone di casa viene, per così dire, servito a tavola come cibo per gli occhi, come spettacolo che suscita il riso. Anche il secondo ritratto è memorabile: «Da un mantello scarlatto sbucava la sua testa pelata e intorno al collo, già appesantito dal vestito, aveva infilato un tovagliolo con ampio bordo purpureo da cui pendevano frange. Al dito mignolo della mano sinistra portava un grande anello, placcato d'oro, mentre all'ultima falange del dito successivo un anello più piccolo, d'oro massiccio, saldato con pezzetti di ferro a guisa di stelline. E per non limitarsi a ostentare solo queste ricchezze, mise a nudo il braccio destro, ornato da un bracciale d'oro e un cerchio d'avorio intrecciato con una lamina luccicante» (32, 2-4). Colore scarlatto e bordo purpureo sono segni distintivi dei senatori; l'anello placcato in oro imita l'anello d'oro dei cavalieri, il secondo anello è un amuleto astrale: il ricco liberto nobilita il proprio rango, con tratti distintivi delle classi alte della società. Il ritardo è spiegato con l'eleganza di chi si toglie di bocca uno stuzzicadenti d'argento: era impegnato in una partita, che ora intende continuare; per questo lo segue uno schiavo con una scacchiera di terebinto, dadi di cristallo e monete d'oro e d'argento come pedine (33, 1-2). L'ostentazione continua, come continua la *gustatio* con la seconda portata. Infatti, mentre il *dominus* gioca e i convitati sono ancora alle prese col primo piatto, viene portato un intrigante *repositorium*: «il vassoio reggeva una cesta, in cui c'era una gallina di legno con le ali aperte a cerchio, come di solito si mettono quando covano le uova. Due schiavi al suono d'una musica assordante si misero a frugare tra la paglia; tiratene fuori uova di pavone, le distribuirono ai commensali» (33, 3-4). La sorpresa non consiste nella cova di uova di pavone da parte d'una gallina vicaria, dato che per Varrone (*Rerum rusticarum* 3, 9, 10), Columella (8, 11, 9) e Plinio (*Nat. hist.* 10, 361) è prassi diffusa, nota a Trimalchione stesso che assume la regia della scena, invitando i convitati a provare se sia già avvenuto il concepimento dei pulcini. La sorpresa sta altrove: anche il secondo antipasto è frutto di *imitatio naturae: fictio* manifesta, manifestamente intesa a superare il dato naturale, in quanto le uova son fatte d'impasto di farina e all'interno rivelano la presenza d'un beccafico immerso in tuorlo pepato (33, 5-8). Nella *Cena* l'arte culinaria non solo ha lo scopo di esaltare la regia del padrone di casa, ma ha anche la pretesa di migliorare la natura e celebrare se stessa, quasi attività demiurgica in grado di dare forma e sostanza a un mondo nuovo.

3. Primae mensae. I. Il cielo e la terra

Dopo che tutti hanno assaggiato salcicce e beccafico, a suon di musica spariscono i vassoi degli antipasti e come segnale d'inizio delle *primae mensae* vengono portate in sala anfore con vino d'incredibile annata: *allatae sunt amphorae vitreae diligenter gypsatae [...] cum hoc titulo: Falernum Opimianum annorum centum* (34, 6). Anche il vino non sfugge alla poetica dell'eccesso che segna cibi, cose e persone nella casa del ricco *parvenu*. La data del Falerno Opimiano corrisponderebbe al 121 a.C., anno del consolato di Lucio Opimio. L'indicazione è paradossale: al tempo di Opimio la designazione dei vini non era ancora in vigore, un vino di tale età sarebbe imbevibile, la *Cena* andrebbe collocata nel 21 a.C. Tali dati negano qui ogni realismo e hanno altra funzione: il presunto secolo accumulato sul vino di pregio supera la durata media della vita dell'uomo e attiva la vena poetica di Trimalchione, che si esibisce in un lamento sulla brevità dell'umana esistenza, sulla falsariga della poesia greca del simposio: «Ahimè! il vino vive dunque più a lungo del povero omiciattolo. Brindiamo allora e inzuppiamoci come spugne! La vita, è il vino!» (34, 7). E non basta: la circolazione a mensa d'un piccolo scheletro d'argento, secondo usanze orientali, eccita ancora di più la vena poetica del padrone di casa che si misura con una strofetta di non impeccabile struttura: «Ahimè, poveri noi, come il misero omuncolo è in tutto cosa da nulla! / Così saremo tutti, dopo che l'Orco ci avrà portato via. / Viviamo, dunque, finché è lecito mangiare e star bene! (*ergo vivamus, dum licet esse bene*)» (34, 10). La nullità dell'uomo ha ispirato spesso motivi simposiali e sepolcrali, come mostra, per esempio, un epigramma anonimo dell'*Antologia Palatina* (7, 339): «Nulla e poi nulla è la stirpe dei mortali. / Un'altra coppa versami dunque, compagno / e dammi da bere il vino, oblio del dolore!». La serietà del lamento è solo apparente, come rivela il terzo verso. *Esse* è, a prima vista, l'infinito di *sum*; ma ha valenza verbale duplice, in quanto *esse* è anche forma sincopata di *edere*, ("mangiare") e si iscrive tra i giochi di parole cari al padrone di casa. Il traduttore è costretto a rendere *esse* come voce dell'esistenza e come voce alimentare, anche perché nella filosofia della *Cena* l'uomo è quel che mangia.

Conviene dunque tornare a ciò che si mangia, per prendere atto d'una portata doppia., Il piatto superiore, a guisa di coperchio, attira l'attenzione degli astanti, sia per la rappresentazione dei dodici segni dello Zodiaco sia per la modestia dei cibi che il maestro di mensa ha posto in corrispondenza di ciascun segno in base a principi analogici non sempre perspicui; in mezzo al piatto una zolla di terra sostiene un favo (35, 2-5). Insomma, dal brindisi un po' malandrino sulla nullità umana si passa a una rappresentazione del mondo e

si sale dalla terra al cielo, un cielo a portata di triclinio, come talora s'incontra nella tradizione letteraria[3], ma 'povero' rispetto alle altre portate: nulla, però, è lasciato al caso dal *cocus*, demiurgo in seconda, perché a rivendicare la paternità intera della struttura sarà lo stesso Trimalchione. *Nihil sine ratione facio*, dirà infatti in 39, 14, dopo aver spiegato i caratteri dei nati sotto ogni segno zodiacale e aver fatto porre sul Cancro, suo segno natale, non un cibo ma una corona, prima di concludere il momento cosmico della Cena con una *sententia* degna d'un filosofo presocratico fuori tempo: «La madre Terra sta al centro, di forma arrotondata come un uovo, e contiene in sé ogni sorta di cose buone come un favo».

Il piatto dello Zodiaco, con i modesti cibi analogici, non è destinato al consumo: è vero che Trimalchione pronuncia il famoso invito (*Suadeo, cenemus; hoc est ius cenae*) che giustifica forma e sostanza del pasto[4], ma a suon di musica i servi portano via il 'coperchio del cielo' e al di sotto, in un altro piatto, cibi scelti provocano ammirazione e pronti assaggi: volatili e mammelle di scrofa, lepre con ali posticce (Pegaso in corpo minore), figure di Marsia, dai cui otri una salsa pepata (*garum*) cola su pesci, che sembrano nuotare in un braccio di mare (36, 2-4). Animali celesti (gli uccelli), terrestri (scrofe, lepre) e marini (i pesci); inoltre l'allusione a Pegaso, che nel mito disarciona Bellerofonte intento a scalare il cielo; la presenza, quadruplicata, del povero Marsia, il sileno frigio che osò sfidare Apollo, fu scorticato e col sangue generò il fiume omonimo, qui supplito da colate di salamoia pepata. Come si vede, il piatto inferiore contiene un'antologia degli esseri che vivono sotto la volta celeste, sotto il cielo dello Zodiaco, e aggiunge esempi di sfide al divino da non imitare.

Nel mondo di Trimalchione, se la sfera del sacro non supera i confini di concezioni superstiziose e opportunistiche, si sta in generale con i piedi ben saldi per terra, matrice d'ogni bene di consumo *tamquam favus*, sia sul piano cosmico sia sul piano della geografia privata, come adesso si vedrà. Spetta infatti al vicino di mensa di Encolpio, il liberto Ermerote, dare notizia sui presenti alla cena, a cominciare da Fortunata, nome sin troppo parlante della

---

[3] Vd per es. un fr. di Alessi Comico (IV sec. a.C.) in Ateneo, *Deipnosofisti* 2, 60 a-b: «fu servito / un vassoio fragrante dell'aroma delle Stagioni, / l'emisfero dell'intera volta del cielo. / Tutte le bellezze di lassù c'erano nel vassoio: / pesci, capretti e in mezzo correva uno scorpione, / uova a metà rappresentavano le stelle».

[4] Sul doppio senso di *ius* (diritto e sugo) la traduzione si sdoppia: «Prego, ceniamo! questo è il succo legittimo della cena». Stesso gioco di parole compare in 36, 7, dove l'epiclesi *Carpe* è vocativo di *Carpus* (nome dello scalco) e imperativo del verbo *carpere* ("squarciare, dividere in parti"). Soluzione in 36, 8: «ogni volta che dice 'Squarcia!', con la stessa parola lo chiama per nome e gli dà un ordine».

consorte di Trimalchione, per passare alle carriere di alcuni commensali non privi di buone sostanze, dopo aver menzionato il cumulo dei prodotti che le terre di proprietà fruttano al padrone di casa. «Non pensare che sia tenuto a comprare qualcosa. Ogni cosa gli nasce da quanto possiede» (38, 1-5). Nel corso della *Cena* al lettore non sono invidiate ulteriori notizie; Trimalchione stesso disegna la geografia dei suoi possedimenti: «Grazie al favore divino non compro nulla, ma tutto ciò che fa venire l'acquolina in bocca, è frutto del podere di campagna che ancora non ho visitato. Si dice che confini tra gli abitati di Terracina e quelli di Taranto. Ora voglio collegarmi alla Sicilia con l'acquisto di qualche piccolo campo, in modo che, se mi prende lo sfizio d'andare in Africa, io possa navigare sulle mie proprietà» (48, 2-3). Poi sarà un contabile a dire come terreni, animali e schiavi abbiano aumentato le fortune del padrone, anche a sua insaputa (53, 1-10).

Il triclinio diventa la mappa del mondo[(4)]: i piatti si riferiscono a luoghi, che spesso coincidono con una proprietà di Trimalchione. Così l'egemonia del padrone di casa si fa tutt'uno con l'opulenza del cibo, anche se non mancano altre pretese, addirittura sul terreno dell'alta cultura. Per esempio, sentiamo Trimalchione cimentarsi in una citazione dotta e in una *sententia* serio-comica: «Pensate che io sia soddisfatto delle pietanze che avete visto sul coperchio del vassoio? Così poco è noto Ulisse? Anche a tavola bisogna conoscere la filologia!» (39, 3-4). *Sic notus Ulixes?* è citazione testuale da Virgilio, *Eneide* 2, 44: parole di Laocoonte, volte a dissuadere i Troiani dal portare entro le mura il Cavallo di Legno. Nel passo virgiliano Ulisse è figura negativa, signore d'inganni; invece Trimalchione s'identifica col re di Itaca per esaltare il proprio senno! Come corollario s'impara che non c'è pausa allo studio delle lettere, neppure a cena. La *philologia* attribuita al *parvenu* è caricaturale, ma la battuta di Trimalchione ha due scopi: provare la superiorità lessicale del padrone di casa rispetto agli altri liberti; affrontare alla pari gli *scholastici* presenti a mensa.

4. Primae mensae. II. Le altre portate

Terminata l'escursione tra cielo e terra grazie alle Case dello Zodiaco e a quanto avviene quaggiù sotto il patrocinio dei segni celesti, il triclinio cambia aspetto: il nuovo apparato è quello delle scene di caccia, delle *venationes*, con simulacri di reti, spiedi, panie e mute di cani che scorrazzano in libertà (40, 1-2). E la selvaggina? arriva, sì, in tavola, ma nascosta nella seconda portata. Entra un grande vassoio, su cui è adagiato un cinghiale di prima grandezza, con tanto di pileo in testa: dalle zanne pendono due piccoli canestri, pieni di

datteri freschi e secchi. Intorno, la presenza di maialini di pasta, appesi alle mammelle, indica che sul vassoio è adagiata una scrofa (40, 3-4). Tutto è in continua mutazione: l'animale che appare come maschio *aper pilleatus* si rivela scrofa attorniata da *minores porcelli*, che sono consegnati come doni d'asporto (*apophoreta*)[5] ai commensali. Né i lattonzoli, tuttavia, né l'ambiguo cinghiale sono la vera cacciagione per cui s'è trasformato lo scenario. Avanza infatti un servo, in veste di cacciatore, che sventra il cinghiale (tornato a essere *aper* nell'estrema rovina): dagli squarci esce a volo uno stormo di tordi; catturati da servi-uccellatori, sono distribuiti insieme ai datteri a ciascuno dei convitati (40, 5-8). Dal ventre aperto del cinghiale farcito escono tordi vivi, come dal ventre del Cavallo di Legno uscì, nell'ultima notte di Troia, la schiera di Greci guidati da Ulisse. Si vedrà più avanti, in 49, 9, un altro piatto allusivo della Presa di Troia, un vero e proprio *Porcus Troianus*; intanto una postilla, affidata a Ermerote, svela il piccolo mistero del berretto della libertà sulla testa del cinghiale: «Questo cinghiale, riservato come piatto forte della cena di ieri, fu rimandato indietro (*dimissus est*) dai convitati; così oggi torna in tavola alla stregua di liberto» (41, 4). Il gioco di parole su *dimissio* è lezione offerta da un liberto a uno *scholasticus*; ma il berretto della libertà resta al centro della scena successiva, sempre sul registro dei giochi verbali. Un giovane servo di bell'aspetto, coronato d'edera e tralci, si presenta in sala come dio del vino, distribuisce grappoli d'uva e recita poesie del padrone. Subito Trimalchione gioca sul teonimo greco e gli epiteti cultuali latini del dio e opera una *manumissio per mensam*, indirizzando al giovinetto una battuta (*Dionyse, liber esto*), che provoca immediata reazione: togliere il berretto al cinghiale e metterselo in capo. La seconda battuta è rivolta ai presenti: *Non negabitis me habere Liberum patrem* (41, 6-8). Qui il gioco un po' infantile ruota su *liber*, attributo che connota il giovane schiavo nel momento dell'affrancamento, e *Liber*, epiteto di Dioniso nella formula religiosa *Liber Pater*: così dicendo Trimalchione gioca altresì sulla propria nascita, che da servile diventa quella d'un uomo libero, pari ai natali di tutti coloro che hanno un 'padre libero'.

Concluso l'intermezzo di Dioniso-Libero, il motivo della *libertas* ha ancora un sussulto. Provato dal cibo ingurgitato e dal ruolo stimolante di primo attore, Trimalchione abbandona la sala da pranzo e si apparta per soddisfare altri stimoli meno nobili. L'assenza di Trimalchione diventa occasione di cambiamento, messo in moto dal piccolo gruppo di cui fa parte l'Io-narratore:

---

[5] Usanza conviviale, gli *apophoreta* sono i doni offerti dall'ospite ai convitati alla fine del pasto. Nella Cena ci sono altre due distribuzioni di *apophoreta*, in 56, 7-10 e in 60, 3.

«noi, conquistata la libertà in assenza del tiranno (*libertatem sine tyranno nacti*), iniziammo a dare il via ai discorsi dei commensali» (41, 9). Con i liberi conversari dei colliberti Petronio guarda alla tradizione del banchetto filosofico, del *Simposio* di Platone, per intenderci. Non vanno cercati spunti di alta filosofia nei discorsi dei compari di Trimalchione, perché il modello è ripreso sul piano della parodia, ma non si perde di vista il testo platonico, come conferma più avanti 65, 5-7: l'ingresso tardivo d'un invitato alticcio (*Habinnas iam ebrius*) ricalca l'entrata in ritardo di Alcibiade ebbro nella dimora di Agatone.

La lingua dei liberti offre una campionatura di *hapax legomena*, di grecismi e ibridi greco-latini, di trivialità e proverbi, di colloquialismi e metaplasmi, di aspetti popolari e folclorici così densa da non lasciar dubbi sull'intenzione mimetica di riprodurre affabulazioni e toni del *sermo cotidianus et vulgaris*. Quanto ai contenuti, se non s'innalzano a filosofici pensieri sull'essere, si attestano tuttavia a spunti sull'esistere, a questioncelle sulle difficoltà e sui piaceri quotidiani. Apre la serie il liberto Dama, con una memorabile *sententia* sulla brevità della vita: *dies … nihil est. Dum versas te, nox fit* (41-10-12). Segue Seleuco, ostile all'acqua e amico del vino, con l'elogio funebre d'un morto recente: predica a sua volta l'inconsistenza della vita mediante formule proverbiali tra eco di tradizioni illustri e *brevitas* popolare: *utres inflati ambulamus. Minoris quam muscae sumus. Non pluris sumus quam bullae* (42, 4). Il tema funebre persiste nel discorso di Filerote, che esorta a parlare dei vivi (43, 1), ma continua a parlare del defunto, criticandone vita e costumi. Dopo l'elogio, il biasimo: le due forme del discorso epidittico lasciano l'atmosfera rarefatta delle scuole di retorica e si misurano con situazioni proprie dell'immaginario e del lessico dei convitati. Ancorato a situazioni terrene è Ganimede, che in 44, 2 sgg. denuncia la crisi economica e la corruzione generale, in polemica con quanti si sono arricchiti troppo e in fretta (come l'anfitrione e gran parte dei presenti). L'intervento finale è duplice: il *centonarius* Echíone ribatte con tono di benpensante, negando la gravità della crisi e descrivendo feste e spettacoli della vita municipale (45, 1-13); si rivolge poi ad Agamennone e con crescente impaccio linguistico segnala come futuro discepolo del retore un fanciullo di casa dagli interessi culturali alla buona (46, 7).

Gli *scholastici* hanno provocato i discorsi altrui, ma ascoltano in silenzio le parole degli *indocti*; il compito di porre fine ai conversari non spetta perciò al retore, professionista del discorso pubblico, ma al padrone di casa che rientra nel triclinio alleggerito del peso superfluo del ventre, discetta sui propri disturbi intestinali e incrementa il galateo delle buone maniere a

tavola concedendo ai convitati il diritto a ogni sorta di emissione corporale (47, 1-6). Recuperate le funzioni di regista della cena, Trimalchione si preoccupa della preparazione, per così dire, *à la carte* della pietanza successiva. Con l'ingresso a suon di musica di tre bianchi maiali si consuma un'altra scenetta, giocata sull'*inopinatum*: i fornelli della casa sanno cucinare in casseruola anche animali grossi come vitelli; l'incaricato di cucinare il maiale anziano dichiara di essere della quarantesima *decuria*, rivelando la dimensione della famiglia servile di Trimalchione, proprietario di almeno 400 schiavi (47, 7-13).

Trimalchione si rivolge poi ad Agamennone e chiede il tema della controversia del giorno, sciorinando studi paragiuridici, il possesso di due o tre biblioteche, un bel grecismo tecnico (*peristasis*) a designare le *circumstantiae* della declamazione. Agamennone cita un tema ritrito di scuola: *Pauper et dives inimici erant*; ma subito il liberto liquida con una battuta basata sullo scheletro del sillogismo aristotelico la tradizione delle controversie fittizie: «Se è un fatto avvenuto, non c'è controversia che tenga; se il fatto non c'è, allora non c'è proprio un bel niente» (48, 6). Tra le lodi dei presenti, Trimalchione, già signore del convito e ora maestro di cultura, evoca improbabili letture omeriche e autopsie impossibili di decrepite Sibille desiderose di morire (48, 7-8), più avanti narra la storia del vetro infrangibile (52), si fa giudice di *syncrisis* sbilenca tra Publilio Siro e Cicerone e recita versi contro il lusso (55, 5-6).

In mezzo a tali sproloqui occupa la tavola un vassoio con un porco smisurato, ben più grosso del maiale avviato a cottura poco prima: l'imponente animale è sventrato davanti a tutti e dai tagli escono fiotti di salcicce e sanguinacci (49, 1-10). Ancora una volta la scena mitica del Cavallo di Troia ispira a Trimalchione e al suo capo-cuoco la traduzione gastronomica d'un racconto epico a tutti noto. Non si tratta, però, di novità, perché dell'esistenza d'un piatto lussuoso di questo tipo parlava già un'orazione del II sec. a.C. a sostegno di leggi suntuarie contro l'usanza di portare in tavola il cosiddetto *Porcus Troianus* ripieno di altri animali (Macrobio, *Saturnali* 3, 13, 3). Si pensi al cinghiale farcito di 40, 5-8: la novità sta nel raddoppio dei piatti che evocano l'*Equus Troianus*.

Ecco: la moltiplicazione delle portate è un tratto della dismisura di Trimalchione, confrontabile con comportamenti imperiali. Soccorre ancora Svetonio: di solito Augusto offriva cene di tre portate, al massimo, se le voleva più copiose ma senza spese di troppo, offriva cene di sei portate (*Vita di Augusto* 74). Le spese non sono certo pensiero prioritario del padrone di casa le cui rendite sono in continuo aumento, perché *quicquid tangebam,*

crescebat tamquam favus (76, 8). Più importante, invece, è l'allestimento dei piatti e delle portate, nonché la cura riservata agli intermezzi spettacolari – danze e recite improvvisate (52, 9-11; 64, 3-4; 68, 4-5); acrobati scadenti (53, 11-54, 5); recita degli Omeristi e strampalate didascalie antiomeriche di Trimalchione (59, 3-5); racconti di paura per buona digestione (61, 5-63); risse di cani e 'cavalluccio padronale' (64, 5-12) – che di nuovo sembrano richiamare abitudini di alto rango, inaugurate da Augusto, che tra una portata e l'altra faceva esibire lettori e narratori, ballerini, istrioni e saltimbanchi (Svetonio, *loc. cit.*). Talora l'intermezzo prepara la portata successiva, come succede quando Trimalchione pone fine alla sgangherata ricostruzione della Guerra di Troia: «Naturalmente vinse Agamennone e diede in sposa Ifigenia, sua figlia, ad Achille. Per questa ragione Aiace diventa matto, e subito se ne darà dimostrazione» (59, 5). La follia di Aiace – è noto – non deriva da impossibili gelosie, ma dall'assegnazione delle armi di Achille a Odisseo su non imparziale giudizio degli Atridi, ma la tirata paramitologica ha funzione anticipatoria. Sopra un vassoio di duecento libbre (degno degli eccessi della dimora), fa la sua comparsa un vitello lessato; simbolo degli armenti vittime di Aiace, l'animale è fatto a pezzi dal gladio di uno scalco gesticolante che distribuisce le carni in punta di spada (59, 5-7). Il mito entra in cucina e si fa cibo spettacolare: pantomima della "pazzia di Aiace" in chiave gastronomica, con un finto Aiace che fa la parodia della strage di animali imbelli, qui addirittura già cucinati. Il racconto non conosce sosta, anche se progressivamente narratore e autore accompagnano al gusto per l'abnorme offerta di cibarie l'interesse per comportamenti sociali, conversari mimetici, ritualità conviviali d'alto bordo. Nel punto in cui siamo giunti, alla pantomima di Aiace segue la seconda distribuzione di *apophoreta*, questa volta spioventi dai *lacunaria* del soffitto: non più legati al cibo, i ricordini sono ora corone d'oro e ampolle piene di profumo, segni asportabili della ricchezza dell'anfitrione.

Intanto sulla mensa compare «un vassoio colmo di focacce: il centro è occupato da un Priàpo cotto al forno che regge col basso ventre piuttosto capace frutta d'ogni genere e grappoli d'uva». Finalmente! Il dio della fertilità, il guardiano dei raccolti con la sua gioiosa o minacciosa protrusione compare in tavola e riassume icasticamente la forza produttrice di ricchezza che vivifica le proprietà di Trimalchione (per altro senza figli). La scena che segue, però, è lungi da pensieri di fondazioni familiari: «Con avidità allunghiamo le mani verso quel fastoso apparato, e qui, d'improvviso, un nuovo svago giocoso riportò l'allegria. Infatti, tutte le focacce e tutti i frutti, anche al tocco più lieve, iniziarono a spargere zafferano, facendone arrivare l'odore acuto fino a

noi. Pensando che fosse una portata sacra, aspersa com'era d'ingrediente di natura così religiosa, ci alzammo in piedi tutti insieme e dicemmo: "Salute ad Augusto padre della patria!"» (60, 4-7). La tumescenza di Priàpo e la nuvola pungente di zafferano provocano un saluto poco regolamentare all'imperatore di turno. Nel mondo dell'anarchico liberto, che scimmiotta prerogative elitarie, non è aspetto prioritario la devozione politica: è vero che con le bevute ci si è già spinti molto avanti, ma la cura della preparazione impedisce di disconoscere l'intenzionale ironia e di spiegare la scena come frutto di spensierata ubriacatura.

Dopo il provocatorio atto d'ossequio, l'Io narratore perde di vista il cibo e concentra la propria attenzione sull'episodio di licantropia narrato da Nicerote (61, 4 – 62, 14) e sull'assalto delle streghe alle spoglie d'un morticino nella veglia funebre narrata dal padrone stesso (63, 2-10). Il racconto di Trimalchione impone agli *scholastici* un atto di omologazione alla cultura di chi parla, accompagnato dai soliti atteggiamenti di condiscendenza stuporosa (64, 1: *miramur nos et pariter credimus*). La capacità di giudizio di Encolpio non è però scomparsa del tutto, se il giovanotto cita con disgusto l'ultima portata, la sesta, delle *primae mensae*, definite in senso ironico *matteae*, ghiottonerie: galline d'allevamento e uova d'oca incappucciate, ribattezzate come *gallinae exossatae*; una gallina a testa, cioè un'esagerazione quanto al numero e una caduta di stile quanto alla scelta del volatile *pro turdis* (65, 1-2). Altra critica, a metà tra tradizione scolastica e sensibilità estetica, sarà indirizzata alla recita di versi virgiliani per bocca del servo di Abinna: «Mai suono più stridulo colpì le mie orecchie; oltre alla pronuncia delle sillabe lunghe e brevi alla maniera errata dei barbari, quello vi mescolava versi di Atellana, tanto che allora per la prima volta mi risultò insopportabile anche Virgilio» (68, 5). Il risveglio dello spirito critico prelude alla fine dell'ammirata condiscendenza nei confronti dello stile di vita del ricco *parvenu* e prepara i tentativi di fuga, fallito il primo e riuscito il secondo, del terzetto dal labirinto d'una dimora dalle troppe porte.

5. La cena nella cena, le secundae mensae, la seconda cena

Tra gli episodi riservati ai segni di rinnovato giudizio da parte di Encolpio succedono eventi degni d'attenzione. Intanto fa il suo ingresso il nuovo arrivato, il marmista Abinna, con consorte e corteo al seguito: impresario di monumenti funebri ingaggiato per la costruzione della tomba, è reduce da un'altra cena – cena funebre, tanto per essere in tema – e non cela il proprio stato d'ebbrezza, calato, come s'è detto, nello stesso ruolo che fu di Alcibiade nel *Simposio* di

Platone. Abinna è della stessa stoffa del padrone di casa con cui si misura a suon di calici; in particolare conosce l'arte della lusinga e alla domanda sul trattamento ricevuto dall'ospite precedente risponde: «Abbiamo avuto proprio tutto, all'infuori della tua presenza; la luce dei miei occhi, in effetti, era qui». Come Trimalchione, è interessato alla quantità e alla qualità del cibo, senza il *bon ton* di tacere eventuali conseguenze su viscere e stomaco. La prova è l'elenco di quanto ha già ingurgitato altrove: maiale con salcicce, sanguinacci e interiora di pollo, bietole e pane integrale (preferito al pane bianco perché *et vires facit, et cum mea re causa facio, non ploro*), focaccia al cacio e miele irrorata da ottimo vino di Spagna, ceci, lupini, noci a piacere e una mela a testa; il piatto forte è la carne d'orso, di cui divora più d'una libbra, mentre la consorte al primo assaggio *paene intestina sua vomuit*; infine formaggio molle e vino cotto, lumache, fegatini in tegame, rape, uova incappucciate, senape e olive farcite, mentre il prosciutto è congedato come un veterano a fine servizio (66, 2-7). Anche alla tavola dell'ospite di Abinna ci sono piatti in abbondanza, alcuni simili a quelli presenti sulla mensa di Trimalchione. Mancano tuttavia, nell'altra cena, i piatti a sorpresa e l'apparato spettacolare; non si avverte, insomma, la mano di un regista in vena di stupire i presenti, soprattutto i dotti tra i commensali, né si vede l'abilità d'un capo-cuoco in grado di realizzare quanto prevede l'inesausta creatività del padrone.

Per conoscere l'artefice di tanta dovizia si deve attendere ancora un po'. Prima le donne al convito, Fortunata e Scintilla (consorte di Abinna), esibiscono gioielli e abbigliamento, provocando le lamentele sui costi femminili (67, 4-10). Poi, su ordine di Trimalchione, i servi tolgono di mezzo le *primae* e preparano le *secundae mensae*, accompagnate da una freddura di Trimalchione: «Certo, avrei potuto accontentarmi di questa portata (*hoc fericulo*), perché le seconde mense voi le avete ormai davanti» (68, 2). Il gioco di parole è di disperante banalità: con *hoc fericulo* si può indicare tutto ciò che è stato portato in sala, dunque anche le nuove *mensae* o tavole, che hanno sostituito le precedenti e che si possono definire *secundae mensae*, concrete e fuor di metafora in luogo del grecismo tecnico che designa il post-pasto. Il termine tecnico fa la sua comparsa in 69, 6 e interrompe sbracate esibizioni di servi e compiaciuti commenti dei rispettivi padroni: «strazi così numerosi non avrebbero avuto termine, se non fosse stato portato in tavola il post-pasto (*nisi epidipnis esset allata*), cioè tordi di farina di segala farciti d'uva passa e noci», seguito da mele cotogne ricoperte di spine (per sembrare ricci di mare, come vuole l'*imitatio naturae* più volte vista all'opera) e da una portata tanto mostruosa da rendere preferibile – sostiene Encolpio - la morte per inedia: un'oca d'allevamento, in apparenza, con contorno di pesci e d'ogni tipo di

volatili (69, 8). Come il resto della cena, il *dessert* risulta piuttosto pesante e non finisce qui, ma prima d'ogni aggiunta Trimalchione sentenzia che uno solo è l'ingrediente di tutto ciò che si vede in tavola. Encolpio smarrisce di nuovo il ben dell'intelletto e formula ipotesi errate: cibi di sterco o di fango; si conferma così la scarsa propensione dello *scholasticus* a comprendere il reale. Trimalchione invece sa, demiurgo dell'universo estiatorio in cui regna; conosce infatti il materiale, carne di porco per tutti i cibi in tavola, e conosce l'autore di tali metamorfosi culinarie, insignito del nome di Dedalo, del più grande architetto del mito greco che s'insedia a mensa e in cucina come segno di un'eccellenza radicata nella vita quotidiana. Con Dedalo piace identificare l'abile *materiae structor* del piatto dello Zodiaco e il responsabile delle trovate culinarie che trasformano la Cena nella corposa resa spettacolare di quanto altri generi letterari – satira, commedia, epica gastronomica – hanno narrato come ricettario catalogico e rassegna di manicaretti. Si aggiungono ostriche e pettini di mare che cadono da 'anfore della cuccagna' infrante a bastonate da due finti contendenti e che un *puer* raccoglie e distribuisce, come le chiocciole servite su graticola d'argento da parte di Dedalo in persona. Ora l'ex-schiavo Trimalchione tratta con benevolenza l'intera famiglia servile: fa accomodare i servi a mensa, ne riconosce l'umanità e promette di affrancarli tutti per testamento (71, 1: *et servi homines sunt*)[6]. Letto il testamento, Trimalchione dà disposizioni sull'iscrizione sepolcrale e sul monumento funebre, indicando l'iconografia desiderata *ut contingat post mortem vivere* (71, 6-12).

La descrizione del monumento tombale suscita il pianto di tutti: piangono Fortunata e Trimalchione, piange Abinna, piange tutta la servitù, comincia a piangere persino Encolpio (72, 1-2). Ci si dovrebbe trovare oltre le *secundae mensae*, nel bel mezzo della *comissatio* riservata alla libera assunzione di vino; invece si assiste a un simposio di lacrime che tuttavia non pone termine alla cena. Trimalchione formula, infatti, un nuovo invito, innestato comunque sul tema lirico dell'inevitabilità della morte: *cum sciamus nos morituros esse, quare non vivamus? Sic vos felices videam, coniciamus nos in balneum* (72, 3). Un bel bagno alla fine della cena? Abinna, *alter-ego* bulimico del padrone di casa, comprende le intenzioni del compare di bisboccia ed esclama: «d'un sol giorno farne due, non c'è niente di meglio per me!» Insomma, il nuovo bagno significa che tutto si raddoppia, che una sola giornata si può vivere due volte: si riparte dal bagno e si ricomincia a cenare. Infatti, i commensali – non affetti da anoressia - sono condotti in un altro triclinio: la casa ha quattro

[6] Cfr. Seneca, *Epist. a Lucilio* 47, 1: *'Servi sunt.' Immo homines. 'Servi sunt'. Immo contubernales. 'Servi sunt.' Immo humiles amici. 'Servi sunt.' Immo conservi …*

cenationes e la voce di Trimalchione può dare l'inizio alla seconda cena, quasi con le stesse parole della prima volta: «Amici, inzuppiamoci come spugne e ceniamo fino all'alba!»[7].

Il nuovo banchetto inizia con un rito scaramantico: il canto fuori tempo d'un gallo, considerato cattivo augurio come nunzio d'incendio o di morte precoce, ha duplice soluzione apotropaica: vino versato sotto tavola per scongiurare incendi; fine del gallo in pentola, per scongiurare altri decessi (74, 1-5)[8]. L'operazione prelude al cambio di servitù: congedati i servi della prima cena, entra una nuova squadra di schiavi di cui fa parte un *puer non inspeciosus*. Come si ricorderà, nel corso della prima cena è comparso un *puer speciosus*, che recita la parte di Bacco e ottiene l'affrancamento *per mensam* in forza di battuta (*Dionyse, liber esto!*), suscitando l'applauso dei convitati, che coprono di baci il ragazzino intento a fare il giro della sala (41, 8). Questa volta la presenza del servitorello di bell'aspetto mette in moto le voglie dello stesso Trimalchione: costretto di solito ad accontentarsi delle grazie del poco attraente amasio, salta addosso al nuovo arrivato e *osculari diutius coepit* (74, 8). Le attenzioni rivolte al bel ragazzo provocano la furibonda reazione di Fortunata, che pure non ha mostrato gelosia nei confronti del brutto *mignon*; ora, invece, rivendica a suon d'insulti il proprio *status* giuridico di consorte, ottenendo per tutta risposta una sorta di *damnatio memoriae* con cancellazione d'immagine dal monumento funebre e la lunga requisitoria del marito, suddivisa tra accuse alla donna e autobiografia celebrativa (77, 6). Le parole del diverbio fanno dimenticare o sostituiscono il cibo, che scompare dalla vista della seconda cena; non così il vino, ma si tratta di vino speciale, destinato a officio funebre, a lavare le ossa del padrone di casa. Come la prima cena è terminata con la descrizione del monumento funebre di Trimalchione e la lettura del testamento, così il finale della seconda si conclude col finto funerale di Trimalchione, steso sul letto tricliniare come apprendista-cadavere (78, 5: *Fingite me – inquit - mortuum esse*).

Come si vede, cibo e vino, che nelle storie riservate all'alimentazione sono di solito garanti di vita, lasciano il posto a formulazioni d'indirizzo diverso, dettate dalle molteplici suggestioni che l'autore nascosto è in grado di far emergere in protagonisti e comprimari: solo una *mens ingenti flumine litterarum inundata* (Petron. 118, 3) può fare buon uso di così gran numero

---

[7] 73, 6: *Amici ... tangomenas faciamus et usque in lucem cenemus.* Cfr. 34, 7 (*tangomenas faciamus*) e 35, 7 (*cenemus; hoc est ius cenae*).

[8] Secondo Plinio il Vecchio, *Nat. hist.* 28, 26, *incendia inter epulas nominata aquis sub mensam perfusis abominantur.*

di riferimenti culturali. Citazioni e allusioni sono ospitate nel racconto, in parte come patrimonio fittizio attribuito alle varie *personae loquentes*, sempre come patrimonio reale di chi sa far procedere senza tensioni testo e ipotesto, imbricati e corretti in modo da generare intrattenimento e denuncia mai scontata o banale. Nessun debito culturale, dunque? Ovviamente no, se si pensa all'autore; più d'uno, invece, se ci si riferisce ai personaggi. Degli *scholastici* sappiamo i limiti: maestri del linguaggio, non sanno comprendere la realtà in cui si trovano e per cui provano ammirata afasia. Altro discorso vale per Trimalchione e i colliberti suoi pari: nei loro confronti l'autore offre un saggio notevole di mimesi linguistica e compensa ogni *deficit* culturale con pregi d'altro genere. I conversari dei liberti sanno essere critici della vita municipale e non evitano problemi di morale spicciola o di educazione giovanile. Le invettive di Ermerote contro Ascilto e Gitone mostrano timore di derisione da parte delle persone colte, ma professano onestà di vita e si augurano una fine onorevole, degna di vite senza macchia. Più complessa è la figura di Trimalchione in cui non mancano aspetti non negativi (la comprensione riservata agli schiavi) o tracce di saperi comunque acquisiti (l'astrologia zodiacale; i grecismi di 47, 6 per indicare esalazioni fisiologiche, e di 48, 4 per gli elementi dell'orazione; i conati poetici di 55, 3, dove si ammette la continua mutazione dei casi della vita sotto la regìa della sorte, per farci sopra una buona bevuta, e di 55, 6, dove i versi contro il lusso e il degrado morale sono paradossalmente recitati da chi ostenta lusso sfrenato e dubbia moralità), ma in cui prevalgono formulazioni assurde e false competenze. Di un clamoroso esempio si è già detto: la ricostruzione fasulla della Guerra di Troia che precede la pantomima di Aiace e il vitello lessato in 59, 3-5; ora si può fare un passo indietro e ricordare la strampalata ricognizione sulla nascita dei vasi corinzi. La comparsa a tavola d'una *lanx Corinthia* consente al padrone di casa di affermare che il proprio vasellame è vero corinzio, non perché derivi dalla città greca, ma perché Corinto è il nome del venditore. Trimalchione fa sfoggio d'incredibili dati 'storici' sull'origine dei *Corinthea*, ma per mostrare di non essere *nesapius* continua palesando insipienza: «Quando Ilio fu conquistato, Annibale ... fece ammassare tutte le statue di bronzo, d'oro, d'argento in un unico rogo, e appiccò il fuoco: e quelle tutte insieme si fusero in un'unica lega. Così gli artigiani prelevarono parti da questa massa informe e ne forgiarono scodelle, piatti e statuine. In tal modo sono nati gli oggetti in lega corinzia, da tutti uno solo, non più questo né quello» (50, 5-6). Annibale conquista Troia e promuove grandiose fusioni di metalli: il racconto non nega un dato compositivo, perché nel passo *ex omnibus in unum, nec hoc nec illud* è

facile scorgere, oltre la mescolanze dei metalli, la formula della miscela dei generi letterari nel *Satyricon*[5].

Nulla resta immutato, tutto si trasforma e assume nuovo aspetto, come accade anche per le raffigurazioni incise su vasellame d'argento. Dopo aver narrato la fine dell'inventore del vetro infrangibile, Trimalchione denuncia la propria passione per l'argenteria, ma non mostra eguale passione per informazioni corrette sul mito. Afferma infatti di possedere un gran numero di coppe su cui si vede «in che modo Cassandra uccida i suoi figli e i ragazzi giacciono a terra morti, così bene che li diresti vivi» e aggiunge d'aver ereditato un vaso ad ansa su cui è incisa altra scena incredibile: «Dedalo racchiude Niobe nel cavallo di Troia». Confusioni di leggende e personaggi: si scambia Medea con Cassandra, già sventurata per conto suo; Dedalo, che rinchiude Niobe in un animale di legno, rinvia al mito di Pasiphae e della vacca lignea indispensabile per concepire il Minotauro, ma alla "falsa vacca" è sostituito l'animale ligneo più famoso delle antiche saghe, il Cavallo di Troia. *Nec hoc nec illud*, dunque: la formula funziona anche nel mito, cucinato a puntino e trasformato, come succede al cibo della cena, sottoposto alla sfida di migliorare la natura e alle metamorfosi culinarie operate dal Dedalo di casa.

È tempo di concludere, e lo si può fare con l'aiuto di Platone, presenza non secondaria, anche se al ribasso, nella *Cena*. In *Timeo* 75 d-e Platone scrive: «Per quanto riguarda l'attività della nostra bocca, è a ragione della necessità e del bene più grande che gli ordinatori l'hanno provvista di denti, labbra e lingua secondo la disposizione in cui è ora ordinata, provvedendo all'ingresso in funzione della necessità, all'uscita in funzione del bene più grande: in effetti, mentre necessario è tutto ciò che entra per dare nutrimento al corpo, la corrente di parole che scorre all'esterno e obbedisce al pensiero è il più bello e il migliore di tutti i flussi». Anche nella *Cena* non mancano ordinatori del *kosmos* sociale e gastronomico che provvede in abbondanza a quanto deve finire sotto i denti e dà libera uscita a flussi di parole. Si può obiettare che nel testo petroniano il cibo in ingresso supera di molto la misura della sopravvivenza, così come i fiotti di parole in uscita non sono al servizio di pensieri filosofici. L'ordine complessivo è comunque in equilibrio: l'eccesso di cibo comporta incrementi di lessico in chi narra; le conversazioni a ruota libera non sono al servizio di alte escogitazioni mentali, ma sono pur sempre un bel flusso di parole, che parlano di vita e di morte, capaci di raffigurare *ethos* e *tic* dei personaggi che affollano la mensa di Trimalchione. Non ha forse detto l'ordinatore (di banchetti) che *oportet etiam inter cenandum philologiam nosse*? Tanto più se le *cenae* sono due!

BIBLIOGRAFIA

1. Rose KFC. *The Date and Author of the Satyricon.* Brill, 1971, Leiden.
2. Schmeling GL. *A Commentary on the Satyrica of Petronius.* Oxford Univ. Press, Oxford, 2011: xxii-xxv.
3. Gianotti GF. *La Cena di Trimalchione. Dal Satyricon di Petronio.* Bonanno Ed., 2013, Acireale-Roma (testo, traduzione, commento, bibliografia).
4. Conte GB. *L'autore nascosto. Un'interpretazione del Satyricon.* Il Mulino, 1997, Bologna: 124.
5. Christensen P, Torlone Z. *Ex omnibus in unum, nec hoc nec illum. Genre and Generic Juxtaposition in Petronius' Satyricon.* Materiali e Discussioni per l'Analisi dei Testi Classici 2002; 49: 135-172.

LE NUOVE SFIDE DELLA GENETICA AGRARIA PER NUTRIRE IL PIANETA

Sergio Lanteri

DISAFA - Genetica agraria
Università degli studi di Torino

Parole chiave: *Biotecnologie*
Genomica
Specie coltivate

Key words: *Biotechnology*
Genomics
Crops

Riassunto

L'espressione 'manipolazione genetica' delle piante negli ultimi anni è entrata a far parte del linguaggio comune, ma di fatto la loro manipolazione genetica risale a circa 10.000 anni fa, quando è avvenuta la domesticazione delle prime piante sfruttate per l'alimentazione. Tale processo è progredito nei secoli molto lentamente, ma ha subito una forte accelerazione nel corso del ventesimo secolo, dopo la riscoperta delle leggi di Mendel. La resa delle colture è aumentata vertiginosamente in molte specie agrarie su cui poggia l'alimentazione della popolazione mondiale (frumento, mais, riso), determinando la cosiddetta Rivoluzione Verde. Alla fine del '900 alla Rivoluzione Verde si sono affiancate due altre grandi rivoluzioni:

(i) lo sviluppo di tecniche di sequenziamento degli acidi nucleici;
(ii) lo sviluppo di tecniche di ingegnerizzazione delle piante, che consentono di trasferire geni esogeni nel loro DNA e di ottenere piante definite comunemente geneticamente modificate (g.m.).

Le tecniche di sequenziamento degli acidi nucleici hanno consentito di acquisire informazioni sulla struttura, evoluzione e funzione di geni e genomi, nonché di identificare variazioni genetiche ad un livello di precisione estremamente elevato. Grazie a ciò è oggi possibile applicare strategie di miglioramento genetico più mirate, efficienti e rapide.

Le piante geneticamente modificate sono state accolte con scetticismo ed allarmismo dall'opinione pubblica, ma spesso senza una reale conoscenza del ruolo che possono svolgere nel garantire in futuro una quantità e qualità sufficiente di cibo ad una popolazione sempre più numerosa.

Secondo la FAO, il nostro pianeta dovrà aumentare la produzione agricola del 30% entro il 2030 e del 50% entro il 2050. È pertanto necessario produrre più cibo, di migliore qualità e parallelamente ridurre l'impatto ambientale delle attuali pratiche agricole. Oggi, grazie alle conoscenze acquisite nel campo della genomica e biotecnologie vegetali, i genetisti agrari hanno a disposizione strumenti e tecniche per fornire importanti risposte a queste necessità.

Summary

In recent years the term 'genetic manipulation' has become part of our language, however the genetic manipulation of plants dates back to about 10,000 ago, when the domestication of the first plants used to feed humans and animals occurred. The process of plant domestication progressed slowly over the centuries, but it gained pace in the twentieth century, after the rediscovery of Mendel's laws. The crop yield of agricultural species, which are the basis of human diet (e.g. wheat, corn, rice), has soared, resulting in the so-called *Green Revolution*.

At the end of the twentieth century two further revolutions occurred:

(i) the development of techniques for the sequencing of nucleic acids,

(ii) the development of plant engineering techniques, which makes it possible to transfer exogenous genes into the DNA of a plant, so that to obtain plants commonly defined 'genetically modified (gm)'.

The techniques of nucleic acid sequencing have permitted to acquire information on the structure, function and evolution of genes and genomes, as well as to identify genetic variations with high precision. Thanks to this, it is now possible to apply strategies of plant breeding more targeted, efficient and fast.

The genetically modified plants have met skepticism and scaremongering by the public, but often without a real understanding of the role they can play in ensuring, in the future, a sufficient food of quality for a growing population.

According to the FAO, the planet will have to increase agricultural production of about 30% by 2030 and of about 50% by 2050. It is thus

pivotal to produce more food of better quality and, side by side, to reduce the environmental impact of the current farming practices. Today, thanks to the knowledge acquired in the fields of genomics and biotechnology, plant breeders have available tools and techniques which may provide key answers to these needs.

Introduzione

Le trasformazioni economiche che hanno segnato l'Europa e il mondo nell'ultimo secolo sono dominate dall'espandersi e dall'affermarsi, in tempi e modalità diverse, del modello produttivo industriale e da un progressiva riduzione della quota della popolazione attiva impiegata in agricoltura. In Italia il numero di addetti all'agricoltura è sceso dal 61% del 1900-1910, al 55% del 1920-1930, al 42,2% del 1951 sino all'attuale 3,8%[1].

Oggi produrre una quantità di cibo sufficiente per tutti, con il lavoro di pochi, è possibile grazie ad un ampia adozione di piante geneticamente migliorate ed all'utilizzo di tecniche di coltivazione intensive, che richiedono un ampio utilizzo di agro-farmaci (insetticidi, diserbanti, fungicidi) e concimi. Il vantaggio per l'agricoltore è una produzione maggiore per unità di superficie, per l'industria alimentare una qualità più uniforme della materia prima e per il consumatore la disponibilità di prodotti di qualità a costo contenuto. Tuttavia, la popolazione mondiale continua ad aumentare e le abitudini alimentari dei grandi paesi emergenti quali Brasile, India e Cina, si stanno avvicinando a quelle dei paesi più avanzati, comportando un aumento dei prezzi delle derrate alimentari che riflette il crescente squilibrio fra domanda e offerta di cibo. Il nostro pianeta dovrà aumentare la produzione agricola del 30% entro il 2030 e del 50% entro il 2050. La popolazione mondiale ha superato i 7 miliardi, con un incremento annuale stimato superiore agli 80 milioni; pertanto, si prevede che verranno superati abbondantemente i 9 miliardi di persone entro il 2050[2].

Nonostante la percentuale di persone affamate e malnutrite sia in lento calo, il loro numero assoluto continua ad aumentare, attualmente è superiore a 800 milioni ed è costituito per un quarto da bambini di età inferiore ai 5 anni. Occorre pertanto trovare delle risposte adeguate e, indubbiamente, le nuove conoscenze acquisite nel campo della genetica molecolare e delle biotecnologie applicate alle specie di interesse agrario possono fornire un valido contributo per identificarle.

Come le piante nel corso dei secoli sono state geneticamente manipolate

L'espressione 'manipolazione genetica' è da qualche anno entrata a far parte del linguaggio comune, ma di fatto la manipolazione genetica delle piante è iniziata almeno 10.000 anni fa in Medioriente, nell'area chiamata della Mezzaluna Fertile (Mesopotamia-valli del Tigri e dell'Eufrate), dove è avvenuta la domesticazione del frumento[3]. Questo processo si è realizzato in diverse parti del modo per tutte le specie coltivate, ad esempio circa 8000

anni fa è avvenuta la domesticazione del riso nella valle del fiume Yangtze in Cina[4] e quella del mais nella valle del fiume Balsas in Messico[5].

La domesticazione è iniziata quando i primi agricoltori cominciarono a raccogliere semi dalle piante più produttive, che manifestavano resistenza a stress di tipo biotico (attacco di insetti, batteri, funghi, virus) e abiotico (caldo, freddo, carenza idrica) o che, nel caso dei cereali e di alcune leguminose, non disperdevano i semi a maturazione rendendone più agevole la raccolta. Grazie alla progressiva selezione operata dall'uomo è stata incrementata la parte commestibile, è stato eliminato o fortemente ridotto il contenuto di composti tossici o poco graditi, è stata modificata la struttura delle piante per renderne possibile la coltivazione di un elevato numero per unità di superficie e/o per rendere la pianta in grado di catturare una maggior quantità di luce, aumentando la sua efficienza fotosintetica e accelerandone lo sviluppo. Gli agricoltori, con il passar dei secoli, ha creato piante geneticamente nuove, spesso quasi impossibili da riconoscere rispetto ai loro progenitori selvatici. Il teosinte, progenitore del mais, è un piccolo arbusto ricco di piccole infiorescenze che, nel corso dei secoli, sono state trasformate in grandi spighe chiamate comunemente pannocchie. Il frutto del pomodoro selvatico è sino a mille volte più piccolo rispetto alle dimensioni della bacca di alcune varietà oggi coltivate. Ciò, unitamente all'applicazione di tecniche di coltivazione che hanno profondamente modificato la struttura dei terreni agrari e la loro composizione chimica, ha determinato un graduale incremento della produzione per unità di superficie. Le piante domesticate sono progressivamente diventate dipendenti dall'uomo, fino al punto che senza le cure dell'agricoltore non sopravvivrebbero in natura in quanto non competitive nei confronti delle piante selvatiche.

Questo processo di manipolazione genetica delle piante coltivate è stato molto lento, ma non si è mai fermato sostanzialmente per due motivi:

1. *la popolazione umana tende ad aumentare più velocemente rispetto alla produzione agricola*. Nei paesi più sviluppati abbiamo fortunatamente dimenticato malnutrizione e carestie, ma queste hanno caratterizzato periodi della storia europea fino a pochi decenni fa. Basti pensare alla Grande Carestia, che si abbattè sull'Irlanda tra il 1845 ed il 1852 e causata dalla peronospora, un fungo che distrusse la maggior parte delle coltivazioni di patata determinando la morte di circa un milione di persone e inducendone l'emigrazione di più di un milione e mezzo.
2. *l'ambiente in cui le piante sono coltivate e gli stress biotici ed abiotici a cui sono sottoposte cambiano in continuazione*. Tutti siamo a conoscenza dei lenti, ma sempre più evidenti, cambiamenti climatici in corso. Inoltre,

il costante scambio di materiale vegetale tra diversi continenti, iniziato nel Cinquecento a seguito delle importanti scoperte geografiche grazie alle quali furono introdotti dalle Americhe in Europa il mais, la patata, il pomodoro, il peperone, la zucca e il fagiolo, espone le specie coltivate a nuovi e diversi stress biotici ed abiotici.

Intorno al 1700 in Europa, quando negli orti botanici iniziò la collezione di varietà di specie coltivate e di nuove specie provenienti da diverse parti del mondo, si effettuarono i primi esperimenti di incrocio. Tuttavia, la prima importante rivoluzione agricola si verificò agli inizi del 1900, con la riscoperta del lavoro di Mendel e la nascita di una nuova scienza: la genetica. A partire da quell'epoca la selezione ed il miglioramento genetico delle piante agrarie non si realizzò più nei campi ad opera degli agricoltori, ma ad opera di ricercatori e scienziati nei centri di ricerca agronomica.

La prima e più importante applicazione delle leggi di Mendel fu la creazione del mais ibrido. Nel 1908, incrociando due linee pure di mais (cioè piante ottenute a seguito di ripetuti cicli di autofecondazione ed altamente omozigoti), l'agronomo americano Georg H. Shull ottenne i primi ibridi F1. Il meccanismo genetico responsabile del vigore ed altra produttività di tali ibridi altamente eterozigoti, definito eterosi, determinò un incredibile incremento della produzione di mais per unità di superficie. Tali ibridi F1 non sono riproducibili da parte degli agricoltori perché producono semi che, a causa di segregazione e ricombinazione genetica, se utilizzati per la semina successiva originano piante che non manifestano più eterosi. Ciò ha reso gli agricoltori dipendenti da chi è in grado di produrre i semi ibridi e, negli anni '20, determinò la nascita delle prime ditte sementiere poi diventate multinazionali. Tuttavia, come si suol dire, *'il gioco valse la candela'* poiché, se ci vollero quasi 5000 anni per passare dalla resa di 150 kg per ettaro del teosinte (il progenitore del mais) ai 250 kg/ha del mais intorno al 1500, ed altri 450 anni per arrivare a 1,5 tonnellate ad ettaro alla fine degli '30 del secolo scorso, nei settant'anni successivi la resa del mais è incrementata di ulteriori 3 volte ed in alcune aree, anche a seguito dell' adozione di pratiche agricole ottimizzate, oggi può raggiungere le 10 t/ha.

Attualmente molte specie di ortaggi, cereali, piante ornamentali ecc. sono coltivate utilizzando semi ibridi F1, che per quanto determinino una dipendenza dell'agricoltore nei confronti della ditta produttrice, garantiscono una maggiore resa produttiva e qualitativamente superiore. Uno dei tanti possibili esempi è la varietà di pomodoro "Naomi F1", più conosciuta come "pomodorino di Pachino", che fu creata nel 1989 da ricercatori dell'Università di Gerusalemme. Molte altre varietà di

specie coltivate di cui ci nutriamo oggi, comprese moltissime di quelle che definiamo “tipiche”, sono state sviluppate grazie al contributo della genetica nel corso del Novecento.

Oltre alla selezione e all’incrocio tra varietà della stessa specie, sono stati effettuati anche incroci tra specie diverse, che in natura non potrebbero incrociarsi. Uno degli esempi più eclatanti è il triticale, un cereale ottenuto incrociando il frumento con la segale; l’ibrido F1 è sterile e quindi non in grado di produrre granella, ma a seguito del raddoppiamento artificiale del numero di cromosomi mediante trattamenti con colchicina (un agente poliploidizzante), fu possibile restaurane la fertilità. Questo cereale, che associa la resistenza al freddo della segale e l’attitudine alla panificazione del frumento, è oggi coltivato nel mondo su una superficie di quasi 4 milioni di ettari[(2)].

Nella seconda metà del secolo scorso nuove varietà di specie coltivate furono anche sviluppate inducendo mutazioni casuali nel DNA mediante l’utilizzo di sostanze chimiche e/o radiazioni. La maggior parte di tali mutazioni è dannosa, ma alcune possono risultare vantaggiose e sfruttabili da un punto di vista agronomico. Un tipico esempio è la varietà di frumento “Creso” ottenuta negli anni ’70 presso l’ ENEA, che ebbe ampia diffusione per la sua elevata produttività e qualità della granella e che negli anni ‘80 e ‘90 rappresentò oltre il 50% della produzione di frumento duro in Italia[(6)].

Nel ventennio 1960-80 il progresso conseguito mediante l’applicazione delle nuove tecniche e strategie miglioramento genetico determinò la cosiddetta *Rivoluzione Verde*. La resa delle colture aumentò vertiginosamente in molte delle specie agrarie sulle quali poggia l’alimentazione di gran parte della popolazione mondiale (frumento, mais, riso), anche se le nuove varietà sono adatte ad un’agricoltura fortemente meccanizzata e basata sull’uso sistematico di fertilizzanti e agro-farmaci. Nei paesi sviluppati la produzione annua “pro capite” di cereali passò da 250 kg nel 1950 a più di 350 nel 1992, e nei paesi in via di sviluppo da 170 a 250, mentre la popolazione mondiale incrementò da due miliardi e mezzo a cinque miliardi e mezzo di persone. I benefici furono immensi perché gran parte della popolazione mondiale si liberò dall’incubo della fame e, nei paesi sviluppati, la maggior parte della popolazione si affrancò dal lavoro nei campi.

Uno dei principali artefici di questa ‘rivoluzione verde’ fu Norman Bourlag, un agronomo statunitense insignito del Premio Nobel per la Pace nel 1970. Bourlag sviluppo varietà di frumento a taglia ridotta, resistenti a patogeni fungini, in grado di sfruttare meglio le concimazioni azotate apportate al terreno e insensibili al fotoperiodo. La diffusione delle varietà

da lui selezionate consentì di raggiungere in Messico l'autosufficienza alimentare e le varietà furono diffuse in molti altri Paesi dell'Africa e dell'Asia.

A partire dagli anni '80 del secolo scorso alla *Rivoluzione Verde* si affiancarono due altre grandi rivoluzioni:

(i) lo sviluppo di tecniche di sequenziamento degli acidi nucleici (DNA ed RNA);

(ii) lo sviluppo di tecniche di 'manipolazione genetica', cioè la possibilità di trasferire artificialmente geni di varia origine nel DNA di una pianta, ottenendo quelle che comunemente vengono definite piante geneticamente modificate o OGM.

Quest'ultimo tuttavia è l'acronimo di organismo geneticamente modificato e pertanto non si riferisce solo alle piante, ma a qualsiasi organismo vivente.

L'impatto sull'agricoltura delle tecniche di sequenziamento del DNA e della biologia molecolare

Nel 1980 il chimico britannico Frederick Sanger venne insignito del Premio Nobel per aver messo a punto e pubblicato nel 1977 una tecnica enzimatica che consente di decifrare con estrema precisione la sequenza dei nucleotidi presenti in un frammento di DNA ("sequenziamento Sanger"). Nell'ultimo ventennio sono state sviluppate nuove piattaforme di sequenziamento definite di seconda generazione ed in grado di sequenziare molti frammenti di DNA contemporaneamente quali il Pirosequenziamento e tecnologia 454, il Solexa-Illumina, il SOLiD (Sequencing by Oligo Ligation and Detection) e, più recentemente, tecniche di terza generazione quali l'Helicos, il Pac-Bio, l'IonTorrent o il Nanopore. Grazie alla loro applicazione è stato possibile ottenere la sequenza di interi genomi in un ampio numero di specie vegetali e animali. La prima sequenza pubblicata dell'intero genoma di una specie alimentare è stata quella del riso nel 2002[(7)], seguita da quella della vite, della soia, della patata, del pomodoro ecc. A tutt'oggi sono stati sequenziati i genomi di più di 50 specie vegetali. Presso il DISAFA, Genetica agraria, dell'Università degli Studi di Torino, in collaborazione con grupi di ricerca nazionali ed internazionali è stato completata recentemente la sequenza del genoma di carciofo, di cui l'Italia è il maggior produttore a livello mondiale, ed è in fase di completamento la sequenza del genoma di melanzana, di cui l'Italia è il maggior produttore a livello europeo.

Le tecniche di sequenziamento degli acidi nucleici (DNA ed RNA) consentono di ottenere informazioni sulla struttura, la funzione, l'evoluzione di un genoma e di identificare varianti genetiche ad un livello di precisione estremamente elevato. È infatti possibile, in tempi relativamente brevi, sequenziare molti geni o interi genomi contemporaneamente ed in molti individui di una stessa specie; le sequenze generate possono poi essere allineate alla sequenza di riferimento, consentendo di identificare variazioni anche di pochi nucleotidi tra gli individui della stessa specie così come geni comuni (geni ortologhi) in specie diverse. In orzo, ad esempio, è stato identificato un gene (*Mlo*) la cui inattivazione determina la resistenza della pianta nei confronti dell' oidio, un fungo patogeno che causa drastiche riduzioni della quantità e qualità della produzione[8]. In vite sono stati identificati geni ortologhi e la disattivazione di uno di questi ha consentito di ottenere piante resistenti al patogeno[9]. Più recentemente, geni omologhi sono stati identificati anche in peperone e pomodoro ed anche in questo caso la loro inattivazione rende queste specie meno suscettibili al fungo[10].

L' identificazione di differenze (polimorfismi) a carico del DNA tra individui che differiscono per caratteri di interesse agronomico (quali dimensione e forma del frutto o della cariosside, della pianta, resistenza a patogeni ecc.) consente lo sviluppo di mappe genetiche. Quest'ultime si basano sulla analisi di come sono ereditati, in progenie ottenute dal loro incrocio, sia i polimorfismi a carico del DNA sia i caratteri agronomici e di identificare le regioni del genoma che influiscono su tali caratteri, posizionandole ed ordinandole sui cromosomi. Nel caso in cui sia disponibile l'intera sequenza del genoma di una specie, è possibile sviluppare mappe fisiche, in cui la distanza dei geni lungo un cromosoma è espressa come numero di nucleotidi che li distanziano; quest'ultime sono una rappresentazione ancora più precisa dell'organizzazione dell'informazione genetica di una specie. Mappe genetiche e mappe fisiche sono oggi disponibili in un ampio numero di specie agrarie e rappresentano un formidabile strumento per i genetisti, in quanto facilitano ed accelerano l'applicazione di programmi di selezione definiti di MAS (*Marker Assisted Selection*) e Genomic selection[11]. La MAS ha consentito di ottenere numerosi ed importanti risultati, ad esempio é stata recentemente applicata per sviluppare una varietà di riso 'Swarna-Sub1' resistente alla prolungata e totale sommersione, che si verifica su circa il 35% della superficie investita a riso in India. Ciò grazie al trasferimento di un gene da una varietà locale di riso e poco produttiva, ad una varietà commerciale, la cui produzione a seguito di sommersione è incrementata del 45%[12]. Oltre al sequenziamento del DNA è possibile

effettuare il sequenziamento dell'RNA e stimare direttamente e globalmente come e quando i geni si esprimono in diversi tessuti e tipi cellulari, stabilendo quali e quanti geni siano coinvolti nella risposta a stress biotici e abiotici, nonché di identificare e studiare nuove classi di RNA (snRNA miRNA, siRNA) ed il loro significato funzionale.

La ricerca sulla struttura-funzione dei geni, in seguito all'accelerazione del sequenziamento di molti genomi, sta determinando una svolta nella biologia contemporanea, perché consente di passare da una semplice descrizione ed enumerazione dei geni, allo studio delle interazioni non lineari fra di essi e fra i loro prodotti. In altre parole, una volta assegnata la funzione ad un gene, se ne possono studiare le regole di funzionamento nei processi di sviluppo e nella risposta alle sollecitazioni esterne, rendendo così possibile la comprensione di complessi processi biologici e del modo con cui sono regolati.

L'impatto sull'agricoltura dello sviluppo di tecniche di manipolazione genetica delle piante

Negli anni 90 del secolo scorso, grazie allo sviluppo delle tecniche di analisi molecolare del DNA ed ai progressi conseguiti nel campo della biologia molecolare, sono state messe a punto tecniche che consentono di trasferire artificialmente nel genoma di una pianta singoli geni, anche di origine non vegetale. Le piante ottenute con queste tecniche sono state definite piante ingegnerizzate, transgeniche, geneticamente modificate (gm) o OGM, anche se quest'ultimo è l'acronimo di Organismo Geneticamente Modificato e, pertanto, non si riferisce solo alle piante.

La manipolazione genetica è ottenuta principalmente con due tecniche: l'utilizzo di batteri e la tecnica biobalistica o di *particle gun*. Nel primo caso vengono sfruttati l'*Agrobacterium tumefaciens* o l'*A. ryzogenes* che di norma infettano le piante trasferendo nel loro genoma un piccola porzione di DNA (TDNA - tumor inducing DNA) presente in un loro plasmide. Il 'trucco' consiste nel sostituire al TDNA batterico il gene di interesse ed utilizzare il batterio geneticamente manipolato per infettare la pianta. In questo modo l'*Agrobacterium* funge da vettore ed integra nel genoma della pianta il transgene di interesse anziché il proprio TDNA. Un altra tecnica utilizzata, detta biobalistica o *particle gun*, consiste nello sparare in un tessuto vegetale microsfere di metallo rivestite con molte copie del gene che si intende trasferire. Le microsfere penetrano nelle cellule vegetali, vi scaricano copie del gene che in alcuni casi possono essere integrate nel genoma.

A partire dalle cellule vegetali in cui è stato integrato il gene di interesse, anche grazie alla presenza di geni di selezione che permettono di identificarle, è possibile rigenerare in laboratorio un'intera pianta che ha acquisito il carattere codificato dal o dai geni esogeni.

A partire dal 1996, anno di introduzione delle prime piante ingegnerizzate in coltivazione, si e assistito ad un progressivo incremento nella loro coltivazione. Attualmente la superficie investita nel mondo a piante gm è superiore a 170 milioni di ettari, di cui 152 concentrati in 5 paesi (USA, Brasile, Argentina, India e Canada), e si stima che più di 17 milioni di agricoltori le utilizzino[13]. Le specie gm attualmente più diffuse in coltivazione sono la soia, il cotone il mais ed il colza e vengono definite di prima generazione in quanto ingegnerizzate con uno o più geni di origine batterica per far loro acquisire resistenza nei confronti di insetti o erbicidi. L'ISAA (International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications- http://www.isaaa.org/) ha stimato che nel 2014, il 79% della soia, il 70% del cotone, il 32% del mais e il 24% del colza coltivati nel mondo sono gm. Da questa prima generazione di OGM hanno tratto beneficio soprattutto gli agricoltori e l'ambiente. Un recente studio ha evidenziato che l' adozione della tecnologia gm ha ridotto l'uso di insetticidi ed erbicidi del 37%, ha incrementato la produzione del 22% e, conseguentemente, il profitto degli agricoltori del 68%[14].

Attualmente è disponibile un ampio numero di varietà di specie agrarie ingegnerizzate, definite di seconda generazione, in grado di fornire prodotti migliori dal un punto di vista nutrizionale, più adatti ad essere coltivati in ambienti aridi o alla trasformazione industriale. Basti pensare al *Golden rice*, in grado di sintetizzare β-carotene nelle cariossidi[15] e che, dopo molti anni dal suo sviluppo, è stato recentemente introdotto in coltivazione nelle Filippine e in Bangladesh. Un altro esempio è la una varietà di frumento a basso contenuto di glutine ottenuta bloccando l'espressione di geni che producono le gliadine, che sono responsabili dell' intolleranza in individui geneticamente predisposti alla celiachia[16]. In quest'ultimo caso non sono stati inseriti geni esogeni, ma è stata semplicemente bloccata l'espressione di geni presenti nella pianta mediante una tecnologia definita 'antisenso'.

Risultati interessanti non sono stati ottenuti solo in laboratori privati ed in specie di interesse per l'*agro-business*, in quanto in molti laboratori pubblici sono stati condotti studi per sviluppare varietà gm di fagiolo, cassava, sorgo ed altre colture tropicali di interesse per i paesi in via di sviluppo, allo scopo di dotarle di migliori caratteristiche nutrizionali o resistenza a patogeni. Con il passar del tempo, come avviene per tutte le tecnologie, le tecniche di manipolazione

genetica si sono affinate; le prime piante gm contenevano oltre al gene di interesse un gene marcatore di resistenza ad un antibiotico (peraltro non usato a scopo terapeutico) e che aveva la funzione di consentire la selezione delle piante in cui aveva avuto successo la manipolazione genetica; oggi sono disponibili tecniche che consentono di rimuovere completamente i geni marcatori[17].

Oggi le manipolazioni genetiche sono sempre più indirizzate ad ottenere piante definite 'cisgeniche', in cui il gene o i geni integrati artificialmente provengono da specie vegetali sessualmente compatibili e, pertanto, potrebbero essere trasferiti anche per incrocio e successiva selezione, anche se in tempi molto più lunghi e con minori probabilità di successo. Recentemente e stata ottenuta, mediante cisgenia, una varieta di melo ('Gala') resistente ad un patogeno fungino agente della ticchioltura, che causa la comparsa di chiazze brune sulle foglie e sui frutti causando un forte deprezzamento del prodotto[18]. La resistenza è stata acquisita con il trasferimento di un gene identificato in una specie di melo selvatico (*Malus floribunda L.*), mentre in quasi 50 anni di tentativi non si sono ottenuti risultati analoghi con strategie di miglioramento genetico classico.

Le potenzialità delle tecniche di manipolazione genetica cresceranno via via che diventeranno disponibili informazioni più complete sull'organizzazione dei genomi e sulle funzioni dei geni, e verranno messe a punto metodologie di trasferimento genico sempre più mirate. I ricercatori sono coinvolti nel costante miglioramento di questa tecnologia al fine di rimuovere i possibili punti di criticità percepiti dall'opinione pubblica e di superare il rifiuto da parte dell'opinione pubblica. Attualmente sono in fase avanzata di sviluppo nuove tecnologie, definite di *gene* editing[19], quali la tecnica CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) e le sue varianti Talen e ZFN, che consentono di indurre mutazioni mirate poiché vengono modificati solo specifici nucleotidi in un gene senza integrazione di DNA esogeno. Queste tecniche inducono mutazioni genetiche in tutto e per tutto simili per natura e tipologia a quelle ottenibili a seguito di mutazioni spontanee e consentono di ottenere prodotti che non ricadono sotto l'attuale definizione di OGM. Il confine tra tecniche "tradizionali" e tecniche di ingegneria genetica si stanno pertanto affievolendo.

Conclusioni

Nel 2050 si prevede che la popolazione mondiale raggiunga i 9 miliardi e si stima che la produzione agricola aumenti dell'1,3% annuo, mentre la popolazione del 2,2%.

È necessario ottenere una maggior resa per unità di superficie con minor sacrificio di habitat naturali e, a causa dei cambiamenti climatici in corso, sviluppare nuove varietà adatte a crescere in condizioni di ridotto apporto idrico. È importante anche ricordare che l'attuale 1,5 miliardi di ettari di superficie agraria è coltivata in larga misura facendo ricorso ad agrofarmaci e che l'L'EPA (Environment Protection Agency) stima che vengano utilizzati circa 2 milioni di tonnellate di principi attivi l'anno.

La disponibilità di approcci innovativi di biologia molecolare e la possibilità di trasferire in modo mirato uno o più geni hanno consentito e consentiranno di sviluppare varietà di specie agrarie:

(i) più efficienti nello sfruttamento di sostanze nutritive presenti nel suolo, e che pertanto richiedono un ridotto uso di concimi;

(ii) dotate di resistenza a patogeni, e che pertanto richiedono un ridotto uso di agrofarmaci;

(iii) tolleranti a stress idrici e termici, e che pertanto richiedono un ridotto apporto idrico.

Nel complesso, pertanto, consentiranno di ottenere un incremento della produzione per unità di superficie mediante l' impiego di pratiche agricole più sostenibili.

Vent'anni di polemiche contro i possibili rischi delle piante gm non solo hanno indotto il nostro governo, e la stesa UE, ad esprimere dubbi sulla sicurezza e sulla stessa utilità delle sementi OGM per l'Italia, ma hanno lasciato profonde tracce nell'opinione pubblica, divisa sull'accettabilità o meno di questa tecnologia che in tanti altri paesi lascia quasi indifferente l'opinione pubblica, tanto che se ne accettano regolarmente coltivazione e consumo alimentare e zootecnico anche senza etichettatura. Pare assurdo che in Italia ed in altri paesi europei venga vietata la coltivazione di piante gm, ma ne venga consentita la commercializzazione e che gli animali allevati nel nostro paese siano nutriti con mangimi contenenti soia o mais gm anche se le etichette non lo specificano.

Uno dei pregiudizi che riguardano la coltivazione delle piante gm è che queste siano nemiche della biodiversità e delle produzioni tradizionali locali. In realtà l'ingegneria genetica può in alcuni casi essere l'unico metodo per salvare varietà in via di estinzione, compresi molti dei nostri prodotti tipici. Quasi tutti i frutti e gli ortaggi che oggi tanto apprezziamo e che costituiscono la base della dieta mediterranea non sono stati selezionati dai contadini nel corso dei secoli, ma sono il frutto dei miglioramenti genetici effettuati a partire dagli anni Venti del secolo scorso e sono spesso estremamente

suscettibili a patogeni. Il pomodoro 'San Marzano' è sensibilissimo a un virus, il riso 'Carnaroli' ad alcuni funghi, la mela della Val d'Aosta alle larve di un maggiolino; mediante tecniche di manipolazione genetica sono state ottenute piante di queste varietà resistenti a tali patogeni senza alterarne le caratteristiche organolettiche e qualitative.

BIBLIOGRAFIA

1. *ISTAT sesto censimento 2012.* (http://censimentoagricoltura.istat.it/).
2. *FAO Statistics 2014.* (www.fao.org/statistics/en/).
3. Heun M, Schäfer-Pregl R, Klawan D, Castagna R, Accerbi M, Borghi B, Salamini F. *Site of Einkorn Wheat Domestication Identified by DNA Fingerprinting.* Science 1997; 278: 1312-1314.
4. Molina J, Sikora M, Garud N, Flowers JM, Rubinstein S, Reynolds A, Pu Huang P, Jackson S, Schaal BA, Bustamante CD, Adam R, Boyko AR and Michael D, Purugganan MD. *Molecular evidence for a single evolutionary origin of domesticated rice.* PNAS 2011; 108: 8351-8356.
5. Ranere AJ, Piperno DR, Holst I, Dickau R, Iriarte J. *The cultural and chronological context of early Holocene maize and squash domestication in the Central Balsas River Valley, Mexico.* Proceedings of the National Academy of Sciences 2009; 106: 5014-5018.
6. De Monaco A, D'Orta A, Del Buono A. *Evolution of bread-making quality in wheat: implications about cancer prevention.* WCRJ 2014; 1 (2): e214.
7. Yu J et al. *A draft sequence of the rice genome (Oryza sativa L. ssp. indica).* Science 2002; 296: 79-92.
8. Buschges R et al. *The Barley Mlo Gene: A Novel Control Element of Plant Pathogen Resistance.* Cell 1997; 88: 695-705.
9. Feechan A, Jermakow AM, Torregrosa L, Panstruga R, Dry I. *Identification of grapevine MLO gene candidates involved in susceptibility to powdery mildew.* Functional Plant Biology 2008: 35: 1255-1266.
10. Zheng Z, Nonomura T, Appiano M, Pavan S, Matsuda Y, Toyoda H,. Wolters AA, Visser RGF, Bai Y. *Loss of Function in Mlo Orthologs Reduces Susceptibility of Pepper and Tomato to Powdery Mildew Disease Caused by Leveillula taurica.* PLOSone 2013: doi 10.1371/journal.pone.0070723.

11. Bernardo R, Yu J. *Prospects for genome-wide selection for quantitative traits in maize.* Crop Science 2007; 47: 1082-1090.

12. Dar MH, de Janvry A, Emerick K, Raitzer D, Sadoulet E. *Flood-tolerant rice reduces yield variability and raises expected yield, differentially benefitting socially disadvantaged groups.* Nature Scientific Reports 2013; doi:10.1038/srep03315.

13. AAVV. *Nature Specials 2013*; http://www.nature.com/news/specials/gmcrops/index.html.

14. Klümper W, Qaim M. *A Meta-Analysis of the Impacts of Genetically Modified Crops.* PLOSone 2014; doi: 10.1371/journal.pone.0111629.

15. Ye X, Al-Babili S, Klöti A, Zhang J, Lucca P, Beyer P, Potrykus I. *Engineering provitamin A (b-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm.* Science 2000; 287: 303-305.

16. Gil-Humanes J, Pistón F, Tollefsen S, Sollid LM, Barro F. *Effective shutdown in the expression of celiac disease-related wheat gliadin T-cell epitopes by RNA interference.* Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 17023-17028.

17. Hare PD, Chua NH. *Excision of selectable marker genes from transgenic plants.* Nature Biotechnology 2002; 20: 575-580.

18. Belfanti E, Silfverberg-Dilworth E, Tartarini S, Patocchi A, Barbieri M, Zhu J, Vinatzer BA, Gianfranceschi L, Gessler C, Sansavini S. *The HcrVf2 gene from a wild apple confers scab resistance to a transgenic cultivated variety.* PNAS 2004; 101: 886-890.

19. Kanchiswamy CN, Sargent DJ, Velasco R, Maffei ME, Malnoy M. *Looking forward to genetically edited fruit crops.* Trends in Biotechnology 2015; 33: 62-64.

LA SALUTE A TAVOLA
ALIMENTAZIONE E TUMORI

Carlo La Vecchia

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità
Università degli Studi di Milano

Parole chiave: *Dieta*
Nutrizione
Sovrappeso
Rischio
Tumori
Umani

Key words: *Diet*
Nutrition
Overweight
Risk
Cancer
Human

Riassunto

Dopo il tabacco, nutrizione e dieta sono le principali cause di cancro. Il sovrappeso e l'obesità sono, in particolare, fattori di rischio ben definiti per i tumori della mammella in post-menopausa, dell'endometrio (corpo dell'utero) e della colecisti, e un probabile fattore di rischio per diverse altre neoplasie, quali intestino, prostata e pancreas. Il 14% di tutte le morti per tumore nei maschi e il 20% nelle donne negli Stati Uniti è dovuta a sovrappeso e obesità. Considerando la minor prevalenza del sovrappeso e obesità in Italia, la più verosimile stima attuale è del 3-5% di tutte le morti per tumore. Contrariamente al Nord Europa e al Nord America, negli ultimi 20 anni non si è osservato un progressivo aumento del peso corporeo nella popolazione italiana. Alcuni aspetti della dieta Mediterranea sembrano infatti influenzare favorevolmente il peso corporeo. La dieta gioca un ruolo particolarmente importante nei tumori del tratto digerente, ma anche di altri organi quali la

laringe e il polmone, la mammella, i genitali femminili o la prostata. Anche al di là del sovrappeso, è oggi possibile fornire un quadro globale ("pattern") di una dieta a basso rischio di cancro, basato sulle indicazioni di preferire frutta e verdura, oltre che limitare il consumo di grassi e in particolare di grassi saturi e alcool, e propendere per l'utilizzo di olio di oliva. Tale intervento va rivolto alla definizione di campagne di informazione e di prevenzione a livello individuale, ma anche a livello di disponibilità e di composizione degli alimenti, di accesso e definizione dei prezzi. In particolare, un effetto favorevole della dieta mediterranea sul rischio di diverse patologie è stato suggerito dall'osservazione di una ridotta mortalità per malattie cardiovascolari in questi Paesi. Successivamente, tale osservazione è stata estesa a diversi tumori comuni. La comprensione e la quantificazione del ruolo della dieta mediterranea, e ancor più l'identificazione degli specifici componenti responsabili della ridotta incidenza e mortalità registrate per diversi tumori comuni in questi Paesi, rimangono però problemi ancora, almeno in parte, aperti. La "dieta mediterranea" infatti è un termine generico che include un insieme di componenti e caratteristiche, tra cui il tipo e la composizione dei grassi – e in particolare un impatto favorevole dell'olio di oliva – di frutta e vegetali freschi nel ridurre il rischio di diversi tumori. Meno favorevole appare, invece, il frequente consumo di carboidrati raffinati che implica un elevato carico glicemico dei carboidrati stessi. Il consumo frequente di cereali raffinati (bianchi) mostra infatti un'associazione con vari tumori opposta a quella riscontrata per i cereali integrali. Un possibile meccanismo biologico alla base di questa associazione coinvolge il metabolismo glicemico, e un potenziale ruolo di fattori di crescita neoplastica simili all'insulina (*insulin-like growth factors*, IGF).

Summary

To evaluate the association between selected aspects of diet and cancer risk in Mediterranean countries, we considered data from a series of case-control studies conducted in Italy. These included over 20,000 cases of 20 cancer sites and included 18,000 controls. Whole grains (but not refined grains) were favorable indicators for the risk of several cancer sites. In contrast, refined grain intake has been associated to increased risk of stomach, colorectal and upper digestive tract cancers. Olive oil and other monounsaturated and unsaturated fats were inversely related to cancer risk at several sites, including breast, ovarian, colorectal, but mostly cancers of upper digestive and respiratory tract cancers. For these neoplasms, the relative risk difference between extreme

levels of olive oil versus butter consumption reached a factor 4 to 5, pointing to olive oil as a relevant favourable factor of Mediterranean diet on cancer risk. Flavonoids are a group of over 5,000 polyphenolic compounds present in fruit, vegetables, and beverages of plant origin. Due to their antioxidant, antimutagenic, and antiproliferative properties in vitro, they have been hypothesized to be responsible, at least in part, for the favorable effects of fruit and vegetables against various chronic diseases, and in particular several common neoplasms. These is evidence for a protective role of vegetable and fruit, and hence flavanones on upper aerodigestive tract, proanthocyanidins on gastric cancer, flavonols and proanthocyanidins on colorectal, flavonols and flavones on breast, and isoflavones on ovarian cancers.

Negli ultimi due decenni – dal 1990 circa in poi – la mortalità per tumori è sostanzialmente diminuita – di oltre il 20% - in Italia e in Europa[1], Figura 1. Questi andamenti favorevoli hanno riguardato non soltanto il tumore del polmone e gli altri tumori associati al tabacco negli uomini – in seguito alla diminuita frequenza di fumo negli uomini – , ma anche i tumori occupazionali, in seguito alla diminuita esposizione a cancerogeni negli ambienti di lavoro. Vi sono inoltre numerosi i tumori favorevolmente influenzati dalla migliorata diagnosi e terapia (leucemie, linfomi, tumori del testicolo, ma anche della mammella e del colon retto), e tutta una serie di tumori del tratto digerente (stomaco, intestino), sui quali miglioramenti nella dieta hanno verosimilmente avuto un impatto favorevole.

In particolare, diversi aspetti della dieta mediterranea sono considerati favorevoli sul rischio di diversi tumori comuni – del tratto digerente, ma anche tumori epiteliali di altri organi e apparati. Le principali caratteristiche della dieta mediterranea sono un frequente consumo di frutta e verdura, un elevato consumo di cereali, in particolare non raffinati, e di legumi, un limitato consumo di carni (rosse), un moderato consumo di vino, e soprattutto – comune a tutte le diete del basso mediterraneo, l'utilizzo di olio di oliva come principale condimento[2-5].

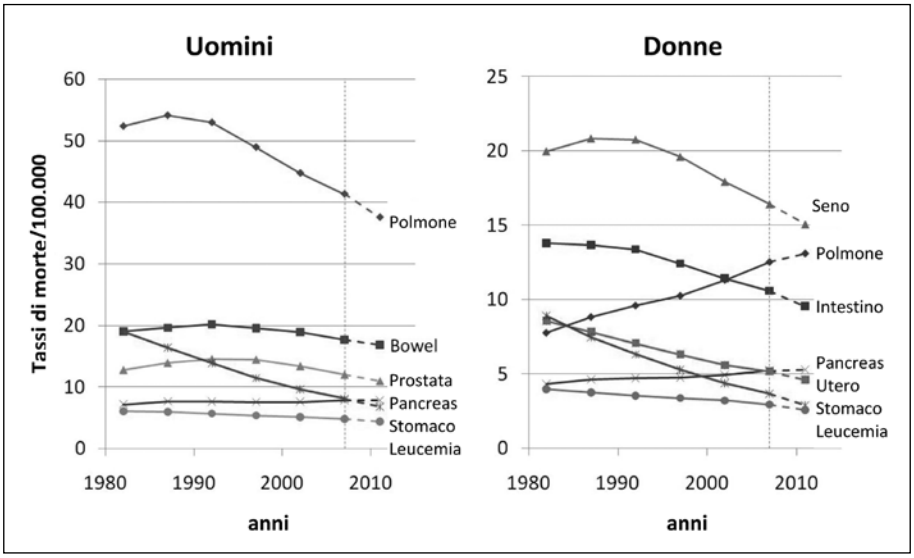


Figura 1. Andamenti e proiezioni per la mortalità per tumore nell'Unione Europea, 1980-2015. Da Malvezzi et al., 2015[1].

Verdura e frutta

Una dieta ricca in verdura ha un impatto favorevole sul successivo rischio di tutta una serie di tumori comuni[5-10]. La Figura 2 mostra i rischi relativi (RR, quadrati) e i corrispondenti intervalli di confidenza (CI, barrette) di contrarre tutta una serie di tumori comuni in due successive serie di studi caso-controllo condotti in Italia tra il 1983 e il 2012 per i soggetti con più elevati consumi di verdura rispetto ai più bassi[11].

Un RR di 1 indica assenza di associazione, i valori inferiori a 1 una protezione, e quelli superiori un eccesso di rischio. La maggior parte dei tumori del tratto digerente, ma anche gli altri tumori epiteliali più in generale, mostrano un RR ridotto nei soggetti con più elevato consumo di verdura. Più che concentrarsi sui singoli valori di RR, è interessante notare il pattern globale, che indica questo quadro di rischio favorevole per la maggior parte dei tumori epiteliali. Non vi era invece un ruolo apprezzabile del consumo di verdura su linfomi e mielomi – il che indica che la protezione osservata per i tumori epiteliali è verosimilmente reale e non dovuta a errori sistematici in questa rete di studi.

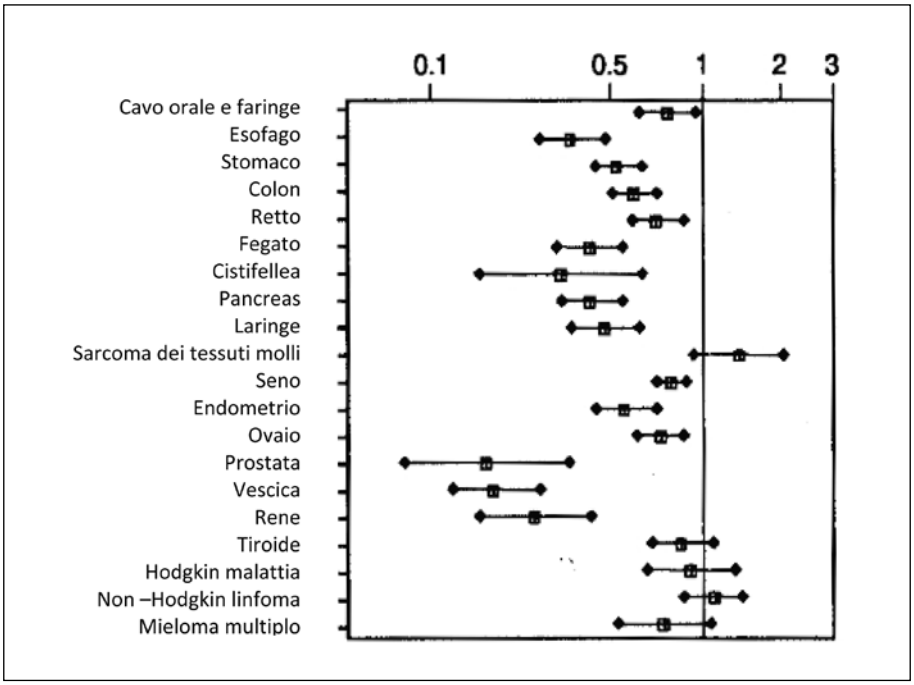


Figura 2A. Rischio relativo per alcuni tumori in relazione al consumo di verdura (elevato verso basso). Italia, 1983-1997. Da Pelucchi et al., 2009[11].

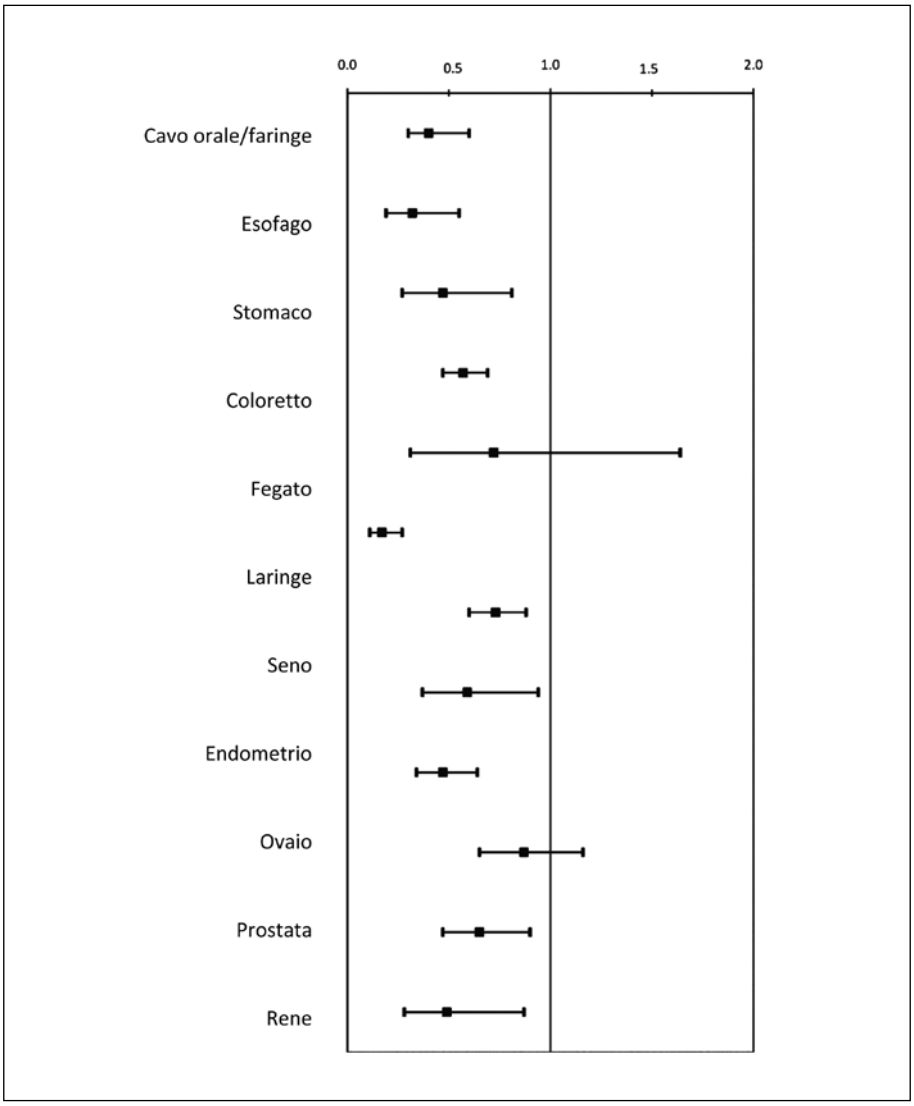


Figura 2B. Rischio relativo per vari tumori in relazione al consumo di verdura (elevato verso basso). Studi caso-controllo italiani 1992-2012.

Tale analisi è stata successivamente ripetuta in relazione ai più diffusi tipi di verdura, quali cipolla, aglio[12], crucifere[13], e mostrava in analogo quadro globale di ridotto rischio in relazione ai principali tumori epiteliali – in particolare del tratto digerente.

La Figura 3 mostra i risultati corrispondenti relativi al consumo di frutta, sempre riferiti alla nostra rete di studi caso-controllo condotti in diverse regioni italiane tra il 1983 e il 2012[11].

In questo caso, la protezione era maggiore – o concentrata – sui tumori del primo tratto digerente (cavo orale, esofago, stomaco), mentre era minore sul coloretto, e non era evidente sui tumori ormono-relati, sia della donna (mammella, endometrio, ovaio) che dell'uomo (prostata). Anche in questo caso, riportando le analisi per i più diffusi tipi di frutta (mele[14], agrumi[15], pomodori[16]), vi era in quadro globale di rischio ridotto per i soggetti con più elevati consumi di frutta.

In sintesi, dal 20 al 40% dei tumori del tratto digerente in Italia sono attribuibili a un limitato consumo di verdura e frutta, e – per la maggior parte di questi tumori - l'aggiunta di una porzione di verdura o frutta al giorno implica una riduzione del RR dell'ordine del 10-20%. Ciò sottolinea lo scopo e l'importanza della riduzione del rischio di questi importanti tumori attraverso specifici interventi nella nostra dieta quotidiana[7].

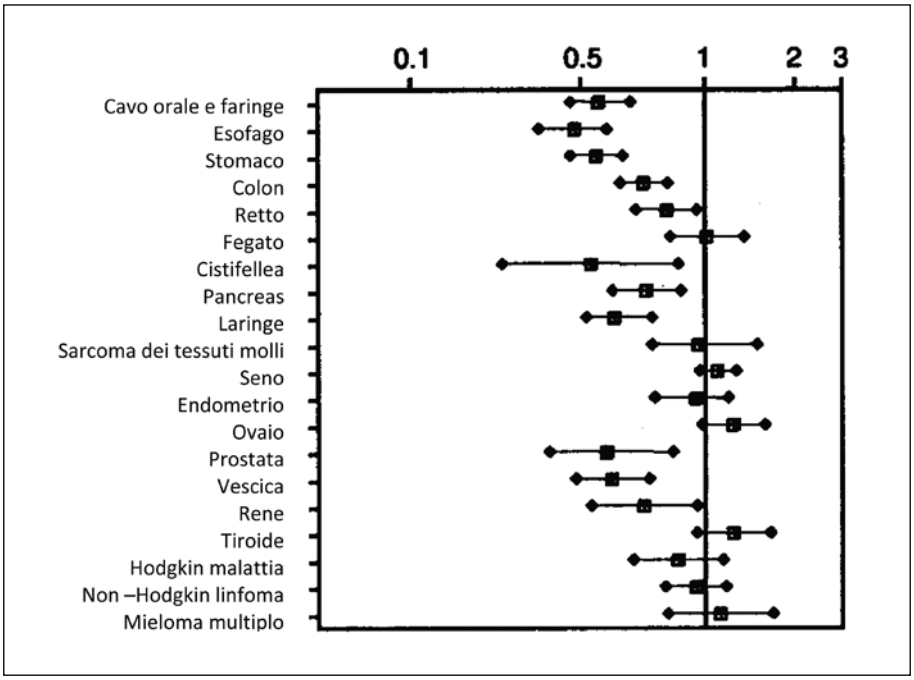


Figura 3A. Rischio relativo per alcuni tumori in relazione al consumo di verdura (elevato verso basso). Italia, 1983-1997. Da Pelucchi et al., 2009[11].

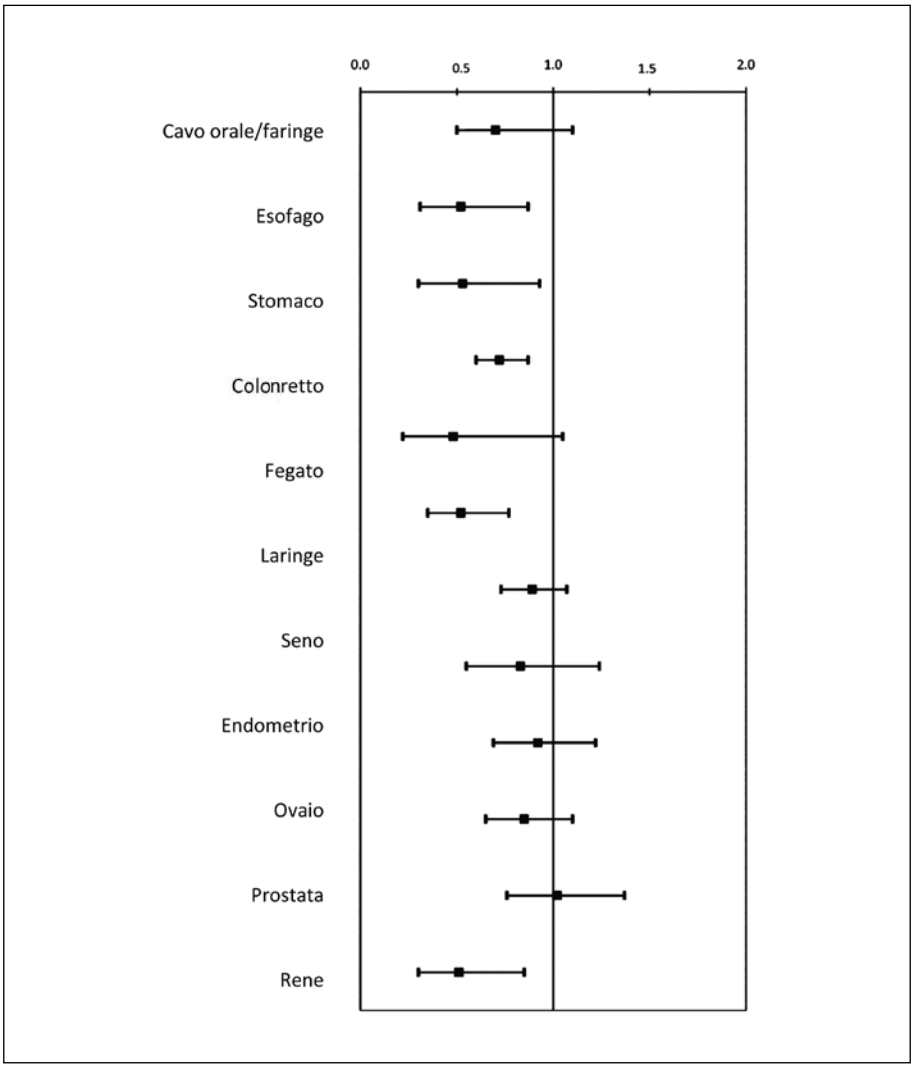


Figura 3B. Rischio relativo per vari tumori in relazione al consumo di verdura (elevato verso basso). Italia, 1992-2012. Da Pelucchi et al., 2009[11].

Non è semplice riferire questo effetto favorevole di un elevato consumo di frutta e verdura a specifici micronutrienti (vitamina C, E, etc) o componenti (fibre, licopene, flavonoidi) di tali alimenti. Abbiamo in particolare considerato il ruolo dei flavonoidi – un gruppo di oltre 5000 composti che hanno proprietà antiossidanti, antitumorali e antiproliferative. Alcune classi di flavonoidi – e

in particolare i flavoni – avevano un ruolo favorevole sul rischio di tumori del cavo orale ed esofago, mentre le proantocianidine (una famiglia di polimeri dei flavoni senza zuccheri aggiunti) avevano un ruolo favorevole sul rischio di tumori dello stomaco, dell'intestino, del pancreas e dell'endometrio[17] (Figura 4).

Anche la capacità antiossidante totale della dieta, misurata attraverso diversi indici, aveva un ruolo favorevole sul rischio di tumore del colon retto[18].

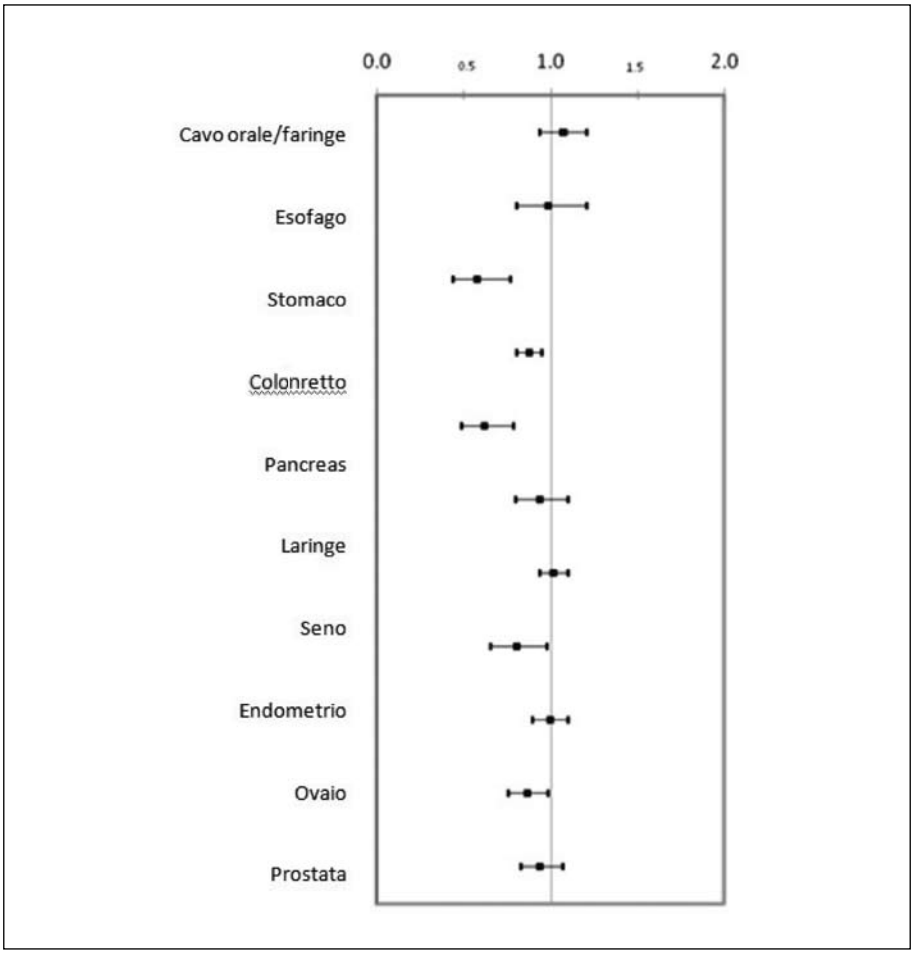


Figura 4. Proantocianidine e rischio di tumori in Italia. Rischio relativo per consumo elevato verso basso. Da Rossi et al. 2010[17,23,33,34].
Odds ratio (rischio relativo) per il quintile di consumo più alto verso il più basso. Da Pelucchi et al., 2009[11].

Cereali integrali

Il consumo di cereali integrali ha un ruolo protettivo sul rischio del tumore del colonretto, ma anche di diversi altri tumori comuni in Italia[4]. Un semplice indicatore "score" del consumo di cereali integrali nella nostra prima serie di studi ha mostrato una sistematica protezione sui tumori dell'apparato digerente e urinari – ma non su quelli ormono relati (Figura 5).

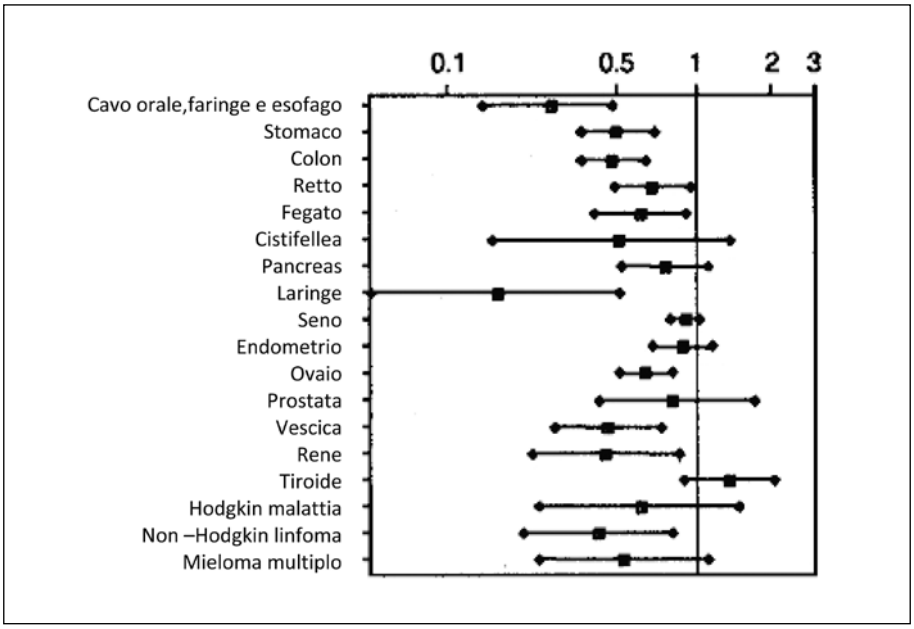


Figura 5. Rischio relativo per vari tumori in relazione al consumo di cereali integrali (elevato verso basso). Italia, 1983-1997. Da La Vecchia et al., 2003[4].

I cereali integrali sono ricchi in fibre, oltre che in numerosi micronutrienti e componenti alimentari. Nei nostri studi, riferiti a 1953 casi di tumori del colon retto e 4154 controlli, una dieta ricca di fibre totali, e nelle specifico in diversi tipi di fibre solubili e insolubili, era associata a una riduzione del 30% circa del rischio di tumori del colon retto[19].

Cereali raffinati e indice/carico glicemico

I cereali raffinati sono associati a un aumento del rischio di tumori dello stomaco, del tratto digerente superiore e del colon retto in studi condotti nella popolazione italiana. I nostri dati (Figura 6) mostrano questo pattern

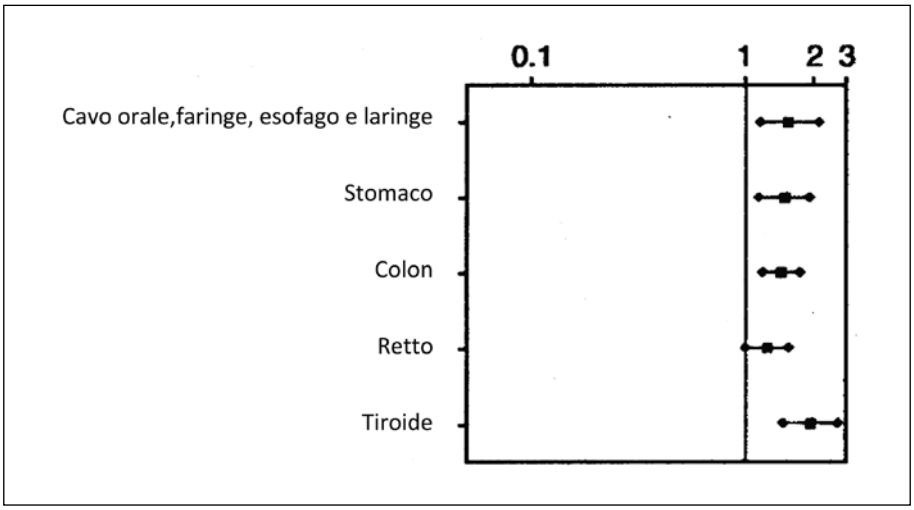


Figura 6. Rischio relativo per vari tumori in relazione al consumo di Cereali raffinati. Italia, 1983-1997. Da Chatenoud et al., 1999[20].

globale di rischio elevato, che appare simmetrico rispetto a quello di generale protezione associata per i cereali integrali precedentemente discusso[20].

I cereali raffinati e gli zuccheri, infatti, possono produrre sovraccarico glicemico, resistenza insulinica, e ciò può condurre alla promozione della crescita cellulare attraverso l'azione di specifici ormoni e fattori della crescita cellulare e tumorale (*insulin growth factors, IGF*, fattori di crescita legati alla insulina)[9].

L'influenza dei diversi carboidrati sui livelli di glicemia e insulina nel siero sono misurate dall'indice glicemico (*glycemic index*, GI, una caratteristica di diversi carboidrati) e del carico glicemico (*glycemic load*, GL, ossia GI moltiplicato per la quantità di diversi carboidrati assunti), che sono associati al rischio di diverse neoplasie. Ad esempio, il rischio di tumore dello stomaco e del colon retto era aumentato di circa un fattore due nei soggetti con carico glicemico elevato, e il RR cresceva ulteriormente interagendo con un basso consumo di fibre[9,21-23].

Carne e pesce

La carne, in particolare la carne rossa, è sfavorevolmente associata al rischio di diversi tumori[24] per consumi elevati, mentre il consumo di pesce rappresenta un indicatore favorevole di rischio[25].

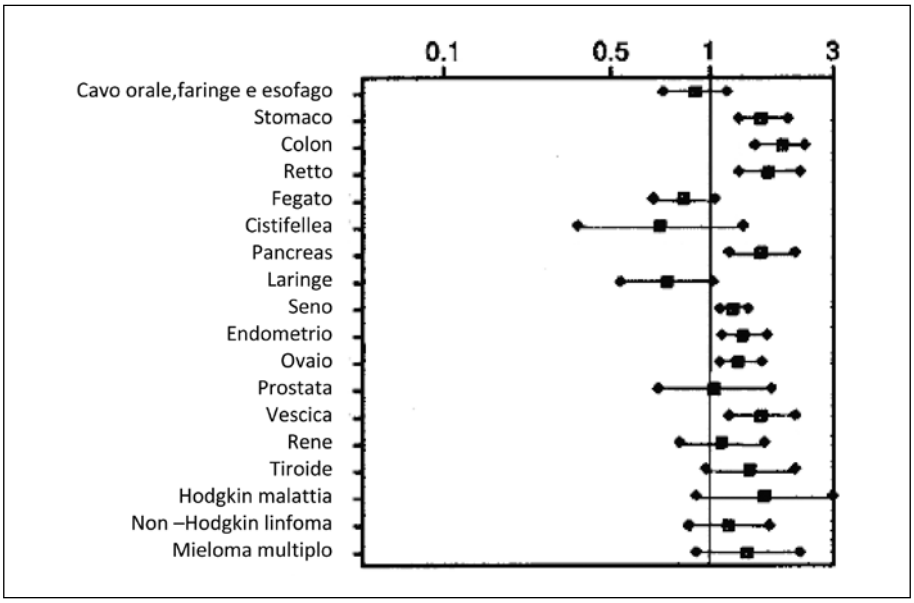


Figura 7A. Rischio relativo per vari tumori in relazione al consumo di carne rossa. Italia, 1983-1997. Da Tavani et al., 2000[24].

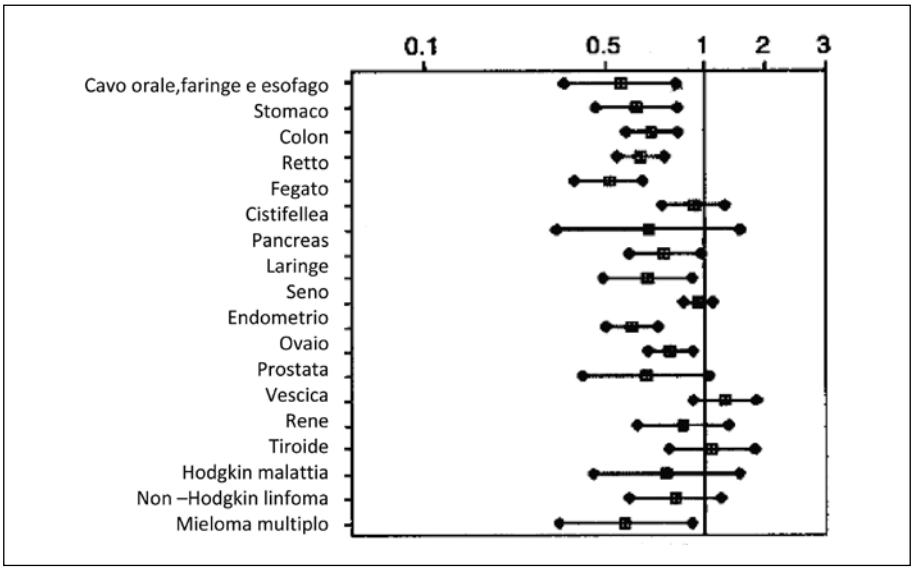


Figura 7B. Rischio relativo per vari tumori in relazione al consumo di pesce. Italia, 1983-1997. Da Fernandez et al., 1999[25].

Infatti, nei nostri studi, un frequente consumo di carne (in particolare rossa) è associato a un aumentato rischio di diversi tumori, mentre il consumo di pesce anche solo alcune volte alla settimana, è inversamente associato al rischi di molti tumori comuni (Figura 7).

Olio di oliva

L'olio di oliva è il vero principale denominatore comune delle diverse diete del bacino mediterraneo[26], che sono caratterizzate principalmente dalla pasta in Italia, dal riso in Spagna e dai legumi in Grecia[8].

Ampi studi multicentrici condotti in Italia hanno mostrato che l'olio di oliva è un indicatore favorevole per i tumori della mammella, del colonretto e, in particolare, dell'alto tratto digerente e respiratorio, con differenze di RR dell'ordine di 5 volte nei forti consumatori di olio di oliva e moderati consumatori di burro rispetto ai forti consumatori di burro e moderati di olio di oliva[8].

Non è chiaro comunque se tale effetto positivo dell'olio di oliva sul rischio di diversi tumori sia dovuto all'aumento oleico in sé, o alla presenza di antiossidanti, come la vitamina E, polifenoli e altri componenti alimentari, poiché l'olio di oliva è una spremuta di un frutto, l'olivo.

Le associazioni favorevoli osservate, per altro, possono almeno in parte non essere dovute all'olio di oliva in sé, ma al fatto che l'olio di oliva sia un indicatore generale di una più sana dieta mediterranea.

Score della dieta mediterranea

Uno score della dieta mediterranea, sviluppato sui dati greci da Trichopoulou et al.[27], e quindi definito a priori e non derivato dai nostri dati, che riassume otto delle principali caratteristiche della dieta mediterranea, è stato applicato alla nostra rete di studi caso-controllo. Rischi relativi ridotti, e quindi un chiaro impatto finale della dieta mediterranea, sono stati osservati al rischio di tumori del cavo orale, esofago, stomaco, pancreas e laringe, ma anche in tumori ormono-relati quali l'endometrio[28-31].

Conclusioni

Una dieta a basso rischio di tumori dovrebbe quindi essere ricca di verdure e frutta, di cereali integrali, ma limitare i cereali raffinati, evitare elevati consumo di carne rossa, e ridurre la componente di grassi, sostituendo l'olio di oliva ai grassi animali, margarina e olio di semi vari.

Queste indicazioni aiutano anche a controllare ed evitare l'aumento del peso corporeo, che è un elemento di primaria importanza nella prevenzione di tumori. L'Italia, insieme alla Francia[3,32], è in realtà uno dei pochi Paesi nei quali la prevalenza di sovrappeso e obesità non sono aumentati negli ultimi decenni (Figura 8), contrariamente al Nord America e a molti Paesi del Nord e centro Europa.

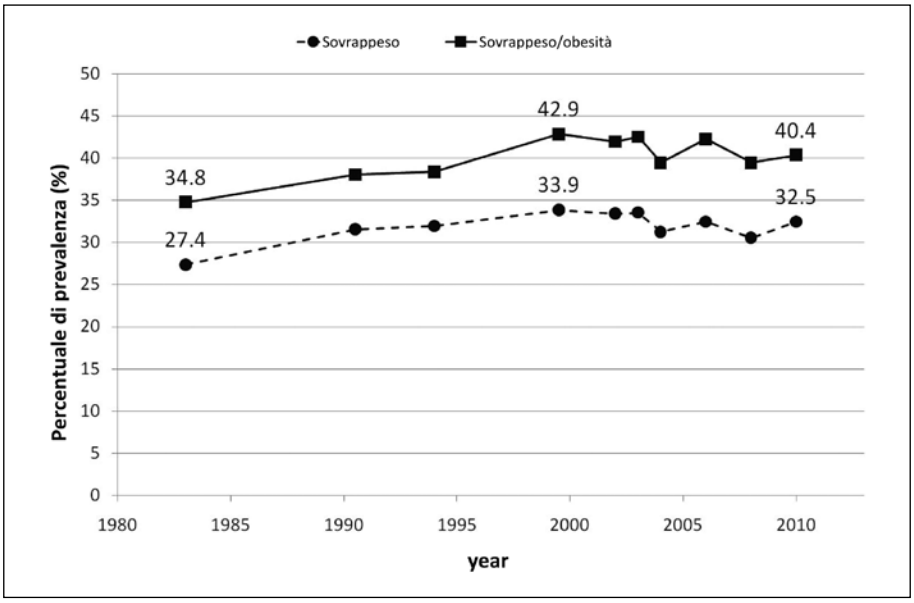


Figura 8. Sovrappeso obesità, andamenti in Italia, 1980-2010.
(Gallus et al, 2014; Gallus et al, 2013).

Ringraziamenti

Il progetto è stato realizzato grazie al finanziamento del Ministero della Salute, Direzione Generale dei Rapporti Europei e Internazionali e della Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (FIRC).

BIBLIOGRAFIA

1. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, Negri E. *European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women?* Ann Oncol. 2015; Epub - doi: mdv001 [pii] 10.1093/annonc/mdv001.

2. La Vecchia C, Bosetti C. *Diet and cancer risk in Mediterranean countries: open issues.* Public Health Nutr. 2006; 9: 1077-1082.

3. Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. *Overweight and obesity in 16 European countries.* Eur J Nutr. 2014; Epub - doi: 10.1007/s00394-014-0746-4.

4. La Vecchia C, Chatenoud L, Negri E, Franceschi S. *Session: whole cereal grains, fibre and human cancer wholegrain cereals and cancer in Italy.* Proc Nutr Soc. 2003; 62: 45-49.

5. Giacosa A, Barale R, Bavaresco L, Gatenby P, Gerbi V, Janssens J, Johnston B, Kas K, La Vecchia C, Mainguet P, Morazzoni P, Negri E, Pelucchi C, Pezzotti M, Rondanelli M. *Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice.* Eur J Cancer Prev. 2013; 22: 90-95.

6. La Vecchia C, Altieri A, Tavani A. *Vegetables, fruit, antioxidants and cancer: a review of Italian studies.* Eur J Nutr. 2001; 40: 261-267.

7. Tavani A, La Vecchia C. *Fruit and vegetable consumption and cancer risk in a Mediterranean population.* Am J Clin Nutr. 1995; 61: 1374S-1377S.

8. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Lipworth L, La Vecchia C. *Olive oil and cancer risk: an update of epidemiological findings through 2010.* Curr Pharm Des. 2011; 17: 805-812.

9. Turati F, Galeone C, Gandini S, Augustin LS, Jenkins DJ, Pelucchi C, La Vecchia C. *High glycemic index and glycemic load are associated with moderately increased cancer risk.* Mol Nutr Food Res. 2015; epub. doi: 10.1002/mnfr.201400594.

10. La Vecchia C. *Association between Mediterranean dietary patterns and cancer risk.* Nutr Rev. 2009; 67 Suppl 1: S126-129.

11. Pelucchi C, Bosetti C, Rossi M, Negri E, La Vecchia C. *Selected aspects of Mediterranean diet and cancer risk.* Nutr Cancer. 2009; 61: 756-766.

12. Galeone C, Pelucchi C, Levi F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Giacosa A, La Vecchia C. *Onion and garlic use and human cancer.* Am J Clin Nutr. 2006; 84: 1027-1032.

13. Bosetti C, Filomeno M, Riso P, Polesel J, Levi F, Talamini R, Montella M, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. *Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies.* Ann Oncol. 2012; 23: 2198-2203.

14. Gallus S, Talamini R, Giacosa A, Montella M, Ramazzotti V, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. *Does an apple a day keep the oncologist away?* Ann Oncol. 2005; 16: 1841-1844.

15. Foschi R, Pelucchi C, Dal Maso L, Rossi M, Levi F, Talamini R, Bosetti C, Negri E, Serraino D, Giacosa A, Franceschi S, La Vecchia C. *Citrus fruit and cancer risk in a network of case-control studies.* Cancer Causes Control. 2010; 21: 237-242.

16. La Vecchia C. *Tomatoes, lycopene intake, and digestive tract and female hormone-related neoplasms.* Exp Biol Med (Maywood). 2002; 227: 860-863.

17. Rossi M, Bosetti C, Negri E, Lagiou P, La Vecchia C. *Flavonoids, proanthocyanidins, and cancer risk: a network of case-control studies from Italy.* Nutr Cancer. 2010; 62: 871-877.

18. La Vecchia C, Decarli A, Serafini M, Parpinel M, Bellocco R, Galeone C, Bosetti C, Zucchetto A, Polesel J, Lagiou P, Negri E, Rossi M. *Dietary total antioxidant capacity and colorectal cancer: a large case-control study in Italy.* Int J Cancer. 2013; 133: 1447-1451.

19. Negri E, Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C. *Fiber intake and risk of colorectal cancer.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998; 7: 667-671.

20. Chatenoud L, La Vecchia C, Franceschi S, Tavani A, Jacobs DR, Jr., Parpinel MT, Soler M, Negri E. *Refined-cereal intake and risk of selected cancers in italy.* Am J Clin Nutr. 1999; 70: 1107-1110.

21. Franceschi S, Dal Maso L, Augustin L, Negri E, Parpinel M, Boyle P, Jenkins DJ, La Vecchia C. *Dietary glycemic load and colorectal cancer risk.* Ann Oncol. 2001; 12: 173-178.

22. Bertuccio P, Praud D, Chatenoud L, Lucenteforte E, Bosetti C, Pelucchi C, Rossi M, Negri E, La Vecchia C. *Dietary glycemic load and gastric cancer risk in Italy.* Br J Cancer. 2009; 100: 558-561.

23. Rossi M, Lipworth L, Polesel J, Negri E, Bosetti C, Talamini R, McLaughlin JK, La Vecchia C. *Dietary glycemic index and glycemic load and risk of pancreatic cancer: a case-control study.* Ann Epidemiol. 2010; 20: 460-465.

24. Tavani A, La Vecchia C, Gallus S, Lagiou P, Trichopoulos D, Levi F, Negri E. *Red meat intake and cancer risk: a study in Italy.* Int J Cancer. 2000; 86: 425-428.

25. Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. *Fish consumption and cancer risk.* Am J Clin Nutr. 1999; 70: 85-90.

26. Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ros E, De Caterina R, Badimon L, Covas MI, Escrich E, Ordovas JM, Soriguer F, Abia R, de la Lastra CA, Battino M, Corella D, Chamorro-Quiros J, Delgado-Lista J, Giugliano D, Esposito K, Estruch R, Fernandez-Real JM, Gaforio JJ, La Vecchia C, Lairon D, Lopez-Segura F, Mata P, Menendez JA, Muriana FJ, Osada J, Panagiotakos DB, Paniagua JA, Perez-Martinez P, Perona J, Peinado MA, Pineda-Priego M, Poulsen HE, Quiles JL, Ramirez-Tortosa MC, Ruano J, Serra-Majem L, Sola R, Solanas M, Solfrizzi V, de la Torre-Fornell R, Trichopoulou A, Uceda M, Villalba-Montoro JM, Villar-Ortiz JR, Visioli F, Yiannakouris N. *Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaen and Cordoba (Spain) 2008.* Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010; 20: 284-294.

27. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Lipworth L, Trichopoulos D. *Diet and overall survival in elderly people.* BMJ. 1995; 311: 1457-1460.

28. Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, Bravi F, Rossi M, Talamini R, Franceschi S, Montella M, Trichopoulou A, La Vecchia C, Lagiou P. *Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma.* J Hepatol. 2014; 60: 606-611.

29. Praud D, Bertuccio P, Bosetti C, Turati F, Ferraroni M, La Vecchia C. *Adherence to the Mediterranean diet and gastric cancer risk in Italy.* Int J Cancer. 2014; 134: 2935-41.

30. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. *Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003; 12: 1091-1094.

31. Gallus S, Bosetti C, La Vecchia C. *Mediterranean diet and cancer risk.* Eur J Cancer Prev. 2004; 13: 447-452.

32. Gallus S, Odone A, Lugo A, Bosetti C, Colombo P, Zuccaro P, La Vecchia C. *Overweight and obesity prevalence and determinants in Italy: an update to 2010.* Eur J Nutr. 2013; 52: 677-685.

33. Rossi M, Rosato V, Bosetti C, Lagiou P, Parpinel M, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. *Flavonoids, proanthocyanidins, and the risk of stomach cancer.* Cancer Causes Control. 2010; 21: 1597-1604.

34. Rossi M, Negri E, Parpinel M, Lagiou P, Bosetti C, Talamini R, Montella M, Giacosa A, Franceschi S, La Vecchia C. *Proanthocyanidins and the risk of colorectal cancer in Italy.* Cancer Causes Control. 2010; 21: 243-250.

LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA DALLA GENETICA ALL'ETICA

Adriano Chiò, Andrea Calvo

Centro Regionale Esperto per la Sclerosi Laterale Amiotrofica di Torino
S.C. Neurologia 2 U - A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
Dipartimento di Neuroscienze 'Rita Levi Montalcini'
Università degli Studi di Torino

Parole chiave: *Sclerosi laterale amiotrofica*
Fenotipi
Genetica
Etica
Consulenza genetica

Key words: *Amyotrophic lateral sclerosis*
Phenotypes
Genetics
Ethics
Genetic counselling

Riassunto

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una patologia neurodegenerativa nota dal 1869, quando fu descritta per la prima volta da Jean Martin Charcot. Tuttavia la ricerca scientifica ha avuto un progressivo sviluppo solo dagli anni '90, dalla scoperta delle mutazione nel gene *SOD1*, il primo gene associato alla malattia. Negli ultimi 10 anni abbiamo assistito ad uno straordinario impulso di novità, dalle scoperte genetiche, in particolare l'identificazione delle espansioni esanucleotidiche del gene *C9ORF72*, a quelle sui marcatori diagnostici e prognostici. D'altro canto però i meccanismi eziopatogenetici rimango per lo più sconosciuti e mancano tuttora terapie realmente efficaci. Nell'ambito di questo scenario in grande evoluzione, si sono formati ampi consorzi di ricerca, con l'obiettivo di unire le risorse e le idee. In questo articolo vengono trattati i principali campi di ricerca e i più rilevanti aspetti assistenziali, compresi i temi etici

riguardanti le scelte di cura, le ripercussioni etica delle scoperte genetiche e le scelte di fine vita.

Abstract
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease known since 1869, when it was described for the first time by Jean Martin Charcot. However, scientific research has had a progressive development only from the 90s, from the discovery of the mutation in the *SOD1* gene, the first associated with the disease. In the last 10 years we have witnessed an extraordinary impulse of novelty, from genetic findings, in particular the identification of the hexanucleotide repeat expansions of *C9ORF72* gene, to those on the diagnostic and prognostic markers. On the other hand, however, the pathogenetic mechanisms remain largely unknown and still lacking truly effective therapies. Under this scenario in great evolution, researchers have formed large consortia, with the aim of pooling resources and ideas. This article covers the main fields of research and the most relevant aspects of care, including ethical issues regarding the choices of care, the ethical implications of genetic discoveries and the end of life choices.

Breve cronologia dei progressi scientifici

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una patologia neurodegenerativa che colpisce i motoneuroni corticali, bulbari e spinali, ad eziologia sconosciuta, a carattere progressivo.

Questa definizione tuttora per lo più valida, è la medesima formulata dal grande neurologo francese Jean Martin Charcot, che, fra il 1869 nel 1874[1], descrisse per primo la malattia. Fino al 1993, data in cui fu scoperto il primo gene associato alla patologia, la superossido-dismutasi 1 (*SOD1*), le cui mutazioni sono responsabili di circa il 10-20% delle forme familiari di malattia. Da allora ad oggi l'impulso della ricerca è stato imponente consentendo di cambiare radicalmente visione della patologia.

Dal 1993 dunque, le tappe cronologiche più determinanti nella progressione delle conoscenze sulla SLA sono state la creazione del modello murino di malattia, in particolare il topo SOD1 G93A. Questo modello, di cui oggi sappiamo quasi tutto, è stato determinante per ampliare le nostre conoscenze sui meccanismi patogenetici di malattia e ha consentito di sviluppare ipotesi terapeutiche che hanno portato a condurre i principali "trials" terapeutici sulla SLA nell'uomo; è vero però che stante le attuali conoscenze, in particolare suffragate dalle novità in ambito genetico, tale modello appare evidentemente limitato, in particolare perché rappresenta solo l'1% delle forme di SLA.

Successivamente, dal 1995, sono nati i consorzi di ricerca, per la necessità di unire le forze dei ricercatori a livello nazionale e internazionale, con l'obiettivo di poter studiare numeri adeguati di pazienti. Si ricorda che la malattia è classificata, secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale di Sanità (OMS), come malattia rara, data la sua prevalenza intorno a 8-10 casi su 100.000 abitanti nel mondo occidentale[2].

All'inizio del 2000 sono cominciati i primi trial terapeutici con finanziamenti governativi in particolare del National Institute of Health. L'importanza di tale evento è rilevante, dato che da allora sono stati condotti più di 50 sperimentazioni terapeutiche farmacologiche e non farmacologiche sulla SLA[3].

Negli stessi anni è iniziata l'era genetica della SLA, con i Genome Wide Association Studies (GWAS) e l'impulso dello studio sui geni candidati, l'utilizzo delle nuove tecniche di sequenziamento genetico (Next Generation Sequencing)[4].

Attualmente i gruppi di ricerca stanno concentrando gli sforzi in particolare sui meccanismi patogenetici, utilizzando le tecniche di metabolomica e

trascrittomica, e inoltre nel definire marcatori di diagnosi e di prognosi: in questo senso un recente lavoro del gruppo torinese ha dimostrato, grazie ai dati del PARALS (Registro Piemontese e Valdostano per la Sclerosi Laterale Amiotrofica), che i valori ematici di albumina e creatinina correlano con la prognosi dei pazienti con SLA[5].

Una delle novità più interessanti riguarda l'ipotesi simil-prionica delle malattie neurodegenerative, come già proposto perla malattia di Alzheimer e la malattia di Parkinson: è stato recentemente dimostrato[6,7,8] che la degenerazione motoneuronale avviene per continuità, avvalorando l'ipotesi che il danno cellulare sia causato da un "contatto" cellula-cellula, verosimilmente attraverso meccanismi proteici e/di accumulo.

Eterogeneità clinica della sclerosi laterale amiotrofica

Della definizione originaria di Charcot possiamo, ad oggi, confermare quasi tutto, ad eccezione di alcuni aspetti, emersi recentemente, quali la natura genetica di almeno il 15%[4] dei casi e la presenza di disturbi cognitivi in circa il 40-50% dei pazienti[9,10].

Ciò che però è risultato evidente negli ultimi anni è il concetto di spettro di malattia: le malattie neurodegenerative in generale, in particolare la SLA, sono caratterizzate da diverse manifestazioni fenotipiche causate da comuni difetti patogenetici.

In questo senso per la SLA sono stati ipotizzati tre assi di dimensione fenotipica: il primo considera la presenza di compromissione del I e del II motoneurone, dove ad una estremità sono situate le forme con isolato interessamento del motoneurone spinale, cioè le "atrofie muscolari progressive", all'estremità opposta le forme ad esclusivo interessamento del motoneurone corticale, le "sclerosi laterali primarie", in un *continuum* fenotipico tra le due forme, al centro del quale troviamo la forma classica di SLA.

La classificazione clinica è stata recentemente modificata utilizzando strumenti epidemiologici diversi, il più efficace dei quali si è dimostrato il registro prospettico di malattia; esistono alcuni registri nazionali e internazionali, il più longevo e completo è il già citato PARALS, istituito nel 1995 e attivo a tutt'oggi. Oltre a stabilire precisi dati di incidenza (3,1 casi su 100.000 ab./anno) e di prevalenza (9-10 casi su 100.000 ab.), tale lavoro ha consentito di identificare sottogruppi clinici (vedi Tabella I) che si differenziano, oltre che per manifestazioni fenotipiche, soprattutto per decorso[11,12,13].

SLA. Sottogruppi fenotipici in ordine di prognosi
1. Sclerosi laterale primaria
2. Atrofia muscolare progressiva
3. SLA con prevalente compromissione piramidale
4. “Flail arm syndrome”
5. SLA “classica”
6. “Flail leg syndrome
7. Paralisi bulbare progressiva
8. SLA ad esordio respiratorio

Tabella I. Fenotipi e prognosi della SLA.

Il secondo asse pone invece l’attenzione sulla presenza/assenza ai due estremi di disturbi cognitivi: Charcot nella definizione originale escludeva la possibilità di manifestazioni demenziali in pazienti affetti da SLA; dal 2002[14] diversi studi hanno evidenziato come circa il 50% dei pazienti affetti da malattia del motoneurone mostrassero ad approfondite valutazioni neuropsicologiche deficit cognitivi nella sfera delle funzioni frontali e temporali. Da tempo era già noto che circa il 10% dei casi sviluppasse una vera e propria *demenza frontotemporale (FTD)*, secondo i criteri di Neary[15,16]. L’evento che però ha definitivamente cambiato il concetto nosologico delle due forme cliniche (SLA e FTD) è stata la scoperta dell’associazione delle mutazioni esanucleotidiche del gene *C9ORF72*, scoperta pubblicata contemporaneamente da due gruppi internazionali che hanno identificato tale associazione genetica come la più frequente sia nei pazienti con SLA familiare, sia in quelli con FTD familiare[17,18].

Pertanto questo secondo asse interpreta l’ipotesi che le due patologie siano in *continuum* tra loro. A sostegno di ciò, diverse evidenze[19,20], in particolare la frequente commistione delle manifestazioni cliniche comuni nello stesso paziente.

Nei pazienti con SLA e disturbi cognitivi è stato evidenziato recentemente dai registri epidemiologici irlandese[21] e piemontese[9] che, oltre a un 12-14% che sviluppa una franca FTD, circa il 20-30% presenta deficit disesecutivi. Ciò si ripercuote significativamente sulla sopravvivenza, come mostrato anche da altri studi, dai quali risulta evidente che la presenza di deficit disesecutivi depone per una prognosi peggiore[10,22,23].

Il terzo asse prende in considerazione la presenza di segni extrapiramidali, quali rigidità e bradicinesia, nei pazienti affetti da malattia del motoneurone: sia la scoperta del gene *TARDBP* che del gene *C9ORF72* ha messo in evidenza che stesse mutazioni genetiche possono essere associate a quadri neurologici caratterizzati da isolati segni di interessamento del motoneurone che casi con segni tipo parkinsonismo. A tal proposito è in corso un progetto di ricerca che ha l'obiettivo di quantificare tale fenomeno.

Genetica e SLA

Dalla scoperta del gene SOD1 nel 1993, che ha focalizzato l'attenzione sugli aspetti genetici della malattia e ha consentito di sviluppare il primo (e attualmente unico efficace) modello animale di patologia, la novità più importante in questo ambito di ricerca è arrivata molti anni dopo, con la scoperta dell'associazione della proteina TDP43 (codificata dal gene TARDBP) nel 2008[24].

Successivamente si sono susseguite numerosissime scoperte che sono scaturite da diversi approcci di genetica molecolare (genome-wide association studies [GWAS], exome sequencing, genome sequencing). Oggi sono pertanto noti più di 20 geni associati alla SLA; nell'identificazione di alcuni di questi ha avuto un ruolo determinante il gruppo torinese, in particolare per quanto riguarda i geni *VCP (Valosin Conteing Protein)*[25], *C9ORF72*[17] e *Matr3*[26]. (vedi Tabella II).

È evidente che tali progressi hanno consentito di disegnare uno scenario eziopatogenetico più vasto che comprende diversi meccanismi, contro molti dei quali sono ipotizzabili diversi tentativi terapeutici.

Inoltre il lavoro dei consorzi di ricerca, in particolare dell'ITALSGEN (Consorzio Italiano per la Ricerca Genetica sulla SLA), utilizzando, tra le altre, tecniche di epidemiologia genetica, ha creato la mappatura genetica delle popolazioni del territorio nazionale: è interessante notare che sia a livello nazionale che internazionale sono stati scoperti dei cluster genetici di malattia; queste evidenze hanno contribuito a migliorare la gestione diagnostica e le scelte dei pazienti e dei neurologi curanti[27].

Nome	Frequenza	Ereditarietà	Gene	Locus	Proteina
ALS1	20% FALS 1% SALS	AD/AR	SOD1	21q22.1	Cu-Zn Superossido dismutasi
ALS2	Rara	AR	ALS2	2q33	Alsina
ALS3	Singola famiglia	AD	–	18q21	Sconosciuta
ALS4	Rara	AD	SETX	9q34	Senatassina
ALS5	Rara	AR	SPG11	15q15.1-q21.1	Spatacsina
ALS6	4% FALS 0.5% SALS	AD/AR	FUS	16q12	Fused in sarcoma
ALS7	Singola famiglia	AD	–	20tel	Sconosciuta
ALS8	Rara	AD	VAPB	20q13	VAPB
ALS9	Rara	AD?	ANG	14q11.2	Angiogenina
ALS10	6% FALS 2% SALS	AD	TDP-43	1p36	TAR DNA-binding protein
ALS11	Rara	AD	FIG4	6q21	Fosfoinositide 5-fosfatasi
ALS12	Rara	AD/AR	OPTN	10p15-p14	Optineurina
ALS13	?	AD	ATXN2	12q24	Atassina2
ALS14	1% FALS 0,5% SALS	AD	VCP	9p13.3	Valosin containing protein
ALS15	?	X-linked D	UBQLN2	Xp11.21	Ubiquilin2
ALS16	1-2% FALS ? SALS	AD	PFN1	17p3.2	Profilin 1
ALS17	1% ALS	?	SQSTM1	5q35.3	SQSTM1/p62
ALS/ FTD2	35% FALS 5% SALS	AD	c9orf72	9q21.2-9p13.3	c9orf72

Tabella II. Geni associati alla SLA.

C9orf72: un gene, due manifestazioni cliniche

Come già accennato, la scoperta più importante degli ultimi anni è stata l'associazione tra SLA e FTD con il gene *C9ORF72*. La storia di questa scoperta è interessante e parte da lontano, dal 2006, quando[28] era stato identificato sul cromosoma 9 un locus di suscettibilità per entrambe le patologie. Pertanto i ricercatori si sono concentrati su quella zona del DNA che mostrava questo segnale, confermando significativamente tale associazione grazie a studi di GWAS[29,30].

Solo però dopo un anno[17,18], grazie a una particolare tecnica che ha consentito di identificare la zona del DNA dove era presente il segnale, è stata identificata l'associazione tra SLA e FTD e un incremento di ripetizioni (≥ 30) della sequenza esanucleotidica GGGGCC a livello del primo introne del gene *C9ORF72*.

Gli studi successivi hanno dimostrato un concetto nuovo, cioè che la stessa mutazione genetica, anche all'interno delle stesse famiglie, si può manifestare con quadri fenotipici estremamente vari e diversi, e, non meno importante, la penetranza di tali mutazioni non raggiunge il 70%.

I quadri clinici possono spaziare da tutte le forme di malattie del motoneurone, disturbi cognitivi come demenza frontotemporale e le sue varianti, disturbi extrapiramidali e disturbi psichiatrici (disturbo bipolare, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi psicotici).

Le ultime evidenze suggeriscono che tale mutazione agisca negativamente sul traffico delle proteine causando la formazione di aggregati proteici intracitoplamatici all'interno dei motoneuroni e l'accumulo di dipeptidi verosimilmente patogeni[31].

È cambiato pertanto lo scenario della malattia, obbligando i neurologi a modificare la gestione clinica dei pazienti, in particolare per quanto riguarda il concetto di "familiarità": attualmente vi è infatti un consenso[32,33] nel considerare un caso come familiare se nella sua famiglia, indagata in modo approfondito, sono presenti individui affetti da SLA oppure da demenza frontotemporale.

Prospettive terapeutiche

L'unico farmaco approvato dagli enti regolatori che abbia dimostrato un'efficacia terapeutica nella SLA è il riluzolo, una molecola antiglutammatergica: l'effetto del farmaco è quello di aumentare la sopravvivenza di circa il 10%. Nel corso degli ultimi 20 anni nella SLA sono state sperimentate più di 100 molecole, ma nessuna di esse ha

mostrato un'efficacia significativa. Di fronte a tale fallimento i gruppi di ricerca hanno stabilito di cambiare le strategie per trovare terapie efficaci: in particolare si stanno istituendo collaborazioni tra gruppi di ricercatori e industria farmaceutica con lo scopo di unire le forze economiche e di ottenere numeri adeguati di pazienti. Inoltre sono stati messi in discussione i modelli sperimentali preclinici, con l'obiettivo di crearne di nuovi più adeguati[3].

Uno degli approcci più promettenti è quello della terapia genica delle forme con mutazione nota. Da tempo si è tentato di agire con l'ingegneria genetica sulle mutazioni del gene *SOD1*, con scarsa efficacia legata alle difficoltà di trasporto dei vettori virali[34].

Tuttavia, recentemente, si è conclusa una sperimentazione di fase I che ha utilizzato nucleotidi antisenso con l'obiettivo di silenziare zone del gene *SOD1*[35]; lo studio ha dato risultati promettenti sia in termini si sicurezza sia in termini di potenziale effetto terapeutico attraverso una riduzione dei livelli della proteina patogena.

SLA e problematiche etiche

La SLA costituisce un paradigma: è una malattia a causa sconosciuta, senza terapia eziologica efficace, determinante una progressiva disabilità tale da portare alla perdita di tutte le funzioni, può avere ripercussioni sulle funzioni cognitive, ha un'importante componente genetica e pertanto interessa l'ambito dell'ereditarietà e inesorabilmente coinvolge malato e famiglia nelle scelte di fine vita.

Per gestire una tale complessità negli anni '80 sono nati i primi centri esperti per la SLA[36], che hanno imparato a curare la malattia, consapevoli dei limiti della medicina in questo campo.

Tutto parte dalla comunicazione della diagnosi e degli aspetti ad essa correlati: come, quando, in che modo, sono stati codificati in linee guida efficaci. Inoltre, come ampiamente riportato, vi sono oggi le problematiche legate alla comunicazione del rischio genetico, la gestione delle informazioni agli individui sani a rischio. La consulenza genetica nella SLA è resa complessa dalle molte incertezze sulla genetica della malattia: il 10% dei casi ha una familiarità per SLA o FTD, ma circa il 5% dei casi apparentemente sporadici è portatore di una mutazione di un gene correlato alla SLA; la penetranza dei geni noti è per lo più sconosciuta; esistono ancora dubbi sulla patogenicità di alcune mutazioni; non vi sono ancora terapie per il trattamento delle forme geneticamente trasmesse.

Il gruppo ITALSGEN, dopo un'ampia discussione nell'ambito di una *consensus conference*, ha proposto una serie di raccomandazioni per l'esecuzione dei test genetici per la SLA[32], che però lasciano ancora aperti alcuni punti importanti (Tabella III).

Chi dovrebbe essere sottoposto ad analisi genetiche?
• Pazienti con diagnosi di SLA familiare
• Pazienti con diagnosi di SLA e parenti con demenza frontotemporale (C9ORF72)
• Pazienti con diagnosi di SLA sporadica?
• Soggetti adulti asintomatici a rischio?
• Soggetti asintomatici a rischio <18 anni?
• Diagnosi prenatali?

Tabella III. Analisi e consulenza genetica nella SLA: questioni aperte.

Le implicazioni etiche interessano altri aspetti, come la partecipazione dei pazienti ai trials sperimentali, che secondo i modelli utilizzati nella maggior parte dei casi portano a "selezionare" i pazienti in accordo con i criteri di inclusione ed esclusione del caso[37].

Inoltre l'uso del placebo, che è alla base di tali modelli, è oggi discusso in patologie orfane di terapie con decorso gravemente ingravescente come la SLA. Tali questioni spingono sempre più i pazienti e le loro famiglie a cercare terapie "alternative" o affidarsi a presunte terapie all'avanguardia alimentando i "viaggi della speranza". Non solo, ma i ricercatori si chiedono negli ultimi tempi quanto le carenze della scienza ufficiale contribuiscano ad eventi di questo tipo. Ne sono recenti esempi lampanti, come la questione "Stamina", che nascono con intenti pseudo-terapeutici, ma che trovano terreno fertile in un ambito come la SLA, che è priva di terapie efficaci.

Le scelte di fine vita

Nelle fasi avanzate di malattia la funzione respiratoria può essere mantenuta solo mediante un sostegno meccanico invasivo, la tracheostomia. La SLA

UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI TORINO
A.O.U. CITTÁ DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE
Centro Regionale Esperto per la Sclerosi Laterale Amiotrofica

Via Cherasco 15 - 10126 Torino
Tel. +39-(0)11-6335439
Fax +39-(0)11-6963487

DIRETTIVE ANTICIPATE SULLE MISURE DI SOSTEGNO VITALE IN CASO DI SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

Dichiaro che ..l.. dottor..... mi ha comunicato che la malattia da cui sono affett... può portare alla paralisi respiratoria.

So che in caso di paralisi respiratoria la morte può essere evitata solo attraverso la ventilazione artificiale.

Richiedo che **in caso di paralisi respiratoria** la ventilazione artificiale:

☐ Non venga attuata.

☐ Venga attuata solo con mezzi non invasivi (maschera nasale o facciale).

☐ Venga attuata anche con mezzi invasivi (intubazione, tracheotomia).

☐ Sono incert....

Sono consapevole del fatto che:

a) La mia attuale volontà potrà cambiare e che, ove possibile, andrà verificata al momento.

b) In caso di dubbio o incertezza sulla mia volontà le misure rianimatorie e di sostegno vitale saranno comunque attuate.

In ..... il .....

Cognome e nome ..... Firma .....

Testimone ..... Firma .....

Testimone ..... Firma .....

Figura 1. Modulo di Direttive Anticipate utilizzato dal Centro Regionale Esperto per la SLA di Torino.

"Le direttive anticipate sono un documento con il quale una persona, dotata di piena capacità, esprime la sua volontà circa i trattamenti ai quali desidera o non desidera essere sottoposto nel caso in cui, nel decorso di una malattia o a causa di traumi improvvisi, non fosse in grado di esprimere il proprio consenso o il proprio dissenso informato."

Comitato Nazionale per la Bioetica, 18 dicembre 2003

Art. 36 Codice Deontologico dei Medici

Assistenza d'urgenza –

Allorché sussistano condizioni di urgenza, tenendo conto delle volontà della persona se espresse, il medico deve attivarsi per assicurare l'assistenza indispensabile.

Art. 38 Codice Deontologico dei Medici.

Autonomia del cittadino e direttive anticipate –

Il medico deve attenersi, nell'ambito della autonomia e indipendenza che caratterizza la professione, alla volontà liberamente espressa della persona di curarsi e deve agire nel rispetto della dignità, della libertà e autonomia della stessa. Il medico, compatibilmente con l'età, con la capacità di comprensione e con la maturità del soggetto, ha l'obbligo di dare adeguate informazioni al minore e di tenere conto della sua volontà. In caso di divergenze insanabili rispetto alle richieste del legale rappresentante deve segnalare il caso all'autorità giudiziaria; analogamente deve comportarsi di fronte a un maggiorenne infermo di mente. Il medico, se il paziente non è in grado di esprimere la propria volontà, deve tenere conto nelle proprie scelte di quanto precedentemente manifestato dallo stesso in modo certo e documentato.

Art. 39 Codice Deontologico dei Medici.

Assistenza al malato a prognosi infausta

In caso di malattie a prognosi sicuramente infausta o pervenute alla fase terminale, il medico deve improntare la sua opera ad atti e comportamenti idonei a risparmiare inutili sofferenze psicofisiche e fornendo al malato i trattamenti appropriati a tutela, per quanto possibile, della qualità di vita e della dignità della persona. In caso di compromissione dello stato di coscienza, il medico deve proseguire nella terapia di sostegno vitale finché ritenuta ragionevolmente utile evitando ogni forma di accanimento terapeutico.

Tabella IV. Le direttive anticipate secondo il Comitato Nazionale per la Bioetica e il Codice Deontologico dei Medici

anche in questo campo diventa paradigmatica, poiché la scelta dell'individuo è possibile e dovrebbe essere garantita.

Tuttavia il campo delle cure palliative neurologiche si sta sviluppando solo da pochi anni e risulta, da confronti tra le nazioni e le diverse culture, che esistono enormi divergenze di usi e comportamenti[38]. Basti pensare che il 15% dei pazienti in Italia decide di sottoporsi all'intervento, rispetto al solo 1% del Regno Unito, ma meno del 25 % riportato in Giappone[38].

È naturale porsi la domanda se sia davvero possibile esprimere una scelta di questo tipo: il CRESLA di Torino (dati in pubblicazione) ha raccolto i dati delle scelte di fine vita espresse utilizzando un apposito modulo di direttive anticipate (vedi Figura 1), di 187 casi di SLA; nel 90,2% dei casi le scelte sono state rispettate.

Certamente il vuoto legislativo italiano in questo ambito crea difficoltà e resistenze, ma in aiuto ai medici ed ai pazienti sono da considerare l'articolo 34 del nuovo codice deontologico dei medici e la definizione di direttive anticipate del comitato di bioetica nazionale (Tabella IV).

È chiaro che per garantire ai pazienti affetti da SLA che le scelte possano essere rispettate, devono essere istituiti team multidisciplinari che siano in grado di interloquire tra loro, in particolare neurologi, rianimatori, pneumologi da una parte, e neurologi e palliativisti dall'altra. Deve essere garantita la possibilità di accessi e precorsi definiti di cura, per gestire il posizionamento di una tracheostomia, o d'altra parte l'inizio di una sedazione palliativa domiciliare o con il ricovero in hospice.

Conclusioni

La SLA, come si è visto, è un paradigma di scelte etiche. Appare difficile pensare che si possano definire delle vere e proprie linee guida che aiutino pazienti, famiglie e i curanti nella gestione di tali scelte. Esistono certamente alcuni modelli di comportamento, ma vi sono ancora carenze legislative. È vero, anche, che lo stallo istituzionale nasce intrinsecamente al problema, per l'estrema difficoltà di ottenere una condivisione più ampia possibile.

In questo scenario il paziente e la sua famiglia si trovano quotidianamente ad affrontare se accettare una gastrostomia percutanea, una ventilazione non invasiva o invasiva via tracheostomia. Tuttavia, la stessa perdita dell'autonomia causa giornalmente la necessità di scegliere come adattare la propria esistenza alla nuova condizione clinica: accettare una stampella, una carrozzina, un comunicatore o, più semplicemente, un'assistenza (badante, caregiver).

La domanda, quindi, che ci si pone è se sia possibile garantire le scelte dei pazienti con SLA: certamente sì, in tutti gli ambiti elencati, utilizzando il modello di gestione interdisciplinare e dei modelli di comunicazione delle "cattive notizie". Tali modelli si basano sulla consapevolezza delle scelte (che deriva da un buona comunicazione), e sull'organizzazione "esperta" nella gestione ogni situazione che garantiscano al paziente il rispetto della propria autonomia decisionale[40].

L'organizzazione di un gruppo interdisciplinare efficace ed efficiente è un lungo lavoro, che implica sforzi di "intermediazione culturale" tra le diverse figure professionali, spesso lontane per definizione (per esempio la collaborazione tra rianimatori e palliativisti).

L'esperienza dei centri esperti, come il CRESLA di Torino, dimostra che tutto ciò è possibile, ma suggerisce anche che ogni caso ha una storia a sé, per cui, paradossalmente, si può concludere che la SLA è un paradigma non codificabile in un rigido elenco di linee guida di gestione clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Goets CG. *Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot.* Muscle Nerve. 2000; 23: 336-343.

2. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, White LA. *Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature.* Neuroepidemiology. 2013; 41: 118-130.

3. Beghi E, Chiò A, Couratier P, Esteban J, Hardiman O, Logroscino G, Millul A, Mitchell D, Preux PM, Pupillo E, Stevic Z, Swingler R, Traynor BJ, Van den Berg LH, Veldink JH, Zoccolella S, Eurals Consortium. *The epidemiology and treatment of ALS: focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials.* Amyotroph Lateral Scler. 2011; 12: 1-10.

4. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. *State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics.* Nat Neurosci. 2014; 17: 17-23.

5. Chiò A, Calvo A, Bovio G, Canosa A, Bertuzzo D, Galmozzi F, Cugnasco P, Clerico M, De Mercanti S, Bersano E, Cammarosano S, Ilardi A, Manera U, Moglia C, Sideri R, Marinou K, Bottacchi E, Pisano F, Cantello R, Mazzini L, Mora G, Piemonte and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS). *Amyotrophic lateral sclerosis outcome measures and the role of albumin and creatinine: a population-based study.* JAMA Neurol. 2014; 71: 1134-1142.

6. Ravits JM, La Spada AR. *ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration.* Neurology. 2009; 73: 805-11.

7. Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Irwin DJ, Grossman M, Suh E, Van Deerlin VM, Wood EM, Baek Y, Kwong L, Lee EB, Elman L, McCluskey L, Fang L, Feldengut S, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, Trojanowski JQ. *Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis.* Ann Neurol. 2013; 74: 20-38.

8. Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, Lee VM, Trojanowski JQ, Del Tredici K. *Amyotrophic lateral sclerosis - a model of corticofugal axonal spread.* Nat Rev Neurol. 2013; 9: 708-714.

9. Montuschi A, Iazzolino B, Calvo A, Moglia C, Lopiano L, Restagno G, Brunetti M, Ossola I, Lo Presti A, Cammarosano S, Canosa A, Chiò A. *Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86: 168-173.

10. Elamin M, Bede P, Byrne S, Jordan N, Gallagher L, Wynne B, O'Brien C, Phukan J, Lynch C, Pender N, Hardiman O. *Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study.* Neurology. 2013; 80: 1590-1597.

11. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G, PARALS study group. *Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011; 82: 740-746.

12. Beghi E, Chiò A, Couratier P, Esteban J, Hardiman O, Logroscino G, Millul A, Mitchell D, Preux PM, Pupillo E, Stevic Z, Swingler R, Traynor BJ, Van den Berg LH, Veldink JH, Zoccolella S, Eurals Consortium. *The epidemiology and treatment of ALS: Focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials.* Amyotroph Lateral Scler. 2011; 12: 1-10.

13. Chiò A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, Mutani R, on behalf of the PARALS. *Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study.* Neurology. 2009; 72:725-731.

14. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. *Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal?* Neurology. 2003; 60: 1094-1097.

15. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, assant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. *Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria.* Neurology. 1998; 51: 1546-1554.

16. Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein LH, Murphy J, Shoesmith C, Rosenfeld J, Leigh PN, Bruijn L, Ince P, Figlewicz D. *Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioral syndromes in amyotrophic lateral sclerosis.* Amyotroph Lateral Scler. 2009; 10: 131-146.

17. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, Scholz SW, Duckworth J, Ding J, Harmer DW, Hernandez DG, Johnson JO, Mok K, Ryten M, Trabzuni D, Guerreiro RJ, Orrell RW, Neal J, Murray A, Pearson J, Jansen IE, Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister JB, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls MA, Peuralinna T, Jansson L, Isoviita VM, Kaivorinne AL, Hölttä-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wuu J, Chiò A, Restagno G, Borghero G, Sabatelli M; ITALSGEN Consortium, Heckerman D, Rogaeva E, Zinman L, Rothstein JD, Sendtner M, Drepper C, Eichler EE, Alkan C, Abdullaev Z, Pack SD, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams NM, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris HR, Tienari PJ, Traynor BJ. *A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-Linked ALS-FTD.* Neuron. 2011; 72: 257-268.

18 DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R. *Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS.* Neuron. 2011; 72: 245-256.

19. Calvo A, Moglia C, Canosa A, Cistaro A, Valentini C, Carrara G, Soldano E, Ilardi A, Bersano E, Bertuzzo D, Brunetti M, Ossola I, Restagno G, Chiò A. *Amyotrophic lateral sclerosis/ frontotemporal dementia with predominant manifestations of obsessive-compulsive disorder associated to GGGGCC expansion of the c9orf72 gene.* J Neurol. 2012; 259: 2723-2725.

20. Floris G, Borghero G, Cannas A, Stefano FD, Murru MR, Corongiu D, Cuccu S, Tranquilli S, Marrosu MG, Chiò A, Marrosu F. *Bipolar affective disorder preceding frontotemporal dementia in a patient with C9ORF72 mutation: is there a genetic link between these two disorders?* J Neurol. 2013; 260: 1155-1157.

21. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, Lynch C, Pender N, Hardiman O. *The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012; 83: 102-108.

22. Olney RK, Murphy J, Forshew D, Garwood E, Miller BL, Langmore S, Kohn MA, Lomen-Hoerth C. *The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS.* Neurology. 2005; 65: 1774-1777.

23. Chiò A, Ilardi A, Cammarosano S, Moglia C, Montuschi A, Calvo A. *Neurobehavioral dysfunction in ALS has a negative effect on outcome and use of PEG and NIV. Neurology.* 2012; 78: 1085-1089.

24. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, Ackerley S, Durnall JC, Williams KL, Buratti E, Baralle F, de Belleroche J, Mitchell JD, Leigh PN, Al-Chalabi A, Miller CC, Nicholson G, Shaw CE. *TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis.* Science. 2008; 319:1668-1672.

25. Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, Abramzon Y, Van Deerlin VM, Trojanowski JQ, Gibbs JR, Brunetti M, Gronka S, Wuu J, Ding J, McCluskey L, Martinez-Lage M, Falcone D, Hernandez DG, Arepalli S, Chong S, Schymick JC, Rothstein J, Landi F, Wang YD, Calvo A, Mora G, Sabatelli M, Monsurrò MR, Battistini S, Salvi F, Spataro R, Sola P, Borghero G, ITALSGEN Consortium, Galassi G, Scholz SW, Taylor JP, Restagno G, Chiò A, Traynor BJ. *Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS.* Neuron. 2010; 68: 857-864.

26. Johnson JO, Pioro EP, Boehringer A, Chia R, Feit H, Renton AE, Pliner HA, Abramzon Y, Marangi G, Winborn BJ, Gibbs JR, Nalls MA, Morgan S, Shoai M, Hardy J, Pittman A, Orrell RW, Malaspina A, Sidle KC, Fratta P, Harms MB, Baloh RH, Pestronk A, Weihl CC, Rogaeva E, Zinman L, Drory VE, Borghero G, Mora G, Calvo A, Rothstein JD, Drepper C, Sendtner M, Singleton AB, Taylor JP, Cookson MR, Restagno G, Sabatelli M, Bowser R, Chiò A, Traynor BJ. *Mutations in the Matrin 3 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis.* Nat Neurosci. 2014; 17: 664-666.

27. Borghero G, Pugliatti M, Marrosu F, Marrosu MG, Murru MR, Floris G, Cannas A, Parish LD, Occhineri P, Cau TB, Loi D, Ticca A, Traccis S, Manera U, Canosa A, Moglia C, Calvo A, Barberis M, Brunetti M, Pliner HA, Renton AE, Nalls MA, Traynor BJ, Restagno G, Chiò A, ITALSGEN and SARDINALS Consortia. *Genetic architecture of ALS in Sardinia.* Neurobiol Aging. 2014; 35: 2882.e7-2882.e12.

28. Morita M, Al-Chalabi A, Andersen PM, Hosler B, Sapp P, Englund E, Mitchell JE, Habgood JJ, de Belleroche J, Xi J, Jongjaroenprasert W, Horvitz HR, Gunnarsson LG, Brown RH Jr. *A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia.* Neurology. 2006; 66: 839-844.

29. Laaksovirta H, Peuralinna T, Schymick JC, Scholz SW, Lai SL, Myllykangas L, Sulkava R, Jansson L, Hernandez DG, Gibbs JR, Nalls MA, Heckerman D, Tienari PJ, Traynor BJ. *Chromosome 9p21 in amyotrophic lateral sclerosis in Finland: a genome-wide association study.* Lancet Neurol. 2010; 9: 978-985.

30. Shatunov A, Mok K, Newhouse S, Weale ME, Smith B, Vance C, Johnson L, Veldink JH, van Es MA, van den Berg LH, Robberecht W, Van Damme P, Hardiman O, Farmer AE, Lewis CM, Butler AW, Abel O, Andersen PM, Fogh I, Silani V, Chiò A, Traynor BJ, Melki J, Meininger V, Landers JE, McGuffin P, Glass JD, Pall H, Leigh PN, Hardy J, Brown RH Jr, Powell JF, Orrell RW, Morrison KE, Shaw PJ, Shaw CE, Al-Chalabi A. *Chromosome 9p21 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis in the UK and seven other countries: a genome-wide association study.* Lancet Neurol. 2010; 9: 986-994.

31. Mori K, Weng SM, Arzberger T, May S, Rentzsch K, Kremmer E, Schmid B, Kretzschmar HA, Cruts M, Van Broeckhoven C, Haass C, Edbauer D. *The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTLD/ALS.* Science. 2013; 339:1335-1338.

32. Chiò A, Battistini S, Calvo A, Caponnetto C, Conforti FL, Corbo M, Giannini F, Mandrioli J, Mora G, Sabatelli M, the ITALSGEN Consortium, Ajmone C, Mastro E, Pain D, Mandich P, Penco S, Restagno G, Zollino M, Surbone A. *Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014; 85: 478-485.

33. Byrne S, Elamin M, Bede P, Hardiman O. *Absence of consensus in diagnostic criteria for familial neurodegenerative diseases.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012; 83: 365-367.

34. Miller TM, Kaspar BK, Kops GJ, Yamanaka K, Christian LJ, Gage FH, Cleveland DW. *Virus-delivered small RNA silencing sustains strength in amyotrophic lateral sclerosis.* Ann Neurol. 2005; 57: 773-776.

35. Miller TM, Pestronk A, David W, Rothstein J, Simpson E, Appel SH, Andres PL, Mahoney K, Allred P, Alexander K, Ostrow LW, Schoenfeld D, Macklin EA, Norris DA, Manousakis G, Crisp M, Smith R, Bennett CF, Bishop KM, Cudkowicz ME. *An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study.* Lancet Neurol. 2013; 12: 435-444.

36. Norris FH, Smith RA, Denys EH. *Motor neurone disease: towards better care.* Br Med J. 1985; 291: 259-262.

37. Chiò A, Canosa A, Gallo S, Cammarosano S, Moglia C, Fuda G, Calvo A, Gabriele M, for the PARALS group. *ALS clinical trials: Do enrolled patients accurately represent the ALS population?* Neurology. 2011; 77: 1432-1437.

38. Veronese S, Valle A, Chiò A, Calvo A, Oliver D. *The last months of life of people with amyotrophic lateral sclerosis in mechanical invasive ventilation: A qualitative study.* Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014; 15: 499-504.

39. Chiò A, Calvo A, Ghiglione P, Mazzini L, Mutani R, Mora G for the PARALS. *Tracheostomy in ALS: a 10-year population-based study in Italy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010; 81: 1141-1143.

40. Chiò A, Borasio GD. *Breaking the news in amyotrophic lateral sclerosis.* Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2004; 5: 195-201.

Accademia di Medicina di Torino

RELAZIONI
DEI GIOVANI COLLEGHI
CHE HANNO CONSEGUITO
I PREMI DI LAUREA

LA RIGIDITÀ ARTERIOSA MISURATA CON IL CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX NEI PAZIENTI ANZIANI CON DETERIORAMENTO COGNITIVO

Premio "Gianpiero Gaidano" 2012/2013
Tesi di Laurea premiata dalla Fondazione Piera, Pietro e Giovanni Ferrero
in collaborazione con l'Accademia di Medicina di Torino

Arianna Morano, Chiara Luppi, Mario Bo, Francesca Santagata, Pasqualina Sapone, Giancarlo Isaia, Massimiliano Massaia

UVA - SC Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso
Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino

Parole chiave: *Rigidità arteriosa*
Deterioramento cognitivo

Key words: *Arterial stiffness*
Cognitive impairment

Riassunto

Scopo dello studio è valutare se la rigidità arteriosa, misurata con il cardio-ankle vascular index (CAVI), si associ al riscontro di deterioramento cognitivo e aumenti la *confidence* alla diagnosi di malattia di Alzheimer (AD) o demenza a genesi vascolare (DV).

Lo studio coinvolge 70 pazienti affetti da AD o DV di nuovo riscontro, afferiti all'ambulatorio UVA dell'*Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino* in 17 mesi. Per ciascun paziente sono stati misurati: MMSE, Clox drawing test 1-2, ADL, IADL, DAD e CAVI. La verifica dell'ipotesi di uguaglianza di medie è stata calcolata con t-test per campioni indipendenti; tramite regressione logistica si è valutata l'associazione tra rigidità vascolare e AD o DV, dopo correzione di CAVI per confondenze. Sensibilità e specificità sono state poste in relazione al variare di CAVI in Curva ROC. La significatività statistica è 0.05 per tutte le elaborazioni.

Il campione arruolato ha le seguenti caratteristiche: 35.7% maschi, 64.3% femmine; età media 78 ± 7 anni; deterioramento cognitivo moderato (MMSE

corretto per età e scolarità 19 ± 5) con deficit visuo-spaziali (Clox1 5 ± 3 e Clox2 9 ± 4); dipendente in media in 1 funzione alle ADL; parzialmente autonomo nelle IADL (7 ± 4 su 14), DAD 57.23 ± 27.22%; CAVI 10.30 ± 1.93; 55.7% con diagnosi di DV e 44.3% di AD. Dall'analisi univariata non emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi per le variabili cognitive e funzionali esaminate, tranne per età, i soggetti con AD sono in media più giovani alla diagnosi di quelli con DV (t = -2.238; p = 0.028), e *stiffness* arteriosa, CAVI è maggiore nei pazienti con DV (p = 0.014). Dalla regressione logistica emerge che CAVI, corretto per il confondente età, è associato indipendentemente alla diagnosi di DV (p = 0.012). L'area sotto la Curva ROC è 0.66 (p = 0.022), statisticamente significativa.

In conclusione CAVI si associa in modo indipendente alla diagnosi di DV, ha tuttavia sensibilità e specificità inferiori al 75%, troppo basse per poter essere considerato un accurato strumento nella diagnosi differenziale tra AD e DV. Emerge però come CAVI possa essere un utile strumento per aumentare la confidence alla diagnosi.

Abstract

The aim of this study was to explore the relationship between cognitive impairment and arterial stiffness, measured by cardio-ankle vascular index (CAVI), and to evaluate if CAVI could improve diagnosis between Alzheimer disease (AD) and vascular dementia (VD). The study population was composed of 70 subjects with new diagnosis of AD or VD. It was conducted at Unità Valutativa Alzheimer (Città della Salute e Della Scienza, Torino) in 17 months.

The sample had the following features: mean age of patients was 78 ± 7 years, 64.3% were females and 35.7% were males, 55.7% with diagnosis of DV and 44.3% of AD; patients had moderate cognitive impairment (MMSE according to age and educational level 19 ± 5) with deficit of executive control and visuospatial ability (Clox1 5 ± 3 e Clox2 9 ± 4). Loss of 1 function was observed in activities of daily living; patients had capacity to handle several complex functions in instrumental activities of daily living, IADL (7 ± 4 su 14), DAD 57.23 ± 27.22%. CAVI index was 10.30 ± 1.93. There were not differences of cognitive impairment and ability of daily living between patients with AD and VD at univariate analysis, except for age and arterial stiffness: patients with AD were younger than subjects with VD (t = -2.238; p = 0.028). CAVI index was higher in patients with VD (p = 0.014) and, according to age, it was associated to diagnosis of VD independently (p = 0.012). Curve (ROC) analysis was 0.66 (p = 0.022).

The study shows that CAVI index is associated with diagnosis of VD, but it has low sensitivity and specificity to be used as a diagnostic instrument. However CAVI index can improve confidence of clinical diagnosis between AD and VD.

Introduzione

Numerose evidenze suggeriscono un ruolo dei fattori di rischio cardiovascolari nello sviluppo del declino cognitivo, della Malattia di Alzheimer e della Demenza Vascolare con l'invecchiamento. Alterazioni cardiovascolari e a carico dell'arteria carotide agiscono causando ipoperfusione cerebrale anche alcune decine di anni prima dell'insorgenza della sintomatologia cognitiva[1]. La *stiffness* arteriosa gioca un ruolo significativo nello sviluppo dell'aterosclerosi dei vasi di grande e piccolo calibro. La rigidità vascolare favorisce la malattia macro e micro vascolare, includendo alterazioni della perfusione cerebrale, disfunzione endoteliale e lesioni della sostanza bianca[2]. Una metanalisi di luglio 2012, *Pase et al, 2012*[3], prende in considerazione gli studi longitudinali pubblicati entro settembre 2011 e effettuati per valutare la relazione tra deterioramento cognitivo e rigidità vascolare. Essa conclude che la *stiffness* arteriosa correla con il declino cognitivo.

I meccanismi eziopatologici non sono ancora chiari, ma maggiori conoscenze in merito all'associazione tra *stiffness* e deterioramento cognitivo potrebbero fornire un'opportunità di intervento per prevenire o ritardare l'insorgenza della demenza[1,4,3,5,6,7,8].

Attualmente il *gold standard* per la valutazione della rigidità arteriosa è la *velocità dell'onda di polso* (PWV), che ha però lo svantaggio di dipendere dalla pressione arteriosa sistemica[9,10,11]. Il *cardio-ankle vascular index* (CAVI index) è una nuova metodica che correla bene con la PWV, ma è indipendente dalla pressione arteriosa[12,13]. Le associazioni tra indice CAVI e deterioramento cognitivo sono state fino ad ora poco studiate[14], essendo la metodica di recente introduzione sul mercato. È inoltre ancora nebulosa la letteratura in merito all'impiego nella pratica clinica della valutazione della rigidità arteriosa per la diagnosi differenziale tra forme di demenza.

Scopo dello studio

Scopo del presente studio è valutare se è presente un'associazione tra rigidità vascolare e Demenza di Alzheimer o Vascolare e se tale associazione può aumentare la *confidence* alla diagnosi delle due forme.

Materiali e metodi

Lo studio ha valutato in modo trasversale un campione di pazienti, afferiti presso l'ambulatorio dell'Unità di Valutazione Alzheimer (U.V.A.) della SC

Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso (Città della Salute e della Scienza, Torino), nel periodo tra aprile 2012 e settembre 2013.

È stata effettuata un'attenta valutazione di tutto il materiale (dei referti delle visite effettuate, della valutazione neuropsicologica e dei risultati della neuroimaging), presente all'interno del database informatizzato dell'ambulatorio, in modo da selezionare i pazienti idonei allo studio.

Di ogni referto relativo ad un paziente è stata valutata primariamente la diagnosi posta al termine dell'iter diagnostico. A fine selezione, i pazienti ritenuti idonei e inseriti nello studio sono stati quelli a cui è stata posta diagnosi, secondo i criteri NINDS-AIREN[15], di:

- Malattia di Alzheimer (AD)
- Demenza Vascolare (VD)

Considerando l'elevata prevalenza si è deciso di includere anche pazienti che mostrassero anche un quadro ansioso-depressivo o un disturbo distimico. Si è invece scelto di non considerare forme più rare di demenza come la Demenza a Corpi di Lewy, la Demenza Frontale con tutte le varianti e la Parkinson's Dementia.

Sono stati pertanto inclusi i pazienti con un'età compresa tra 55 e 90 anni, che si siano recati in prima visita presso l'ambulatorio dell'Unità di Valutazione Alzheimer e a cui, in seguito ai dovuti accertamenti, sia stata posta diagnosi di deterioramento cognitivo lieve o moderato a eziologia degenerativa, vascolare o mista.

Sono stati invece esclusi dallo studio tutti i pazienti di cui non è stato possibile reperire una completa documentazione e tutti coloro ai quali era già stata posta, precedentemente alla visita, una diagnosi di deterioramento cognitivo o in altri controlli presso l'ambulatorio o presso altri Centri. Non sono inoltre stati inclusi pazienti che assumessero già al momento della prima visita gli inibitori delle colinesterasi o l'antagonista di N-metil-D-aspartato.

Per ogni paziente sono stati raccolti i dati riguardanti sesso, età al momento della visita, scolarità in anni, l'anamnesi patologica remota e prossima, la terapia in corso, l'esame obiettivo generale e neurologico.

A ogni soggetto inoltre è stata somministrata una batteria di test per valutarne lo stato cognitivo: *Mini Mental State Evaluation* (MMSE)[16], *Clock Drawing Executive Test* (Clox1 e 2)[17]. La funzionalità nella vita quotidiana è stata invece valutata attraverso: *Activities of Daily Living* (ADL[18], *Instrumental (or Intermediate) Activities of Daily Living* (IADL)[19] e *Disability Assessment for Dementia* (DAD)[20].

I pazienti che sono stati considerati idonei per lo studio sono stati sottoposti all'esame per valutare la rigidità vascolare. Lo strumento utilizzato è il VASERA VS-1500 della ditta giapponese Fukuda Denshi, che elabora l'indice CAVI di valutazione della *stiffness* arteriosa. Il VASERA-1500 valuta le relazioni tra le onde di polso; in particolare misura l'intervallo di tempo tra il primo tono (apertura della valvola aortica) e il piede dell'onda di polso brachiale (t'b), l'intervallo di tempo tra il secondo tono (chiusura della valvola aortica) e l'incisura dicrota brachiale (tb) e l'intervallo di tempo tra il piede dell'onda di polso brachiale e il piede di quella della caviglia (tba). Supposto che il tempo di trasmissione dell'onda pressoria alla caviglia è T, esso è dato da T = t'b + tba; poiché t'b è uguale a tb, allora T = tba + tb. La lunghezza vascolare dalla valvola aortica alla caviglia (L) è calcolata automaticamente dallo strumento a partire dalla misura dell'altezza del paziente immessa dall'operatore. A partire da L e T lo strumento è in grado di calcolare automaticamente la PWV e di ottenere da questa il valore di CAVI mediante l'equazione di Bramwell-Hill.

Il valore di CAVI aumenta con l'aumentare dell'età: la tabella mostra il variare dell'indice CAVI in rapporto all'età. È possibile quindi confrontare l'età vascolare (età stimata in base all'indice CAVI) con l'età anagrafica, valutando così se la rigidità arteriosa del soggetto sia elevata per la sua età cronologica (Tabella I).

Age (anni)	**0**	**5**	**10**	**15**	**20**	**30**	**40**	**50**	**60**	**70**
CAVI	5,90	6,09	6,13	6,28	6,72	7,01	7,34	7,74	8,36	9,32
DS	0,21	0,29	0,28	0,32	0,30	0,33	0,33	0,45	0,57	0,93

Tabella 1. Variazione dell'indice CAVI in relazione all'età. Manuale d'uso VASERA-1500.

Tutti i dati sono stati registrati in un database dedicato, includendo dati demografici, clinici e procedurali. L'analisi statistica è stata eseguita con SPSS 19.0 per Windows, © SPSS.Inc. È stata condotta un'analisi descrittiva per le variabili continue e delle frequenze per quelle categoriche. È stata calcolata la

percentuale di soggetti affetti da Alzheimer's disease e Demenza a patogenesi vascolare nel campione ed è stata stimata la media ± deviazione standard per entrambe le categorie di patologia dell'età e dei punteggi ottenuti ai test MMSE, Clox1 e 2, ADL, IADL, DAD e indice CAVI. Nell'analisi univariata la verifica dell'ipotesi di uguaglianza di medie è stata ottenuta attraverso t-test per campioni indipendenti. L'analisi multivariata è stata eseguita attraverso regressione logistica metodo stepwise in avanti, dopo correzione per confondenze. Si sono infine valutate sensibilità e specificità al variare dell'indice CAVI con una Curva ROC. Le Curve ROC (*Receiver Operator Characteristics Curves*) sono state tracciate usando il likelihood, ovvero la sensibilità (tasso di veri positivi)/1-specificità (tasso di falsi positivi), in corrispondenza dei valori dei singoli cut off. La significatività statistica è stata posta ad $\alpha = 0.05$ per tutte le elaborazioni.

Risultati e commento

Al termine dello studio sono stati valutati 70 pazienti. L'età media è risultata essere 78.16 ± 6.62 anni (media ± DS). La maggioranza dei pazienti valutati è di sesso femminile: 45 donne (64.3%) e 25 uomini (35,7%). Per quanto riguarda i test cognitivi somministrati, il campione presenta punteggio medio al MMSE di 18.93 ± 5.42 (media ± DS), Clox1 di 5.33 ± 2.96 (media ± DS) e Clox2 di 8.79 ± 3.34 (media ± DS). Dalle scale di valutazione dell'autonomia nello svolgimento delle attività quotidiane risulta in media persa meno di una funzione di base alle ADL, uno score medio alle IADL di 6.69 ± 3.91 (media ± DS) e DAD media di 57.23%. Il valore medio dell'indice CAVI, misurato con il VASERA-1500, è di 10.30 ± 1.93 (media ± DS) (Tabella II).

All'interno del campione 39 soggetti presentano diagnosi di demenza vascolare (55.7%) e 31 di Alzheimer's disease (44.3%).

Il campione risulta essere omogeneo presentando differenze non statisticamente significative, tra pazienti affetti da AD e pazienti con deterioramento cognitivo a genesi vascolare, in un'analisi univariata per quanto riguarda punteggi di MMSE ($t = -0.401$; p = NS), Clox1 ($t = 0.731$; p = NS), Clox2 ($t = 0.002$; p = NS), ADL ($t = 0.416$; p = NS), IADL ($t = -0.260$; p = NS) e DAD ($t = -0.868$; p = NS) (Figura 1).

Vi sono invece differenze statisticamente significative tra soggetti con Alzheimer's disease e pazienti con demenza vascolare per quanto riguarda l'età ($t = -2.238$; $p = 0.028$). In particolare gli individui affetti da AD sono in media più giovani di quelli affetti da Demenza Vascolare, con un'età media rispettivamente di 76.23 ± 6.40 anni e 79.69 ± 6.47 anni (Figura 2).

Test o Analisi	Punteggio medio ottenuto (media ± DS)
MMSE	18.93±5.42
Clox1	5.33±2.96
Clox2	8.79±3.34
ADL	0.83±1.33
IADL	6.69±3.91
DAD	57.23%
Indice CAVI	10.30±1.93

Tabella 2. Punteggio ottenuto dalla somministrazione dei test cognitivi e di funzionalità nella vita quotidiana al campione di pazienti e risultati ottenuti sottoponendoli a valutazione con VASERA-1500.

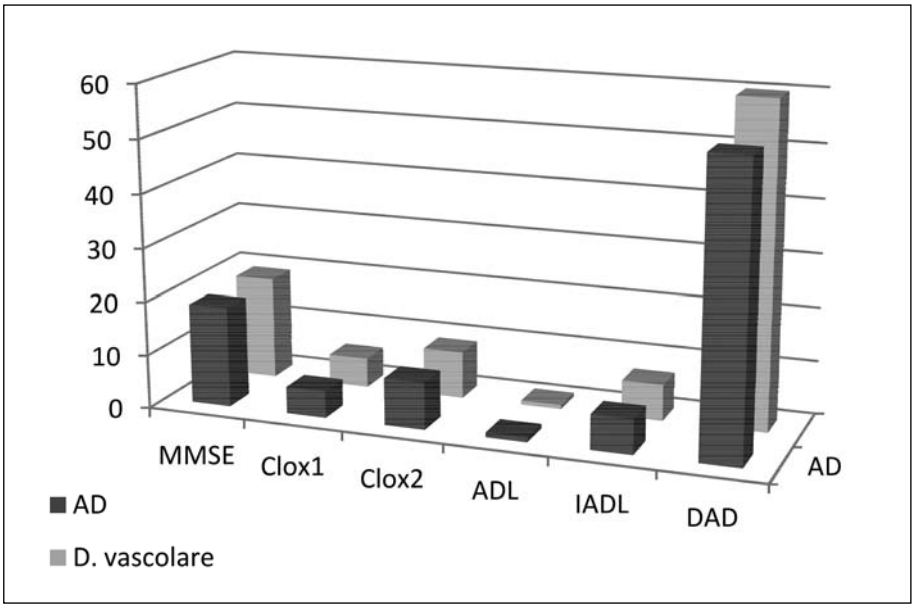


Figura 1. Sono riportati i valori medi dei punteggi ottenuti con i test MMSE, Clox1 e 2, ADL, IADL, DAD nei pazienti con AD e Demenza Vascolare; si evidenzia l'omogeneità del campione considerato.

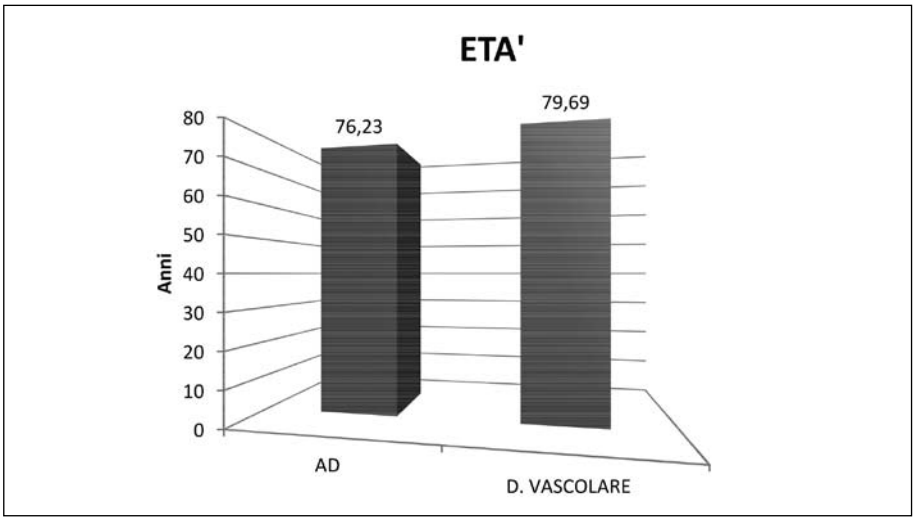


Figura 2. Sulle ordinate è riportata l'età (in anni) dei pazienti con AD e Demenza Vascolare; i soggetti affetti da Alzheimer's disease sono in media più giovani.

Nella valutazione della *stiffness* arteriosa con indice CAVI emergono risultati significativamente differenti tra i due gruppi ($t = -2.514$; $p = 0.014$): i pazienti con Alzheimer presentano indice CAVI medio di 9.67 ± 1.77 e i soggetti con deterioramento cognitivo a genesi vascolare indice CAVI di 10.80 ± 1.93 (Figura 3).

Nel modello multivariato, alla regressione logistica emerge che l'indice CAVI corretto per confondente (età) risulta essere associato in modo indipendente alla diagnosi di demenza ad eziologia vascolare ($\beta = 0{,}004$; $p = 0{,}012$).

Nel presente studio l'area sotto la Curva ROC equivale alla probabilità che scelta a caso una coppia di valori di indice CAVI, di cui uno estratto dal gruppo di AD e l'altro da quello dei soggetti con Demenza Vascolare, l'indice CAVI del paziente con AD risulti essere più "disease like" rispetto al valore del paziente con Demenza Vascolare. L'area sotto la Curva ROC, che esprime il potere diagnostico dell'indice CAVI di identificare pazienti con Demenza Vascolare, è risultata di 0,660 ($p = 0{,}022$); pertanto statisticamente significativa (Figura 4).

Prendendo in considerazione le coordinate della Curva ROC (Tabella III), si osserva che per bassi valori di indice CAVI (4.00-8.15) la sensibilità media è di 100%, ma la specificità media è inferiore al 10%. Per valori molto alti

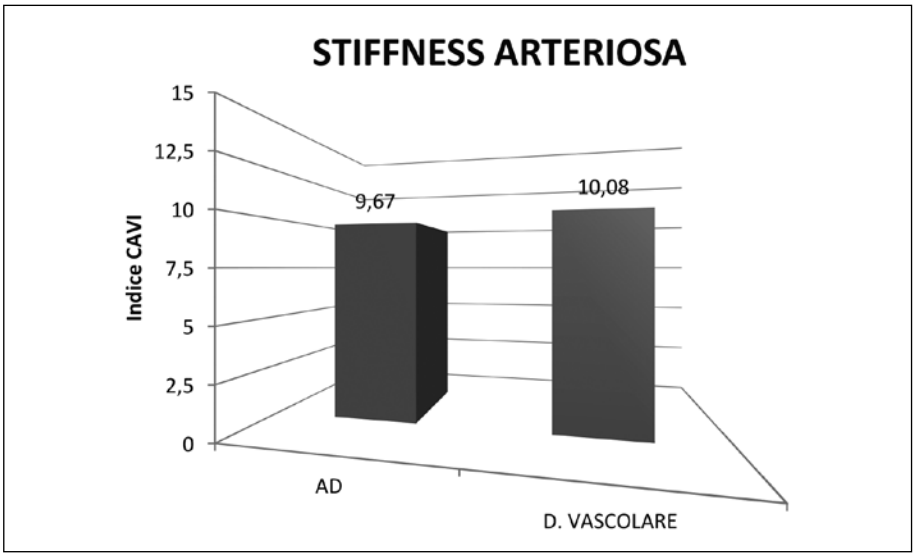


Figura 3. Sulle ordinate è riportato l'indice CAVI che rappresenta la stiffness *arteriosa. Si osserva una differenza statisticamente significativa tra pazienti con AD e con Demenza Vascolare.*

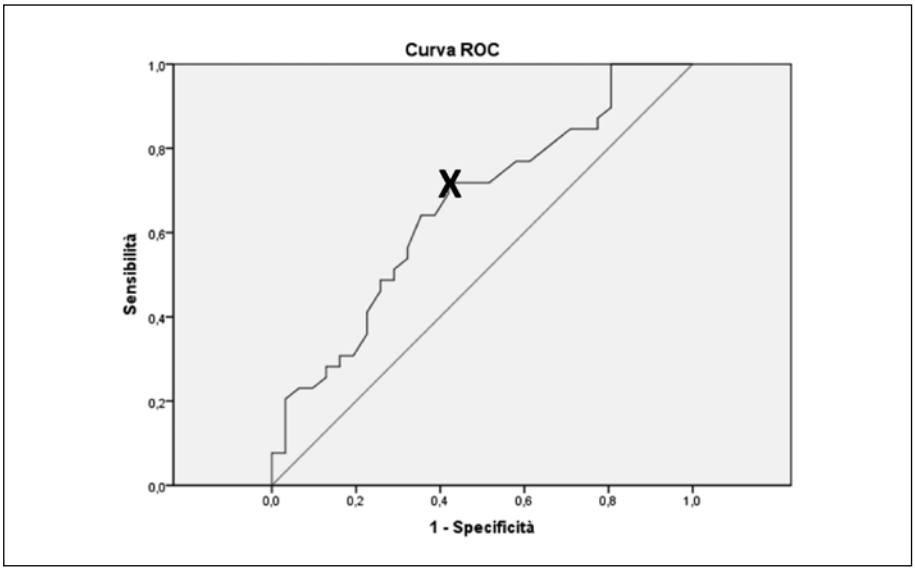


Figura 4. Sensibilità e 1-specificità al variare dell'indice CAVI nell'identificare pazienti con Demenza Vascolare.

Coordinate della curva		
Variabili del risultato del test: Vasera iniziale		
Positivo se maggiore di o uguale a:	Sensibilità	1 - Specificità
4,0000	1,000	1,000
6,1000	1,000	,968
7,3000	1,000	,935
7,4500	1,000	,903
7,8000	1,000	,839
8,1500	1,000	,806
8,2500	,974	,806
8,3500	,949	,806
8,5000	,923	,806
8,7000	,897	,806
8,8500	,872	,774
8,9500	,846	,774
9,0500	,846	,710
9,1500	,821	,677
9,2500	,795	,645
9,3500	,769	,613
9,4500	,769	,581
9,5500	,718	,516
9,6500	,718	,452
9,7500	,718	,419
9,8500	,692	,419
9,9500	,641	,387
10,0500	,641	,355

Coordinate della curva		
Variabili del risultato del test: Vasera iniziale		
Positivo se maggiore di o uguale a:	Sensibilità	1 - Specificità
10,1500	,564	,323
10,2500	,538	,323
10,3500	,513	,290
10,4500	,487	,290
10,5500	,487	,258
10,6500	,462	,258
10,7500	,410	,226
10,8500	,385	,226
11,0000	,359	,226
11,2000	,308	,194
11,3500	,308	,161
11,4500	,282	,161
11,5500	,282	,129
11,7500	,256	,129
11,9500	,231	,097
12,0500	,231	,065
12,6000	,128	,032
12,8000	,103	,032
13,5000	,077	,032
14,2000	,077	,000
14,7000	,051	,000
16,2500	,026	,000
18,4000	,000	,000

Tabella 3. Coordinate della Curva ROC.

di CAVI index (14.2-18.4) invece la specificità è 100%, ma la sensibilità è inferiore al 4%. Considerando inoltre cut off maggiori rispetto al valore medio di CAVI index della popolazione, 10.3 ± 1.93 (media ± DS), compresi tra 11.00 e 11.75, si evidenzia che il test ha sensibilità media inferiore al 30% e specificità media dell' 83%. Il valore di cut off in grado di massimizzare sia la sensibilità sia la specificità del test è 9.75, con queste rispettivamente di 71.8% e 58.1%. Tale valore corrisponde al punto della curva (Figura 4) più vicino all'angolo superiore sinistro del grafico. Dal momento che un test risulta essere tanto più accurato quanto più la linea della curva è prossima all'angolo superiore sinistro del grafico[21], si deduce che il CAVI index è poco accurato per differenziare la Demenza a patogenesi vascolare rispetto alla Demenza di Alzheimer: pur considerando il cut off in grado di massimizzare sensibilità e specificità, queste risultano comunque inferiori a 75%.

Conclusioni

Il presente studio mostra le associazioni tra il deterioramento cognitivo e l'indice di rigidità arteriosa CAVI. Da tali correlazioni sono emerse alcune considerazioni importanti per la pratica clinica e, in particolare, per l'uso dell'indice CAVI nell'*iter* diagnostico della Demenza Vascolare rispetto alla demenza di Alzheimer. Dai risultati dello studio si osserva come l'indice CAVI, anche corretto per fattori confondenti quali l'età, è più alto nei pazienti con deterioramento cognitivo a genesi vascolare rispetto ai pazienti con AD, confermando studi precedenti che mostrano tale associazione[23]. Si è poi indagato se questa evidenza possa essere usata nella pratica clinica, come suggerito da numerosi Autori[3,4,6,7,8,22,23].

Dal presente lavoro emerge che l'indice CAVI risulta essere poco accurato come strumento diagnostico per discriminare la Demenza Vascolare dalla Malattia di Alzheimer. Se si prende infatti come cut off il valore di indice CAVI in grado di massimizzare sensibilità e specificità si ottengono comunque valori di entrambe inferiori al 70%. L'indice CAVI non può pertanto essere usato come marker diagnostico di Demenza Vascolare. Esso può avere però un ruolo nella conferma di diagnosi di deterioramento cognitivo a genesi vascolare o degenerativo. Se dalle indagini emerge infatti che un paziente possa essere affetto da Demenza Vascolare e si ottiene un indice CAVI elevato si ha una bassa probabilità che tale valore sia un falso positivo; al contrario se l'indice CAVI di un individuo, a cui è clinicamente diagnosticata una demenza a eziologia degenerativa, è basso, si ha una bassa probabilità che il valore sia un falso negativo. Nel primo caso avrò quindi la conferma

della diagnosi clinica di Demenza Vascolare, nel secondo caso di Malattia di Alzheimer.

Dal momento che la demenza è una malattia molto frequente tra la popolazione anziana, con importanti ripercussioni economiche e sociali, è auspicabile un aumento delle conoscenze in tale ambito, per una diagnosi più accurata, in particolare negli stadi precoci, e per terapie efficaci e mirate. Nel presente studio si è osservato in che modo il CAVI index correli con le diverse forme di deterioramento cognitivo e come possa avvalorare un sospetto clinico. Sono pertanto necessari ulteriori studi che vadano ad approfondire quanto emerso nel presente lavoro soprattutto prendendo in considerazione un campione numerico più consistente.

BIBLIOGRAFIA

1. De La Torre JC. *Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease.* Ageing Res Rev. 2010; 9: 218-225.
2. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Abhayaratna WP, Dore GA, Elias PK. *Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age.* Hypertention. 2009; 53: 668-673.
3. Pase MP, Hebert A, Grima NA, Pipingas A, O'Rourke MF. *Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analisi.* Intern Med J. 2012; 42: 808-815.
4. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM. *Vascular contributions to cognitive impairment and dementia:a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association.* Stroke. 2011; 42: 2672-2713.
5. Pase MP. *Modifiable vascular markers for cognitive decline and dementia: the importance of arterial aging and hemodynamic factors.* J Alzheimers Dis. 2012; 32: 653-663.
6. Tsao CW, Seshadri S, Beiser AS, Westwood AJ, Decarli C, Au R, Himali JJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Larson MG, Benjamin EJ,Wolf PA, Vasan RS, Mitchell GF. *Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community.* Neurology. 2013; 81: 984-991.
7. Zeki Al Hazzouri A, Newman AB, Simonsick E, Sink KM. *Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: the health, aging, and body composition study.* Stroke. 2013; 44: 388-393.
8. Zhong W, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Carlsson CM, Chappell RJ, Klein BE, Klein R, Acher CW. *Pulse wave velocity and cognitive function in older adults.* Alzheimer Dis Assoc Disord. 2013; 28: 44-49.
9. Laurent S, Boutouyrie P. *Arterial stiffness: a new surrogate endpoint for cardiovascular disease?* J Nephrol. 2007; 12: 45-50.
10. Hamilton PK, Lockhart CJ, Quinn CE, Mc Veigh G. *Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment.* Clinical science. 2007; 113: 157-170.
11. Tomiyama H, Yamashina A. *Pulse wave velocity.* Rinsho Byori. 2004; 52: 669-675.
12. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, Miyashita Y, Saiki A. *Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives.* J Atheroscler Thromb. 2011; 18: 924-938.
13. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, Matsuda S, MiYazaki Y, Hiratsuka A, Matsuzaki M. *Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness.* Hypertens Res. 2008; 31: 1347-1355.
14. Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, Enomoto D, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J. *Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension.* Hypertes Res. 2007; 30: 335-340.
15. Romn GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JJH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brum A, Hofman A. *Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop.* Neurology. 1993; 43: 200-250.
16. Folostein MF, Folstein SE, McHugh PR. *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients.* Clinical Journal of Psychiatric Research. 1975; 12:189-198.

17. Manos PJ, Wu R. *The ten point clock test: a quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients.* Int J Psychiatry Med. 1994; 24: 229-244.

18. Katz S, Downs TD, Cash HR. *Progress in development of the index of ADL.* Gerontologist. 1970; 10: 20-30.

19. Lawton MP, Brody EM. *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living.* Gerontologist. 1969; 9: 179-186.

20. De Rotrou J, Wu YH, Hugonot-Diener L, Thomas-Anterior C, Vidal JS, Plichart M, Rigaud AS, Hanon O. *DAD-6: a 6-item version of the disability assessment of dementia scale which may differentiate Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from control.* Dement Geriatr Cogn Disord 2012; 33: 210-218.

21. Pagano M, Gauvreau K. *Fondamenti di biostatistica.* Idelson-Gnocchi, 2003, Napoli.

22. Rabkin SW, Jarvie G. *Comparison of vascular stiffness in vascular dementia, Alzheimer dementia and cognitive impairment.* Blood Press. 2011; 20: 274-283.

CD157: UN NUOVO MARCATORE PROGNOSTICO NEL CARCINOMA OVARICO EPITELIALE

Premio "Italo Arneodo" 2012/2013
Tesi di Laurea premiata in collaborazione con
l'Accademia di Medicina di Torino

Giulia Borghese[1], Gabriele Lanzo[1], Riccardo Arisio[1], Dionyssios Katsaros[1], Marco Volante[2], Ida Rapa[2], Erika Ortolan[3], Chiara Benedetto[1], Ada Funaro[3]

[1] Ginecologia e Ostetricia I - Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Università degli Studi di Torino
Ospedale Sant'Anna, A.U.O. Città della Salute e della Scienza - Torino, Italia

[2] Anatomia Patologica - Dipartimento di Oncologia
Università degli Studi di Torino
Ospedale San Luigi - Orbassano, Torino, Italia

[3] Laboratorio di Immunogenetica - Dipartimento di Scienze Mediche
Università degli Studi di Torino - Torino, Italia

Parole chiave: *CD157*
Carcinoma ovarico epiteliale
Marcatore

Key words: *CD157*
Epithelial Ovarian Cancer
Marker

Riassunto

CD157 è una proteina espressa nel Carcinoma Ovarico Epiteliale (EOC) i cui livelli elevati di espressione rappresentano un fattore prognostico indipendente di recidiva e ridotta sopravvivenza globale. Scopo dello studio è stato analizzare l'espressione immunoistochimica di CD157 in tumore primario e corrispondenti metastasi sincrone in relazione all'evoluzione clinica di pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato.

L'analisi è stata eseguita in 45 casi di EOC, e l'espressione di CD157 è stata quantificata mediante punteggio istologico (H-score). CD157 è

risultato espresso in 34 (75.6%) tumori primari e 35 (77.8%) metastasi sincrone.

L'H-score di ciascun tumore primitivo (P) è stato confrontato con quello della lesione metastatica sincrona (D) e in base all'andamento dell'espressione di CD157 tra P e D le pazienti sono state divise in due gruppi: un gruppo con H-score aumentato in D rispetto a P (P <D), e uno con H-score uguale o ridotto in D rispetto a P (P ≥ D). Tale andamento è stato correlato alle caratteristiche clinico-patologiche dei tumori.

L'aumento dell'H-score in D (P < D) è risultato statisticamente associato con lo stadio del tumore e con la sopravvivenza delle pazienti. L'analisi univariata ha evidenziato una sopravvivenza significativamente maggiore nel gruppo P ≥ D rispetto al gruppo P < D e l'analisi multivariata ha mostrato che l'aumento di espressione di CD157 in D rispetto a P è un indicatore indipendente di prognosi sfavorevole.

Questi risultati suggeriscono che CD157, impiegato in combinazione con i marcatori convenzionali, possa individuare tumori altamente aggressivi che richiedono trattamenti specifici, e possa contribuire alla classificazione degli EOC identificando sottotipi molecolari con differente evoluzione e prognosi.

Abstract

CD157 was found to be expressed in most Epithelial Ovarian Cancer (EOC) and its high expression level was proven to be an independent prognostic factor of tumor recurrence and poor prognosis. In the present study we compared the expression of CD157 in primary tumors (P) and synchronous disseminated lesions (D) from ovarian carcinoma, and investigated the potential prognostic impact of this parameter.

The study included the immunohistochemical analysis of 45 cases of EOC with synchronous metastasis collected between 2001 and 2007 at the Sant'Anna Gynecological Hospital (A.U.O. Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy). The expression of CD157 was quantified by histological score (H score).

CD157 was expressed in 34 (75.6%) primary tumors and 35 (77.8%) synchronous metastasis. CD157 H-score was higher in lymph node metastasis ($p < 0.005$ ANOVA) than in other intra- and extra-pelvic sites. The CD157 H-score was compared in P and the corresponding D. Patients were divided into two groups based on the trend of the expression of CD157 in D versus P: higher CD157 level in D than in P (P < D), and equivalent to or lower CD157 level in D than in P (P ≥ D). The trend in H-score was correlated with the clinical-pathological features of the tumors. The increase in H-score of CD157 in D (P < D group) was found to be associated with tumor stage and overall survival (OS) at follow-up. Univariate analysis of survival (Kaplan-

Meier method) in 40 patients highlighted that patients with P ≥ D had a significantly higher OS than patients with P < D [P ≥ D (n = 18) median OS not reached; P < D (n = 22), median OS = 27 months, 95% confidence interval (CI) = 28.68 to 51.13; HR = 3.439, 95% CI = 1.493 to 7.922; log-rank test p = 0.002]. Multivariable Cox regression showed that the increase in the expression of CD157 in D (P < D) is an independent factor of poor prognosis [HR = 2.837, 95% CI = 1.177 to 6.840, p = 0.020].

These findings suggest that CD157 used in conjunction with conventional diagnostic markers may indicate a highly aggressive tumor requiring specific treatment, and it may help to classify ovarian cancers into molecular subtypes with different outcome.

Introduzione

Il carcinoma ovarico è la principale causa di malattia e morte per tumore ginecologico e la quinta causa di morte per tumore nelle donne[1]. Nella maggior parte dei casi la neoplasia si sviluppa dall'epitelio celomatico che riveste l'ovaio e dalle cisti di inclusione postovulatorie, prendendo il nome di Carcinoma Ovarico Epiteliale (EOC).

La localizzazione anatomica dell'ovaio e l'assenza di sintomi precoci specifici rendono la diagnosi difficoltosa; inoltre a causa della mancanza di affidabili metodi di screening, in molte pazienti il tumore viene diagnosticato in stadio avanzato con metastasi diffuse nella cavità peritoneale[2].

Attualmente molto interesse è rivolto allo studio di marcatori tumorali. L'unico biomarcatore finora utilizzato nella pratica clinica per il carcinoma dell'ovaio è il Ca125, una glicoproteina espressa dall'epitelio ovarico di superficie. Molti altre proteine sono state proposte quali possibili nuovi marcatori, ma nessuna di queste è ancora supportata da evidenze sperimentali sufficienti a giustificarne l'impiego nella pratica medica.

In quest'ambito si inserisce il lavoro del nostro gruppo di ricerca che ha focalizzato l'attenzione su una proteina denominata CD157/BST-1[3].

CD157 appartiene alla famiglia genica delle NAD glicoidrolasi (NADasi)/ ADP ribosil ciclasi (ADPRC), enzimi responsabili della sintesi, a partire da NAD, di ADP-ribosio ciclico (cADPR) e ADP-ribosio (ADPR) che mobilizzano il calcio intracellulare[4].

CD157 umano è una glicoproteina monomerica di 318 aminoacidi con un peso molecolare di circa 45 kDa, legata alla membrana mediante un gruppo glicosilfosfatidilinositolo (GPI) all'estremità C-terminale, e con il dominio catalitico nella regione distale N-terminale extracellulare[5]. È inoltre descritta una forma solubile di CD157 nel siero e in altri fluidi biologici[6].

CD157 è espresso da monociti e polimorfonucleati e dai precursori mieloidi midollari, da macrofagi tissutali, cellule sinoviali, endoteliali, dendritiche, mastociti da polmone, utero e cute, cellule mesoteliali del peritoneo, e come recentemente dimostrato, da cellule epiteliali ovariche[7], ed è in grado di esercitare una duplice attività enzimatica (ADP-ribosil ciclasica e cADPR-idrolasica) e recettoriale[8,9].

Uno dei modelli maggiormente studiati è rappresentato dai leucociti: in questo contesto CD157 controlla la diapedesi in corso di infiammazione interagendo funzionalmente e strutturalmente con le integrine di membrana β1/β2[10,11].

La migrazione transendoteliale dei leucociti circolanti in corso di infiammazione presenta numerose analogie con il processo metastatico delle cellule tumorali. Questo assunto, avvalorato dai dati di uno studio comparativo di profili di espressione genica, in cui CD157 è annoverato tra i 126 geni differenzialmente espressi in cellule di epitelio ovarico normali e neoplastiche[12], ci ha indotti a ipotizzare che CD157 potesse avere un ruolo nella disseminazione tumorale in particolare del carcinoma dell'ovaio.

Su queste basi è stato costruito il disegno sperimentale di un ampio studio volto a valutare il ruolo di CD157 nel carcinoma dell'ovaio; i risultati finora ottenuti sono qui presentati in sintesi.

– *Espressione di CD157 in tessuto ovarico e ruolo prognostico*

Lo studio ha preso avvio con l'analisi dell'espressione e del ruolo funzionale di CD157 in modelli cellulari *in vitro* costituiti da colture primarie derivate da neoplasie ovariche di differente istotipo, colture primarie di mesotelio normale e linee cellulari continue native e ingegnerizzate per l'espressione di CD157. L'espressione di CD157 è risultata modulata durante la progressione tumorale e dipendente dall'ancoraggio delle cellule tumorali ad un substrato: livelli di CD157 elevati in cellule derivanti dal tumore primario diminuiscono sensibilmente in singole cellule e sferoidi che si distaccano dal tumore primario e si ritrovano flottanti nel versamento ascitico.

L'analisi dell'espressione e della distribuzione di CD157 in tessuti provenienti da 88 pazienti con EOC di diverso istotipo ha dimostrato che CD157 è espresso nel 93% dei campioni analizzati e che elevati livelli di CD157 associano con una ridotta sopravvivenza libera da malattia e sono un marcatore prognostico sfavorevole nei tumori di istotipo sieroso, i più comuni ed aggressivi. Inoltre, l'analisi multivariata ha dimostrato che CD157 è un fattore prognostico indipendente di rapida recidiva del tumore dopo resezione chirurgica (Figura 1)[7].

– *Ruolo di CD157 nella progressione metastatica del carcinoma ovarico in vitro*

L'associazione tra CD157 e tumori con elevata aggressività è stata confermata dai dati *in vitro* che hanno dimostrato che l'espressione forzata di CD157 mediante trasferimento genico trasforma cellule di carcinoma ovarico con scarso potenziale migratorio in cellule altamente invasive[13].

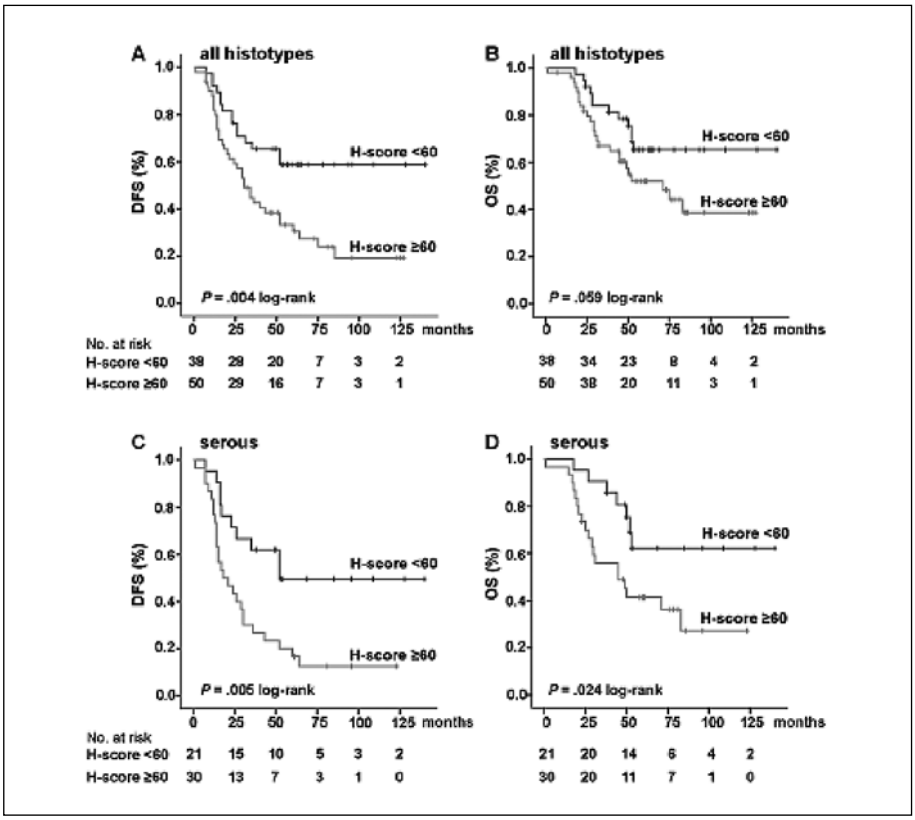


Figura 1. Analisi di sopravvivenza in pazienti con carcinoma ovarico. Curve Kaplan-Mayer della sopravvivenza globale (OS = overall survival*) o libera da malattia (DSF =* disease-free survival*) dell'intera casistica studiata (A,B) o limitando l'analisi al solo istotipo sieroso papillifero (C,D) a seconda della alta (H-score > 60) o bassa (H-score ≤ 60) espressione di CD157. (modificato da Ortolan et al. J Natl Cancer Inst. 2010, 15: 1160-1177).*

Il distacco di gruppi di cellule tumorali dal sito di origine e la loro disseminazione nella cavità peritoneale è accompagnato da un processo di differenziazione cellulare transitorio e reversibile, che trasforma cellule epiteliali in cellule mesenchimali, capaci di migrare e invadere la matrice extracellulare. Questo processo è definito Transizione Epitelio-Mesenchimale (EMT)[14]. È stato dimostrato che CD157 è coinvolto nella EMT: infatti, l'espressione esogena di CD157 in cellule di tumore ovarico promuove il differenziamento mesenchimale, mentre il silenziamento di CD157 inverte questo processo e riporta le cellule alle originali caratteristiche morfologiche, fenotipiche e funzionali di cellule epiteliali[13].

– *Ruolo di CD157 nella crescita tumorale in vivo*

Cellule OVCAR-3 CD157-negative (mock), oppure cellule OVCAR-3/CD157-positive sono state inoculate sottocute in topi femmine di ceppo NOD/SCID/IL2rg-/-, e la crescita dei tumori è stata valutata nel tempo. A 18 giorni dall'inoculo, nei topi inoculati con cellule OVCAR-3/CD157 erano osservabili masse neoplastiche; al contrario nei topi inoculati con le cellule OVACA-3-mock nessun tumore è risultato osservabile fino al giorno 22 (Figura 2, C). La dimensione dei tumori OVCAR-3/CD157-positivi è risultata significativamente maggiore di quella dei tumori CD157-negativi (giorno 46). Questi dati indicano che le cellule OVCAR-3/CD157-positive hanno una crescita accelerata e un maggiore tasso di proliferazione rispetto alla controparte negativa e mostrano quindi un maggiore potenziale tumorigenico anche *in vivo*[15].

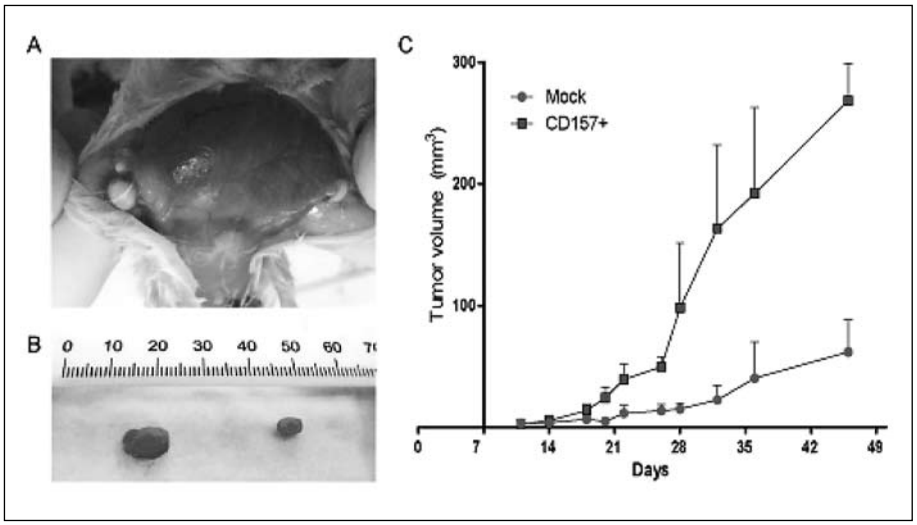


Figura 2. Effetti dell'espressione di CD157 sulla crescita tumorale in topi NOD/SCID/IL2rg-/-.

A. 5 topi femmina immunodeficienti di età compresa fra 5 e 7 settimane di ceppo NOD/SCID/IL2rg-/- sono stati inoculati per via sottocutanea con cellule OVCAR-3/CD157 (nel fianco destro) e cellule OVCAR-3/mock (nel fianco sinistro) e la crescita del tumore è stata misurata agli intervalli di tempo indicati.

B. Masse tumorali rimosse 46 giorni dopo l'inoculo.

C. Aumento delle dimensioni del tumore nel tempo. La crescita del tumore è stata monitorata bisettimanalmente dal giorno 7 al giorno 46 dall'inoculo.

I dati presentati sono la media di cinque misurazioni dei tumori derivati da cellule OVCAR-3/CD157 e OVCAR-3/mock. (modificato da Morone, et al. International Journal of Gynecological and Obstetrical Research, 2013, 1: 28-35).

In questo contesto si inserisce il presente lavoro condotto presso il Laboratorio di Immunogenetica del Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università di Torino, volto ad approfondire il ruolo della molecola CD157 nella biologia del tumore dell'ovaio.

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'espressione di CD157 in tumori primitivi e nelle lesioni metastatiche sincrone di pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato al fine di valutare la rilevanza prognostica del marcatore confrontando l'espressione e la localizzazione di CD157 nelle diverse fasi di malattia e l'eventuale associazione con l'evoluzione clinica delle pazienti.

Materiali e metodi

Casistica

La casistica analizzata comprende materiale bioptico e operatorio da 85 casi non selezionati di neoplasia ovarica epiteliale da pazienti sottoposte a resezione chirurgica presso la Città della Salute e della Scienza, Ospedale S. Anna di Torino, tra il 2001 ed il 2007. Tutte le pazienti sono state sottoposte a chirurgia di debulking: asportazione delle masse neoplastiche, istero-annessiectomia bilaterale, appendicectomia, omentectomia e biopsie multiple delle sierose.

Di ogni campione è stato utilizzato materiale di archivio fissato in formalina ed incluso in paraffina, idoneo per la revisione istopatologica e per l'analisi immunoistochimica, anonimizzato da personale estraneo alla ricerca per ottemperare alle normative sulla privacy, e sono stati analizzati solo campioni codificati e de-identificati. Lo studio ha ricevuto l'approvazione del Comitato Etico locale (# 384/2011).

Analisi istopatologica convenzionale e immunoistochimica

Da ogni blocchetto di tessuto sono state allestite nuove sezioni e preparate colorazioni in ematossilina ed eosina, ed è stata valutata l'espressione di CD157 mediante colorazione immunoistochimica. Le sezioni sono state incubate con anticorpi monoclonali anti-CD 157 (mAb anti-CD157), analizzati al microscopio ottico e ad ogni colorazione è stato attribuito un valore numerico ottenuto dalla combinazione della percentuale di cellule tumorali immunoreattive e dell'intensità della reazione (H-score): H-score = (intensità 3 × % di cellule positive + intensità 2 × % di cellule positive + intensità 1 × % di cellule positive).

Analisi statistica

È stata condotta un'analisi descrittiva del campione di pazienti incluse nello studio per variabili clinico-patologiche. È stata analizzata la distribuzione di CD157 H-score nei tumori primitivi e nelle corrispondenti lesioni metastatiche per le variabili istotipo, stadio tumorale e localizzazione della metastasi. Le medie di espressione di CD157 H-score sono state confrontate mediante Student's t-test, Mann-Whitney test e ANOVA. L'associazione tra l'andamento dell'espressione di CD157 e le caratteristiche clinico-patologiche della popolazione in studio è stata valutata mediante Chi-quadrato di Pearson e test esatto di Fisher.

L'analisi della sopravvivenza è stata condotta mediante metodo di Kaplan-Meier. L'analisi univariata è stata condotta mediante il test log-rank di Mantel-Cox. È stata effettuata l'analisi multivariata, tramite regressione logistica di Cox. Per tutti i test statistici utilizzati è stato posto un livello di significatività pari a $p = 0.05$.

Risultati

Analisi della casistica esaminata

Delle 85 pazienti selezionate, 40 sono state escluse per inadeguatezza del campione. Delle 45 pazienti il cui campione istologico è risultato idoneo, 5 sono state successivamente escluse dalle analisi della sopravvivenza per incompletezza dei dati relativi al follow-up. Le caratteristiche clinico-patologiche della serie omogenea di casi presa in esame sono riportate in Tabella I.

Nella Tabella II sono riportate le lesioni metastatiche di natura extrapelvica e/o linfonodale, suddivise per sede.

È stata osservata espressione di CD157 in 34 campioni (75.56%) di lesioni primitive e in 35 campioni (77.78%) di metastasi; non è stata osservata differenza significativa dei livelli di espressione di CD157, tra i tumori primitivi (P) e le metastasi (D) (Figura 24; $p = 0.1360$, Mann-Whitney), sebbene sia emersa nel complesso una tendenza ad una maggiore espressione di CD157 nelle metastasi.

Non è stata osservata nessuna correlazione statisticamente significativa tra CD157 H-score e il tipo istologico del tumore primitivo, né con lo stadio di malattia.

Analizzando la distribuzione dell'espressione di CD157 nelle diverse lesioni metastatiche raggruppate per sede, si è osservato un CD157 H-score maggiore

Caratteristiche	Numero di pazienti
Carcinoma ovarico epiteliale	45
Età alla diagnosi (anni)	
media ± DS: (59.36 ± 12.24)	
mediana (range): 60.00 (35-87)	
Isotipo	
Sieroso-papillare	26
Endometrioide	3
Mucinoso	1
A cellule chiare	3
Indifferenziato	8
Non classificabile	4
Stadio FIGO	
II C	3
III A	2
III B	4
III C	32
IV	4
Grado istologico	
2	1
3	44
Citologia peritoneale	
Positiva	32
Non disponibile	13

Caratteristiche	Numero di pazienti
Diametro del tumore residuo	
< 1 cm	7
≥ 1 cm	17
Non disponibile	21
Chemioterapia di prima linea	
Carboplatino + Taxolo	25
Solo carboplatino	4
Altra terapia	2
Non disponibile	14
Risposta alla terapia di prima linea	
CR	12
PR	6
PD	6
Non disponibile	21
Recidive	
Numero di recidive	20
Mesi di DFS; mediana (range): 18 (7-35)	
Follow-up a marzo 2013	
Deceduta a causa della malattia (**DOD**)	28
Vivente con malattia (**AWD**)	5
Vivente senza evidenza di malattia (**NED**)	7
Non disponibile	5

Tabella I. Caratteristiche clinico-patologiche dei casi esaminati.

Localizzazione delle metastasi	
Versamento peritoneale	21
Peritoneo	5
Omento	26
Intestino	2
Appendice ciecale	2
Linfonodi	5
Altro (o non specificato)	5

Tabella II. Localizzazione delle metastasi nei casi esaminati.

nelle metastasi linfonodali (Figura 3). In particolare, nessuna lesione metastatica in sede linfonodale è risultata negativa o con bassa espressione di CD157.

Al fine di monitorare la modulazione dell'espressione di CD157 durante la progressione del tumore, l'H-score di ciascun tumore primitivo è stato confrontato con quello della corrispondente lesione metastatica sincrona (Figura 4).

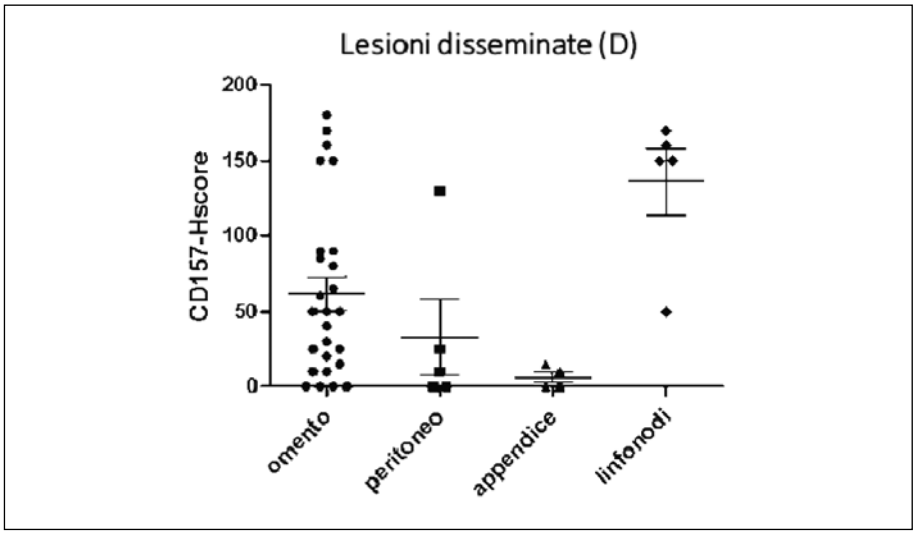


Figura 3. Distribuzione di CD157 H-score nelle diverse lesioni metastatiche raggruppate per sede.

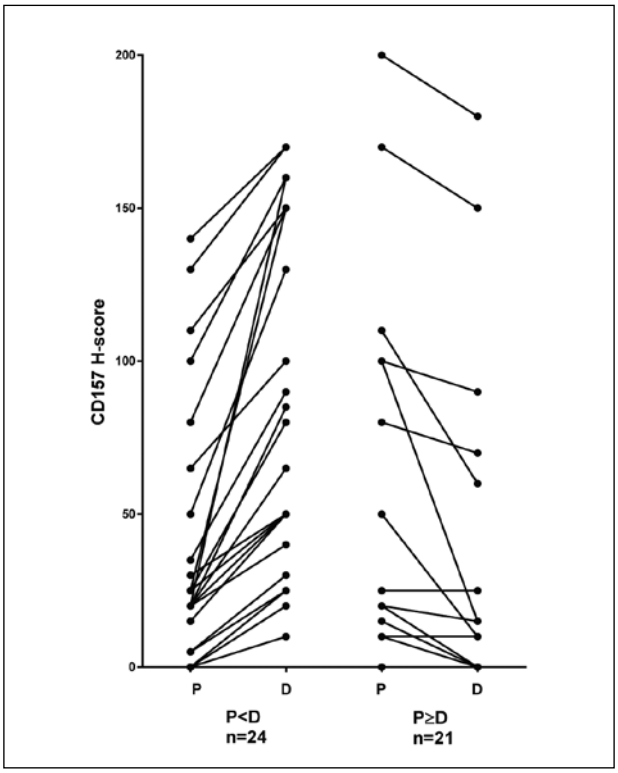


Figura 4. Rappresentazione grafica del confronto tra l'espressione di CD157 nel tumore primitivo e nella lesione metastatica sincrona. I 45 casi analizzati sono stati suddivisi in due gruppi: P < D, cioè casi in cui il la metastasi ha CD157 H-score superiore a quello del tumore primitivo e P ≥ D, cioè casi in cui la metastasi ha CD157 H-score inferiore o uguale al tumore primitivo.

In 24 casi (53.3%) l'espressione di CD157 è risultata aumentata nella lesione metastatica rispetto al tumore primitivo (P < D), in 10 casi (22.2%, inclusi 7 casi negativi sia nel tumore primitivo che nella metastasi) l'espressione è risultata sovrapponibile (P = D), mentre in 11 casi (24.4%) l'espressione di CD157 nella metastasi è risultata inferiore a quella del tumore primitivo (P > D).

Le pazienti in esame sono state suddivise in due gruppi in base all'andamento dell'espressione di CD157 nella lesione metastatica rispetto al tumore primitivo (P < D *versus* P ≥ D) e l'andamento dell'H-score è stato correlato con le caratteristiche clinico-patologiche dei tumori in esame (Tabella III).

Caratteristiche	Totale	P < D	P ≥ D	*p*
Carcinomi ovarici	45	24	21	
Età chirurgica (anni)				*NS*
media ± DS:	59.36 ± 12.24	59.42 ± 11.62	59.29 ± 13.20	
mediana (range):	60.00 (35-87)	59 (42-87)	61 (35-85)	
Isotipo				*NS*
Sieroso	26	13	13	
Altri	19	11	8	
Stadio FIGO				**0.005**
II C	3	0	3	
III A	2	0	2	
III B	4	0	4	
III C	32	20	12	
IV	4	4	0	
Diametro del tumore residuo				*NS*
< 1 cm	7	3	4	
≥ 1 cm	17	10	7	
Non disponibile = 21				
Chemioterapia di prima linea				*NS*
Carboplatino + Taxolo	25	13	12	
Altre terapie	6	4	7	
Non pervenuto = 14				
Risposta alla terapia di prima linea				*NS*
CR	12	5	7	
PR	6	5	1	
PD	6	4	2	
Non pervenuto = 21	21			
Recidive				*NS*
Numero di recidive	20	9	11	
Mesi di DFS; mediana (range):	18 (7-35)	18 (7-31)	19 (10-35)	
Follow-up				**0.006**
DOD	28	20	8	
AWD	5	1	4	
NED	7	1	6	
Non disponibile = 5				

Tabella III. Correlazione dell'andamento dell'H-score di CD157 con le caratteristiche clinico-patologiche dei tumori in esame.

L'andamento dell'espressione di CD157 nel corso della progressione a malattia metastatica non associa con l'età delle pazienti all'intervento, l'istotipo del tumore, il diametro del tumore residuo, il protocollo terapeutico di prima linea, la risposta clinica alla terapia, né con la ripresa di malattia. L'aumento dei livelli di espressione di CD157 è risultato invece statisticamente associato con lo stadio del tumore e con la sopravvivenza globale al follow-up ($p = 0.005$ e $p = 0.006$, rispettivamente; Tabella III).

Caratteristiche	**n. di casi**	**Sopravvivenza mediana (range)**	**HR (95% IC)**	***p* *(long-rank)***
Età alla diagnosi (anni)				*NS*
< 60	19			
≥ 60	21			
Isotipo				*NS*
Sieroso	23			
Altri	17			
Stadio FIGO			0.162 (0.022-1.123)	**0.042**
II C, III A	5	Non raggiunta		
III B, III C, IV	35	39 (23.93-54.07)		
Diametro del tumore residuo				*NS*
< 1 cm	7			
≥ 1 cm	17			
Chemioterapia di prima linea				*NS*
Carboplatino + Taxolo	25			
Altre terapie	6			
Risposta alla terapia di prima linea				*NS*
CR	12			
PR	6			
PD	6			
Variazione di CD157-H-score			3.439 (1.493-7.922)	**0.002**
P ≥ D	18	Non raggiunta		
P < D	22	27 (2.86-51.13)		

Tabella IV. Analisi Univariata di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier.

In 40 pazienti, per le quali erano disponibili i dati relativi al follow-up, è stata condotta l'analisi univariata di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier (Tabella IV).

Tale analisi ha confermato il significato diagnostico-prognostico di una accurata stadiazione chirurgica della malattia. Infatti sottogruppi di stadio caratterizzato da assenza di diffusione extrapelvica macroscopica (IIC, IIIA) includono pazienti con prognosi significativamente migliore rispetto alle pazienti con tumore di stadio IIIB, IIIC e IV (long-rank test p = 0.044). Inoltre, nella coorte analizzata la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) è risultata significativamente più lunga nelle pazienti in cui l'espressione di CD157 nella metastasi è risultata diminuita o invariata rispetto all'espressione nel tumore primitivo (P ≥ D n = 18, mediana di OS non raggiunta), rispetto alle pazienti nelle quali l'espressione di CD157 è risultata aumentare nella lesione metastatica rispetto al tumore primitivo [P < D n = 22, mediana di OS = 27, mesi 95% intervallo di confidenza (CI) = 2.868-51.132 (long-rank test *p* = 0.002)] (Figura 5).

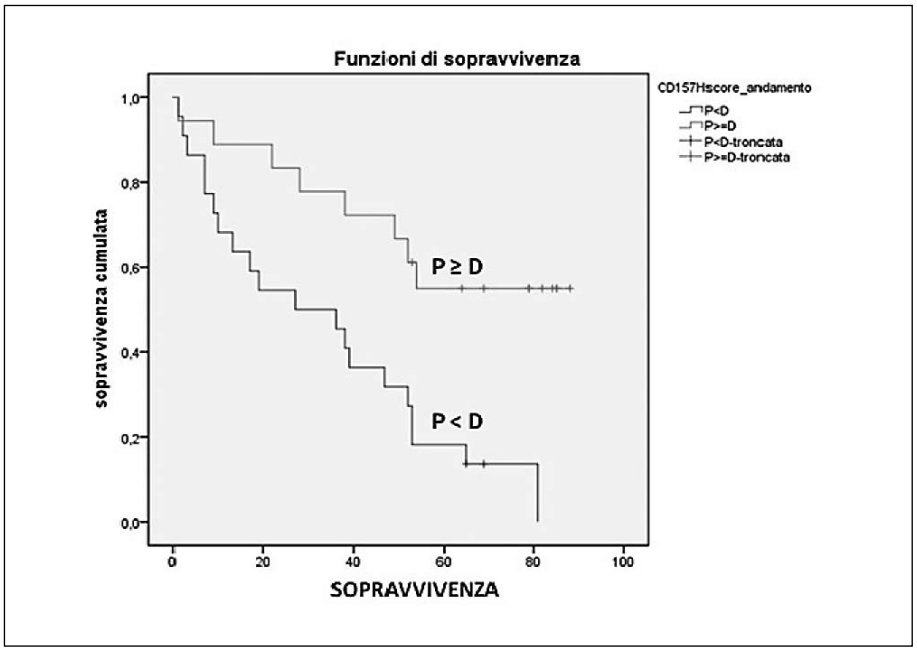


Figura 5. Curva Kaplan-Meier di sopravvivenza globale (OS = overall survival) della coorte analizzata riferita all'andamento dell'espressione di CD157 nel tumore primitivo rispetto alla corrispondente metastasi.

L'analisi multivariata secondo il metodo di Cox [condotta solo sulle variabili disponibili per tutta la coorte di pazienti incluse nell'analisi di sopravvivenza (n = 40)] ha dimostrato che l'aumento di espressione di CD157 che accompagna la progressione metastatica della malattia (P < D) è un indicatore indipendente di prognosi sfavorevole [HR = 2.837, 95% CI = 1.177 to 6.840, p = 0.020].

Conclusioni

Lo studio descritto in questo lavoro, benchè condotto su una casistica limitata, ha confermato la potenziale utilità clinica di CD157 come marcatore prognostico.

Le osservazioni emerse supportano il ruolo fondamentale di CD157 nel controllo della migrazione e adesione delle cellule tumorali durante il processo metastatico.

L'analisi di correlazione ha evidenziato che nel 53% dei casi l'espressione di CD157 è aumentata nella metastasi rispetto al tumore primitivo, e l'aumento è associato con lo stadio del tumore e con la sopravvivenza globale delle pazienti. Questi risultati sottolineano e avvalorano la correlazione esistente tra espressione di CD157 e aggressività del tumore.

L'analisi multivariata secondo il modello di Cox ha dimostrato che l'aumento di espressione di CD157 nella metastasi rispetto al tumore primitivo è un marcatore prognostico indipendente di ridotta sopravvivenza, suggerendo che CD157 potrebbe essere utilmente impiegato in clinica in associazione con altri marcatori per formulare criteri prognostici più affidabili[16,17]. È verosimile ipotizzare che CD157 possa essere impiegato per migliorare la classificazione dei carcinomi dell'ovaio identificando sottotipi di tumore epiteliale con differente evoluzione e prognosi, e che possa rappresentare un nuovo bersaglio per terapie intraperitoneali basate sull'impiego di anticorpi monoclonali specifici da impiegare in combinazione con la chirurgia per eliminare cellule tumorali residue. Numerosi studi hanno dimostrato che la somministrazione combinata di chemioterapici e anticorpi monoclonali può rappresentare una opzione terapeutica promettente[18,19,20].

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato finanziato dalla Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC, IG 11602 a EO), dal Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica (Progetto 60% 2012 e 2013) e Ricerca Sanitaria Finalizzata, Regione Piemonte a AF.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. *Cancer statistics, 2010.* Cancer J Clin. 2010; 60: 277-300.

2. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. *Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer.* Nat Rev Clin Oncol. 2013; 10: 211-224.

3. Kaisho T, Ishikawa J, Oritani K, Inazawa J, Tomizawa H, Muraoka O, Ochi T, Hirano T. *BST-1, a surface molecule of bone marrow stromal cell lines that facilitates pre-B-cell growth.* Proc Natl Acad Sci U S A. 1994; 91: 5325-5329.

4. Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, Ferrero E, Horenstein AL, Ortolan E, Vaisitti T, Aydin S. *Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology.* Physiol Rev. 2008; 88: 841-886.

5. Ortolan E, Vacca P, Capobianco A, Armando E, Crivellin F, Horenstein A, Malavasi F. *CD157, the Janus of CD38 but with a unique personality.* Cell Biochem Funct. 2002; 20: 309-322.

6. Lee BO, Ishihara K, Denno K, Kobune Y, Itoh M, Muraoka O, Kaisho T, Sasaki T, Ochi T, Hirano T. *Elevated levels of the soluble form of bone marrow stromal cell antigen 1 in the sera of patients with severe rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum. 1996; 39: 629-637.

7. Ortolan E, Arisio R, Morone S, Bovino P, Lo-Buono N, Nacci G, Parrotta R, Katsaros D, Rapa I, Migliaretti G, Ferrero E, Volante M, Funaro A. *Functional Role and Prognostic Significance of CD157 in Ovarian Carcinoma.* J Natl Cancer Inst. 2010; 102: 1160-1177.

8. Malavasi F, Deaglio S, Ferrero E, Funaro A, Sancho J, Ausiello CM, Ortolan E, Vaisitti T, Zubiaur M, Fedele G, Aydin S, Tibaldi EV, Durelli I, Lusso R, Cozno F, Horenstein AL. *CD38 and CD157 as receptors of the immune system: a bridge between innate and adaptive immunity.* Mol Med. 2006; 12: 334-341.

9. Funaro A, Ortolan E, Bovino P, Lo Buono N, Nacci G, Parrotta R, Ferrero E, Malavasi F. *Ectoenzymes and innate immunity: the role of human CD157 in leukocyte trafficking.* Front Biosci. 2009; 14: 929-943.

10. Lavagno L, Ferrero E, Ortolan E, Malavasi F, Funaro A. *CD157 is part of a supramolecular complex with CD11b/CD18 on the human neutrophil cell surface.* J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2007; 21: 5-11.

11. Lo Buono N, Parrotta R, Morone S, Bovino P, Nacci G, Ortolan E, Horenstein AL, Inzhutova A, Ferrero E, Funaro A. *The CD157-integrin partnership controls transendothelial migration and adhesion of human monocytes.* J. Biol. Chem. 2011; 286: 18681-18691.

12. Le Page C, Ouellet V, Madore J, Ren F, Hudson TJ, Tonin PN, Provencher DM, Mes-Masson AM. *Gene expression profiling of primary cultures of ovarian epithelial cells identifies novel molecular classifiers of ovarian cancer.* Br J Cancer. 2006; 94: 436-445.

13. Morone S, Lo-Buono N, Parrotta R, Giacomino A, Nacci G, Brusco A, Larionov A, Ostano P, Mello-Grand M, Chiorino G, Ortolan E, Funaro A. *Overexpression of CD157 contributes to epithelial ovarian cancer progression by promoting mesenchymal differentiation.* Plos One. 2012; 7: e43649.

14. De Craene B, Berx G. *Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression.* Nat Rev Cancer. 2013; 13: 97-110.

15. Morone S, Lo Buono N, Giacomino A, Parrotta R, Arisio R, Katsaros D, Biglia N, Chiorino G, Rapa I, Volante M, Ortolan E, Funaro A. *Biological Role, Clinical Significance and Potential Therapeutic Applications of CD157 in Ovarian Cancer.* Int J Gynecol Obst Res. 2013; 1: 28-35.

16. Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, Leung S, Bowen NJ, Ionescu DN, Rajput A, Prentice LM, Miller D, Santos J, Swenerton K, Gilks CB. *Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies.* Plos Med. 2008; 5: e232.

17. Høgdall EVS, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Christensen IJ, Gayther S. *Expression level of Wilms tumor 1 (WT1) protein has limited prognostic value in epithelial ovarian cancer: from the Danish "MALOVA" ovarian cancer study.* Gynecol Oncol. 2007; 106: 318-324.

18. Leone Roberti Maggiore U, Bellati F, Ruscito I, Gasparri ML, Alessandri F, Venturini PL. *Monoclonal antibodies therapies for ovarian cancer.* Expert Opin Biol Ther. 2013; 13: 739-764.

19. Banerjee S, Kaye SB. *New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential.* Clin Cancer Res. 2013; 19: 961-968.

20. Sessa C, Del Conte G. *Targeted therapies: tailored treatment for ovarian cancer: are we there yet?* Nat Rev Clin Oncol. 2010; 7: 80-82.

USO COMBINATO DI ONDE D'URTO EXTRACORPOREE (ESW) E NANOBOLLE CARICATE CON DOXORUBICINA PER LA TERAPIA DEI TUMORI ANAPLASTICI DELLA TIROIDE

Menzione d'Onore
del Consiglio di Presidenza dell'Accademia di Medicina di Torino
Anno Accademico 2012/2013

Chiara Bellonio, Maria Graziella Catalano, Roberto Frairia

Dipartimento di Scienze Mediche - Università degli Studi di Torino

Parole chiave: *Onde d'urto extracorporee*
ESW
Nanobolle
Doxorubicina
Tumore anaplastico della tiroide

Key words: *Extracorporeal shock waves*
ESW
Nanobubbles
Doxorubicin
Anaplastic thyroid cancer

Riassunto

Il carcinoma anaplastico della tiroide è scarsamente controllato dalle terapie convenzionali: chirurgia, chemioterapia e radioterapia. La doxorubicina, farmaco di prima scelta nella chemioterapia adiuvante, non modifica l'evoluzione infausta della malattia e il suo impiego è gravato da importanti effetti collaterali sistemici, quali la depressione midollare e la cardiotossicità. L'utilizzo di nanobolle come vettori di farmaci chemioterapici sembra garantire maggiore efficacia e migliore selettività farmacologica, limitando, quindi, gli effetti collaterali sistemici. Per aumentare la citotossicità delle nanobolle caricate con farmaci chemioterapici, si è ipotizzato il loro utilizzo in associazione con onde d'urto extracorporee (Extracorporeal Shock Waves, ESW) che modificano transitoriamente la permeabilità cellulare e

determinano un maggior rilascio del farmaco a livello del tessuto neoplastico. In questo studio si è effettuato un utilizzo combinato di ESW e di nanobolle caricate con doxorubicina in una linea di carcinoma anaplastico umano della tiroide (CAL-62). Le nanobolle caricate con doxorubicina sono in grado di entrare all'interno delle cellule CAL-62 e il trattamento con ESW aumenta ulteriormente tale ingresso. Il trattamento con sole nanobolle coniugate con doxorubicina determina una maggiore inibizione della proliferazione cellulare rispetto alla sola doxorubicina (GI_{50} doxorubicina = 1,94 μM; GI_{50} nanobolle caricate con doxorubicina = 1,48 μM). Valutando l'effetto del trattamento combinato mediante ESW e nanobolle caricate con doxorubicina si è rilevato che le ESW sono in grado di aumentare l'effetto citotossico delle nanobolle caricate con doxorubicina, provocando una maggiore inibizione della proliferazione cellulare delle CAL-62 rispetto al trattamento con sole nanobolle caricate con tale farmaco (GI_{50} nanobolle caricate con doxorubicina + trattamento con ESW = 0.73 μM). Questo studio rappresenta il razionale pre-clinico nella prospettiva di poter di utilizzare questo approccio multimodale nella terapia dei tumori anaplastici della tiroide, al fine di migliorarne la prognosi limitando gli effetti collaterali sistemici della chemioterapia.

Abstract

Combining Extracorporeal Shock Waves (ESW) and doxorubicin-loaded nanobubbles for the treatment of anaplastic thyroid cancer

The anaplastic thyroid cancer is poorly controlled by conventional therapies: surgery, chemotherapy and radiotherapy. Doxorubicin, a drug of first choice in the adjuvant chemotherapy, does not change the prognosis of the disease evolution and its use is hampered by significant systemic side effects, such as bone marrow suppression and cardiotoxicity. Use of nanobubbles as carriers of chemotherapy drugs appears to provide greater efficacy and better pharmacological selectivity by directing the drug at the site of the tumor and reducing, therefore, the systemic side effects. To increase the antitumor effect of the nanobubbles loaded with chemotherapy drugs, it was assumed their use in combination with extracorporeal shock waves (Extracorporeal Shock Waves, ESW) that transiently modify the cell permeability and cause a greater release of the drug at the level of neoplastic tissue. In this study we evaluated the cytotoxic effect of the combined use of ESW and nanobubbles loaded with doxorubicin in a line of human anaplastic thyroid carcinoma (CAL-62). The nanobubbles loaded with doxorubicin are able to enter inside the CAL-62 cells and ESW treatment further increases such entry. Treatment with only nanobubbles conjugated with doxorubicin leads to greater inhibition of cell proliferation compared to doxorubicin alone (GI_{50} doxorubicin = 1.94 mM; GI_{50} nanobubbles loaded with doxorubicin = 1.48 mM). The combined treatment with ESW and nanobubbles loaded with doxorubicin further

enhances the cytotoxic effect of the nanobubbles loaded with doxorubicin, resulting in greater inhibition of cell proliferation compared to treatment with only nanobubbles loaded with the drug (GI_{50} nanobubbles loaded with doxorubicin + ESW treatment = 0.73 mM). This study represents the preclinical rationale in the prospect of using this multimodal approach to treat anaplastic tumors of the thyroid, in order to improve the prognosis and limiting, at the same time, the systemic side effects of chemotherapy. The possibility to reduce drug doses, with a greater drug accumulation into tumor cells caused by ESW-induced drug release, makes this combined treatment a new opportunity to cancer therapy.

Il carcinoma anaplastico della tiroide (ATC) è uno dei tumori maligni più aggressivi nell'uomo e, nonostante rappresenti solamente l'1-2% dei carcinomi tiroidei, è causa di quasi la metà dei decessi dovuti a tali neoplasie. La mediana di sopravvivenza è di soli 6-9 mesi, anche perché questo tumore è scarsamente controllato dalle terapie convenzionali impiegate nel trattamento delle neoplasie differenziate, ovvero chirurgia, chemioterapia e radioterapia[1,2]. La doxorubicina è il farmaco di prima scelta nella chemioterapia adiuvante, in associazione con il cis- o il carbo-platino, ma non è in grado di modificare l'evoluzione della malattia e il suo impiego è gravato da importanti effetti collaterali sistemici, quali la depressione midollare e la cardiotossicità[3].

L'utilizzo di nanoparticelle, e in particolare di nanobolle, come vettori di farmaci chemioterapici sembra offrire un nuovo ed interessante approccio di terapia antitumorale, garantendo una maggiore efficacia e una migliore selettività dell'azione farmacologica, e limitando, quindi, gli effetti collaterali sistemici. La formulazione di farmaci incapsulati in liposomi, micelle polimeriche e nanoparticelle gassose permette una distribuzione selettiva ai tessuti tumorali; infatti, i capillari tumorali sono caratterizzati da un'aumentata permeabilità, a causa di minori giunzioni tra le cellule endoteliali, e questo permette lo stravaso delle nanoparticelle caricate con i farmaci, cosa che non può avvenire nei vasi dei tessuti normali grazie alla presenza delle *tight-junctions*[4]. Inoltre, i tumori mancano di un adeguato drenaggio linfatico e ciò permette una maggiore ritenzione delle particelle extravasate e quindi un prolungamento della loro azione[5].

Un'ulteriore evoluzione di tale approccio consiste nella creazione di nanoparticelle stimolo-responsive, cioè in grado di rilasciare il farmaco caricato solo in seguito a stimolazione fisica o ambientale, ad esempio in risposta a variazioni del pH, ipertermia, luce o ultrasuoni[6]. In questo modo si ha a disposizione una doppia strategia nell'aggressione del tumore, sfruttando cioè la captazione passiva delle nanoparticelle e andando poi ad attivarle con stimoli fisici (in particolare gli ultrasuoni, che aumentano anche la permeabilità di membrana delle cellule neoplastiche), ottenendo quindi una buona selettività e la possibilità di utilizzare dosi più contenute di chemioterapici[7,8].

Tra i vari tipi di molecole sperimentate come *nano-carriers*, hanno suscitato negli ultimi anni particolare interesse le nanobolle, cioè bolle gassose di forma sferica e stabili nei mezzi acquosi[9]. Esse sono formate da due componenti: un core centrale costituito da un gas inerte e poco solubile e un involucro fosfolipidico, polimerico o proteico, che conferisce stabilità alla struttura[10]. I farmaci possono essere associati alle nanobolle sia attraverso mezzi di

interazione elettrostatica o idrofobica con le molecole di superficie (lipidiche o proteiche), sia mediante incapsulazione fisica. Si possono caricare diversi tipi di sostanze terapeutiche: farmaci, piccole molecole e vettori genici, e queste sostanze devono essere chimicamente compatibili con il rivestimento delle nanobolle e avere un effetto sufficiente a basse concentrazioni[11].

Quando le nanobolle caricate sono state utilizzate in associazione agli ultrasuoni, è stato osservato come essi ne stimolino la rottura e allo stesso tempo sembrino aumentare la permeabilità dei capillari tumorali, permettendo il rilascio del chemioterapico specificatamente a livello del tessuto neoplastico.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione è stato osservato che quando sono sottoposte ad ultrasuoni (diretti sul tumore) le nanobolle oscillano, si accrescono e quindi collassano, in un processo chiamato cavitazione. Questa cavitazione provoca il rilascio del farmaco incapsulato o legato alle nanobolle a livello del tessuto neoplastico e, allo stesso tempo, modifica transitoriamente la permeabilità cellulare e crea dei pori a livello endoteliale (sonoporazione) permettendo lo stravaso del farmaco nel tessuto tumorale[12]. Sfruttando tale meccanismo, il chemioterapico può essere veicolato specificamente a livello del sito irradiato con gli ultrasuoni e, siccome l'energia acustica può essere facilmente localizzata, si può ottenere un preciso controllo spaziale della distribuzione del farmaco[8].

Le onde d'urto extracorporee (ESW) potrebbero esercitare un'azione simile a quella degli ultrasuoni sulle nanobolle, grazie ai loro effetti biologici diretti ed indiretti già osservati in diverse applicazioni in campo oncologico.

Le onde d'urto extracorporee (ESW), sono onde acustiche ad altissima velocità, che si caratterizzano per la presenza sul fronte di avanzamento di una pressione che, in pochi nanosecondi, si eleva dalla pressione atmosferica fino ad un valore massimo di picco[13]. Esse sono state introdotte nella pratica clinica negli anni '70, per disintegrare i calcoli renali (litotripsia) e il loro campo di applicazione si è poi ampliato negli ultimi decenni, principalmente in ambito ortopedico, soprattutto dopo l'osservazione che, oltre ad un'azione fisica diretta, esse producono effetti biologici indiretti[13-15].

L'effetto diretto delle ESW è dovuto alla compressione e alla tensione che si generano quando le onde d'urto attraversano il tessuto (impatto pressorio sulle strutture biologiche). Quello indiretto è invece dovuto alla formazione di microscopiche bolle di gas (effetto cavitazionale) che è conseguente alla fase negativa di propagazione dell'onda. Una successiva onda d'urto che colpisca le bolle così formate dà luogo ad una violenta implosione formando un microgetto (*jet-stream*) che colpirà il tessuto da trattare,

raggiungendo velocità elevatissime (da 100 a 800 metri/secondo)[16]. Una grande quantità di energia è racchiusa all'interno di una bolla di cavitazione pertanto quando, la bolla implode, si verifica un grosso rilascio energetico. Come conseguenza di tale rilascio, la cui entità è in funzione dell'energia erogata e del numero di impulsi ("colpi") applicati, si genera sui tessuti una serie di eventi biologici che sfocia in diverse tipologie di risposta a seconda del tessuto trattato[13].

Dalla metà degli anni '80 sono stati intrapresi studi sulla possibile applicazione delle *shock waves* in campo oncologico sulla base delle modificazioni indotte dalle ESW a livello cellulare. In questi primi studi, in cui l'attenzione era focalizzata soprattutto sull'azione distruttiva/citolitica sul tessuto tumorale, si dimostrava che le ESW erano in grado di alterare le caratteristiche di crescita delle cellule tumorali sia in vitro che in vivo[18-22].

Più recentemente l'interesse si è spostato sulla possibilità di sfruttare le ESW non tanto per l'effetto citotossico diretto, ma piuttosto per favorire il *drug targeting & delivery*; le *shock waves*, se somministrate in combinazione con chemioterapici, potrebbero aumentare l'efficacia del farmaco a livello tumorale, riducendone la tossicità sistemica. Si è osservato che le ESW, quando applicate a cellule in vitro, sono in grado (anche a bassa energia) di determinare un transitorio incremento della permeabilità delle membrane cellulari, attraverso l'apertura di micropori, permettendo così di ottenere più elevate concentrazioni di farmaco all'interno della cellula.

Numerosi studi hanno, infatti dimostrato che il trattamento combinato di cellule tumorali in sospensione con farmaci antitumorali e onde d'urto determina un potenziamento significativo dell'azione citotossica dei chemioterapici[23-26]. In particolare, studi precedenti effettuati dal laboratorio in cui ho svolto il mio lavoro di tesi, rivelano che cellule di carcinoma mammario umano estrogeno-dipendente (MCF-7) sono sensibili al trattamento combinato con onde d'urto e paclitaxel[27].

Studi più recenti hanno dimostrato l'azione citotossica indotta dalle ESW in combinazione con alcuni farmaci antitumorali in linee di osteosarcoma[28], di adenocarcinoma del colon umano[29] e di carcinoma anaplastico della tiroide[30]. In questi ultimi due casi è stata utilizzata una terapia "sonodinamica", basata sulla capacità delle ESW di attivare e rendere citotossico l'acido 5-amino levulinico (ALA) una sostanza foto- e sono-sensibile (precursore della Protoporfirina IX) accumulata selettivamente dalle cellule neoplastiche. Queste osservazioni hanno posto le basi per proporre un approccio multimodale che combini l'uso di paclitaxel, ALA e onde d'urto extracorporee nel trattamento del carcinoma anaplastico della tiroide. Questo approccio si è dimostrato

efficace anche in vivo nell'indurre necrosi e apoptosi in modelli animali di carcinoma mammario e di tumore intestinale[31,32].

I dati della letteratura permettono quindi di ipotizzare che le ESW, grazie alla capacità di focalizzare l'energia anche in profondità, di aumentare la permeabilità cellulare, di facilitare l'ingresso di farmaci antineoplastici e, infine, di attivare sostanze fotosensibilizzanti, possano essere utilizzate per un nuovo approccio "multimodale" nella terapia antineoplastica.

In considerazione di tutto ciò, lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la possibilità di un utilizzo combinato di ESW e di nanobolle caricate con doxorubicina per la terapia del carcinoma anaplastico della tiroide, valutando l'effetto di tale trattamento in vitro in linee cellulari di carcinoma anaplastico.

Nel dettaglio, è stato valutato l'effetto delle ESW sulla vitalità cellulare, sull'aumento della permeabilità di membrana, sull'ingresso di nanobolle fluorescenti e di nanobolle caricate con doxorubicina all'interno delle cellule tumorali e, infine, sulla citotossicità delle nanobolle caricate con doxorubicina.

In questo studio è stato osservato per la prima volta che le nanobolle-chitosano caricate con doxorubicina sono in grado di entrare all'interno delle cellule di carcinoma anaplastico della tiroide (CAL-62), determinando una maggiore inibizione della proliferazione cellulare rispetto alla sola doxorubicina, e che le ESW aumentano l'ingresso di tali sostanze e ne potenziano l'effetto citotossico.

Si è scelto di utilizzare come vettori della doxorubicina (farmaco di prima scelta nella chemioterapia adiuvante degli ATC, nonostante gli importanti effetti collaterali sistemici) nanobolle formate da una capsula di chitosano e da un core di perfluoropentano; infatti diversi studi hanno evidenziato le proprietà di queste nanoparticelle come *carriers* di chemioterapici; esse, agendo a livello dei capillari tumorali privi di giunzioni serrate e quindi più permeabili, sono in grado di garantire una maggiore efficacia e una migliore selettività dell'azione farmacologica, limitando gli effetti collaterali sistemici della chemioterapia. Infatti, i capillari tumorali possiedono minori giunzioni tra le cellule endoteliali, e questo permette lo stravaso delle nanobolle caricate con i farmaci, cosa che non può avvenire nei vasi dei tessuti normali grazie alla presenza delle *tight-junctions*. Inoltre, i tumori mancano di un adeguato drenaggio linfatico e ciò permette una maggiore ritenzione delle particelle extravasate e quindi un prolungamento della loro azione[4,9-11,33,34].

Preliminarmente era necessario definire le condizioni (energia e numero di colpi) di trattamento con ESW, poiché una delle possibili conseguenze del

trattamento con ESW è la riduzione della vitalità cellulare. Pertanto, in una prima serie di esperimenti sono stati valutati gli effetti del trattamento con ESW sulla vitalità delle CAL-62, utilizzando un crescente numero di colpi, al fine di determinare l'intensità del trattamento in grado di conservare una vitalità cellulare pari almeno all'80% della popolazione. Da lavori precedenti condotti nel nostro laboratorio su due linee cellulari di origine tumorale, si era osservato che era possibile ottenere tale percentuale di vitalità, utilizzando un idoneo protocollo di trattamento. Nelle cellule di carcinoma mammario (MCF-7) il livello energetico utilizzato era di 0,25 mJ/mm²[27]; cellule di adenocarcinoma del colon umano (HT-29) erano state sottoposte sia a trattamento con 1000 colpi a un livello energetico di 0,22 mJ/mm², sia a 500 colpi a un livello di 0.88 mJ/mm²[29]. Data tale differenza di sensibilità mostrata dalle diverse linee cellulari, abbiamo deciso di trattare le cellule CAL-62 con un crescente numero di colpi a un'energia di 0,59 mJ/mm² e il risultato di questi esperimenti ha permesso di identificare come trattamento ideale l'esposizione delle cellule a 500 colpi. È importante sottolineare come la determinazione di un adeguato livello energetico sia un fattore fondamentale nel mantenere una significativa vitalità cellulare e nel trasformare lo stimolo meccanico, cioè l'effetto diretto indotto dalle ESW in una risposta biologica responsabile dell'aumentata permeabilità cellulare e del *drug targeting & delivery*.

Si è poi valutato l'effetto delle onde d'urto sulla permeabilità cellulare e si è osservato che le ESW determinano la permeabilizzazione della membrana cellulare delle CAL-62 a sostanze di differente peso molecolare, come la calceina e il destrano; questo dato è in accordo con studi precedenti dimostranti la capacità delle onde d'urto di modificare la permeabilità cellulare. Infatti, è noto che le onde d'urto possono essere usate per introdurre sia macromolecole, sia molecole polari all'interno del citoplasma e esistono studi in vivo e in vitro nei quali questo meccanismo di aumento dell'*uptake* cellulare di molecole è stato dimostrato essere alla base del potenziamento degli effetti citotossici dei chemioterapici[21,23-30]. In particolare, studi precedenti effettuati dal laboratorio in cui ho svolto il mio lavoro di tesi, rivelano che cellule di carcinoma mammario umano estrogeno-dipendente (MCF-7) sono sensibili al trattamento combinato con onde d'urto e paclitaxel[27] e che le onde d'urto provocano un transitorio aumento della permeabilità di membrana delle cellule di carcinoma anaplastico della tiroide e determinano un maggior effetto citotossico del paclitaxel[30].

In considerazione di ciò, il passo successivo è stato quello di indagare se le onde d'urto fossero in grado di aumentare l'ingresso anche delle

nanobolle nelle CAL-62. Utilizzando nanobolle fluorescenti, coniugate con la 6-cumarina, si è visto inizialmente che esse sono capaci di entrare nelle cellule di carcinoma anaplastico e quindi, sottoponendole a trattamento con ESW, si è dimostrato che anche in questo caso le onde d'urto hanno un effetto permeabilizzante e ciò comporta un maggiore ingresso delle nanoparticelle all'interno delle cellule, in accordo con i dati della letteratura citati precedentemente e riportanti la capacità delle onde d'urto di modificare la permeabilità cellulare.

Punto fondamentale è stato poi l'impiego di nanobolle caricate con doxorubicina: innanzitutto si è dimostrato che, al pari delle nanobolle fluorescenti, anche le nanobolle caricate con doxorubicina sono in grado di entrare all'interno delle CAL-62. Si è visto, inoltre, che le onde d'urto aumentano tale ingresso. Il meccanismo d'azione deve ancora essere definito, ma è lecito supporre che l'effetto possa essere simile a quello esercitato dagli ultrasuoni e osservato in studi precedenti[6,7,12].

Quindi, è stato valutato l'effetto citotossico delle nanobolle caricate con doxorubicina sulle cellule di carcinoma anaplastico, andando a confrontarlo con quello della sola doxorubicina. Il risultato è che il trattamento con nanobolle coniugate con tale farmaco determina una maggiore inibizione della proliferazione cellulare rispetto alla sola doxorubicina, a parità di dosi (Tabella I).

Trattamento	**GI50 (µM)**
Doxorubicina	**1.94**
Doxorubicina NB	**1.48**

*Tabella I. GI_{50} (*growth inhibition 50%*) della doxorubicina e delle nanobolle caricate con doxorubicina su cellule CAL-62.*

Infine, in considerazione di quanto emerso, si è indagato l'effetto del trattamento combinato con ESW e nanobolle caricate con doxorubicina, utilizzando questo approccio multimodale con l'obiettivo di aumentare l'effetto antineoplastico e limitare la tossicità sistemica nella terapia del tumore anaplastico della tiroide. È risultato che le ESW sono in grado di aumentare

l'effetto citotossico delle nanobolle caricate con doxorubicina, provocando una maggiore inibizione della proliferazione cellulare delle CAL-62 rispetto al trattamento con sole nanobolle caricate con tale farmaco, a parità di dosi (Tabella II). Si tratta di un approccio nuovo, che sfrutta la capacità delle onde d'urto di agire tramite un meccanismo indiretto di stimolazione fisica e biologica: l'ipotesi è che il trattamento con ESW provochi la cavitazione delle nanobolle e che questa determini il rilascio della doxorubicina e, allo stesso tempo, modifichi la permeabilità cellulare, creando dei pori sulla membrana cellulare che consentono un maggiore ingresso del farmaco e quindi un aumentato effetto citotossico.

Trattamento	**GI50 (µM)**
Doxorubicina + ESW	**1.11**
Doxorubicina NB + ESW	**0.73**

*Tabella II. GI_{50} (*growth inhibition 50%*) della doxorubicina e delle nanobolle caricate con doxorubicina, dopo trattamento con ESW, su cellule CAL-62.*

In conclusione, si può affermare che il trattamento combinato con ESW e nanobolle caricate con doxorubicina, valutato per la prima volta nel presente lavoro, determina una maggiore inibizione della proliferazione di cellule di carcinoma anaplastico della tiroide rispetto alla sola doxorubicina. Pertanto, questo approccio multimodale presenta i presupposti per entrare, in futuro, nella pratica clinica, con l'obiettivo di migliorare la prognosi di questa letale forma di cancro e limitare gli effetti collaterali sistemici della chemioterapia.

I dati riportati in questo lavoro, pur essendo estremamente suggestivi, sono da considerarsi ancora preliminari; ulteriori studi *in vitro* e *in vivo* sono necessari per approfondire la nostra conoscenza dei meccanismi alla base dell'attività delle nanobolle caricate con farmaci e del loro utilizzo in combinazione con onde d'urto che ne permettano un efficace e sicuro impiego nella terapia dei tumori tiroidei.

BIBLIOGRAFIA

1. Pasieka JL. *Anaplastic thyroid cancer.* Current Opinion in Oncology. 2003; 15: 78-83.
2. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, Ito K, Tanaka S. *Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases.* J Clin Endocr Metab. 1999; 84: 4043-4049.
3. Are C, Shaha AR. *Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches.* Ann Surg Oncol. 2006; 13: 453-464.
4. Campbell R. *Tumor physiology and delivery of nanopharmaceuticals.* Anticancer Agents Med Chem. 2006; volume: 6, 503-512.
5. Iyer AK, Khaled G, Fang J, Maeda H. *Exploiting the enhanced permeability and retention effect for tumor targeting.* Drug Discov Today. 2006; 11: 812-818.
6. Rapoport N. *Physical stimuli-responsive polymeric micelles for anti-cancer drug delivery.* Progr Polymer Sci. 2007; 32: 962-990.
7. Gao Z, Fain H, Rapoport N. *Controlled and targeted tumor chemotherapy by micellar-encapsulated drug and ultrasound.* J Control Release. 2005; 102: 203-222.
8. Rapoport N, Gao Z, Kennedy A. *Multifunctional nanoparticles for combining ultrasonic tumor imaging and targeted chemotherapy.* J Natl Cancer Inst. 2007; 99: 1095-1106.
9. Ferrara K, Pollard R, Borden M. *Ultrasound microbubble contrast agents: fundamentals and application to gene and drug delivery.* Annu Rev Biomed Eng. 2007; 9: 415-447.
10. Fang JY, Hung CF, Liao MH, Chien CC. *A study of the formulation design of acoustically active lipospheres as carriers for drug delivery.* Eur J Pharm Biopharm. 2007; 67: 67-75.
11. Mayer CR, Geis NA, Katus H, Bekeredjian R. *Ultrasound targeted microbubble destruction for drug and gene delivery.* Expert Opin Drug Deliv. 2008; 5: 1131-1138.
12. Sirsi SR, Hernandez S, Zielinski L, Blomback H, Koubaa A, Synder M, Homma S, Kandel JJ, Yamashiro DJ, Borden MA. *Polyplex-microbubble hybrids for ultrasound-guided plasmid DNA delivery to solid tumors* J Control Release. 2012; 157: 224-234.
13. Moretti B, Amelio E, Notarnicola A. *Le onde d'urto nella pratica medica.* Società Italiana Terapia Con Onde D'urto. WIP Edizioni, 2010, Bari.
14. Furia JP, Juliano PJ, Wade AM, Schaden W, Mittermayr R. *Shock wave therapy compared with intramedullary screw fixation for nonunion of proximal fifth metatarsal metaphyseal-diaphyseal fractures.* J Bone Joint Surg Am. 2010; 92: 846-854.
15. Ogden JA, Alvarez RG, Levitt R, Marlow M. *Shock wave therapy (Orthotripsy) in musculoskeletal disorders.* Clin Orthop Relat Res. 2001; 387: 22-40.
16. McClure SR, Van Sickle D, White MR. *Effects of extracorporeal shock wave therapy on bone.* Vet Surg. 2004; 33: 40-48.
17. Ciampa AR, de Prati AC, Amelio E, Cavalieri E, Persichini T, Colasanti M, Musci G, Marlinghaus E, Suzuki H, Mariotto S. *Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves.* FEBS Lett. 2005; 579: 6839-6845.
18. Gamarra F, Spelsberg F, Dellian M, Goetz AE. *Complete local tumor remission after therapy with extra-corporeally applied high-energy shock waves (HESW).* Int J Cancer. 1993; 55: 153-156.

19. Gambihler S, Delius M, Brendel W. *Biological effects of shock waves: cell disruption, viability, and proliferation of L1210 cells exposed to shock waves in vitro.* Ultrasound Med Biol. 1990; 16: 587-593.

20. Huber PE, Debus J. *Tumor cytotoxicity in vivo and radical formation in vitro depend on the shock wave-induced cavitation dose.* Radiat Res. 2001; 156: 301-309.

21. Randazzo RF, Chaussy GC, Fuchs GJ, Bhuta SM, Lovrekovich H, de Kernion JB. *The in vitro and in vivo effects of extracorporeal shock waves on malignant cells.* Urol Res. 1988; 16: 419-426.

22. Russo P, Stephenson RA, Mies C, Huryk R, Heston WDW, Melamed MR, Fair WR. *High energy shock waves suppress tumor growth in vitro and in vivo.* J Urol. 1986; 135: 626-628.

23. Gambihler S, Delius M. *In vitro effects of lithotripter shock waves and cytotoxic drugs.* Br J Cancer. 1992; 66: 69-73.

24. Kambe M, Ioritani N, Kanamaru R. *Enhancement of chemotherapeutic effects with focused shock waves: extracorporeal shock wave chemotherapy (ESWC).* Hum Cell. 1997; 10: 87-94.

25. Kato M, Ioritani N, Suzuki T, Kambe M, Inaba Y, Watanabe R, Sasano H, Orikasa S. *Mechanism of anti-tumor effect of combination of bleomycin and shock waves.* Jpn J Cancer Res. 2000; 91: 1065-1072.

26. Oosterhof GON, Smits GAHJ, de Ruyter JE, van Moorselar RJA, Schalken JA, Debruyne F. *The in vitro effect of electromagnetically generated shock waves (Lithostar) on the Dunning R3327 PAT-2 rat prostatic cancer cell-line. A potentiating effect on the in vitro cytotoxicity of vinblastin.* Urol Res. 1989; 17: 13-19.

27. Frairia R, Catalano MG, Fortunati N, Fazzari A, Raineri M, Berta L. *High energy shock waves (HESW) enhance paclitaxel cytotoxicity in MCF-7 cells.* Breast Cancer Res Treat. 2003; 81: 11-19.

28. Palmero A, Berger M, Venturi C, Ferrero I, Rustichelli D, Berta L, Frairia R, Madon E, Fagioli F. *High energy shock waves enhance the cytotoxic effect of doxorubicin and methotrexate to human osteosarcoma cell lines.* Oncol Rep. 2006; 15: 267-273.

29. Canaparo R, Serpe L, Catalano MG, Bosco O, Zara GP, Berta L, Frairia R. *High energy shock waves (HESW) for sonodynamic therapy: effects on HT-29 human colon cancer cells.* Anticancer Res. 2006; 26: 3337-3342.

30. Catalano MG, Costantino L, Fortunati N, Bosco O, Pugliese M, Boccuzzi G, Berta L, Frairia R. *High Energy Shock Waves Activate 50-Aminolevulinic Acid and Increase Permeability to Paclitaxel: Antitumor Effects of a New Combined Treatment on Anaplastic Thyroid Cancer Cells.* Thyroid. 2007; 17: 91-99.

31. Canaparo R, Serpe L, Zara GP, Chiarle R, Berta L, Frairia R. *High energy shock waves (HESW) increase paclitaxel efficacy in a syngenic model of breast cancer.* Technol Cancer Res Treat. 2008; 7: 117-124.

32. Serpe L, Canaparo R, Berta L, Bargoni A, Zara GP, Frairia R. *High energy shock waves and 5-Aminolevulinic for sonodynamic therapy: effects in a syngenic model of colon cancer.* Technol Cancer Res Treat. 2011; 10: 85-93.

33. Shortencarier MJ, Dayton PA, Bloch SH, Schumann PA, Matsunaga TO, Ferrara KW. *A method for radiation-force localized drug delivery using gas-fi lled lipospheres.* IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. 2004; 51: 822-831.

34. Tartis MS, McCallan J, Lum AF, LaBell R, Stieger SM, Matsunaga TO, Ferrara KW. *Therapeutic effects of paclitaxel-containing ultrasound contrast agents.* Ultrasound Med Biol. 2006; 32: 1771-1780.

CONOSCENZA E CURA

FILOSOFIA E MEDICINA nel pensiero moderno

TORINO, 12-13 MARZO 2014

Accademia di Medicina

ATTI DEL CONVEGNO

Hanno curato la redazione degli atti
Serena Buzzi e Sebastiano Gino.

FILOSOFIA E MEDICINA NEL PENSIERO MODERNO. INTRODUZIONE

Enrico Pasini

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione
Università degli Studi di Torino

Parole chiave: *Filosofia*
Medicina
Storia della medicina
Storia della filosofia

Key words: *Philosophy*
Medicine
History of Medicine
History of Philosophy

Riassunto

La endiadi di conoscenza, da una parte, e cura, dall'altra, cui questi contributi si ispirano, esprime, nell'intenzione degli autori, un terreno comune in cui la filosofia e la medicina hanno avuto, e possono avere, incontri produttivi e dialogano in modo significativo. La storia di entrambe le discipline e l'intreccio dei loro sviluppi danno sostanza a questa lettura.

Abstract

The dyad of knowledge, on the one side, and cure/care, on the other side, inspires this collection of papers. It expresses, in the intention of the authors, a common ground where philosophy and medicine have had and can have productive encounters and significant dialogues. The history of both disciplines and the intertwining of their developments are shown to give evidence of this.

L'endiadi di conoscenza e cura, cui sono intitolati questi contributi, esprime nell'intenzione un terreno d'incontro, sia teorico sia storico, tra filosofia e medicina. Certo non si riferisce a una contrapposizione di filosofia e medicina, cui siano rispettivamente attribuiti i due termini: basta forse riconoscerle il carattere di una vera e propria coppia concettuale – se non è inscindibile, purtuttavia la si può sempre richiamare in presenza dei suoi termini – e diventa possibile, e anche fruttuoso, ritrovarla come un fuoco d'interesse dei dibattiti che attraversano il confine tra le due discipline dalla prima modernità all'oggi.

L'età moderna eredita la divaricazione di medicina e filosofia dall'antichità, dove si presenta, allo sguardo dei posteri, come una sorta di dato originario per entrambe le discipline[1]. La distinzione, tuttavia, sembra spesso essere considerata il velo che copre una obliata o nascosta (ma fondamentale) unità, potendo poi, intercambiabilmente, l'una rappresentare in certe ipotesi storiografiche la levatrice o la progenitrice dell'altra tradizione di sapere. Non è necessario per noi seguire qui questi fili, lungo i quali si finisce facilmente catturati dal desiderio di miti originari di unità, oppure dallo sforzo di stabilire primazie ancor più ideali che temporali, e ancora di risolvere altre questioni indecidibili.

Tra il medico e il filosofo la concorrenza non è tanto pratica (anche quando il filosofo offre a un pubblico i propri servigi, le due professioni hanno clientele formate su basi quantomeno diverse), quanto culturale e concettuale. Ne sono esempi, in stagioni pur diverse, la rivendicazione di autonomia disciplinare implicita nella polemica contro la filosofia e l'uso di ipotesi in medicina che caratterizza il *De antiqua medicina*[2]; la relazione a un tempo solidale e concorrente che Platone ha con la medicina[3]; il candidarsi della psico-fisiologia aristotelica come alternativa a quella medica, e di quella medica neo-ellenistica a quella aristotelica[(3,9)]. Come che sia, la rilevanza della separazione di filosofia e medicina è confermata *e contrario* dalla sovrapposizione perdurante tra le

---

[1] Da Littré a Mondolfo a Sigerist, la storiografia ha discusso molto sulla separazione di medicina razionale e medicina religiosa, in quanto processo autonomo, oppure dipendente dallo stimolo della filosofia; vale ancora la pena di leggere l'introduzione di Vegetti alla sua edizione italiana di Ippocrate[(1)]. Le reciproche influenze, per l'autore principalmente positive, soprattutto della medicina sulla filosofia, sono descritte da James Longrigg[(2,3)], che attribuisce il passaggio da medicina pre-razionale a razionale, in quanto emancipazione della medicina dalla superstizione e dalla magia, all'influenza della filosofia naturale orientata a spiegazioni naturalistiche piuttosto che sovrannaturalistiche[(4)].

[2] Si veda l'edizione di Jones[(5)] e l'ampia reazione/recensione di H. W. Miller[(6)].

[3] Rispetto alla tradizione interpretativa[(7)] S. B. Levin[(8)] sostiene che Platone percepisce la medicina, nonostante gli apprezzamenti espressi nel *Gorgia*, come concorrente sia nella comprensione della natura, sia nella definizione dell'*eudaimonia*.

due discipline, sia sul piano delle dottrine, in un gioco di reciproche influenze e, come detto, di concorrenza; sia praticamente, soprattutto nel frequente *trespassing* di importanti figure dell'una disciplina nelle competenze e nella pratica dell'altra, e ciò in entrambe le direzioni[4].

Questa ambivalenza è, come spesso accade in simili casi, un dato costante e apparentemente ineliminabile nei rapporti tra medicina e filosofia. Di certo la ritroviamo in età moderna. Per la prima modernità(10) la base canonica della medicina, nonostante un'indubbia varietà di tradizioni e ricezioni, è definita dall'integrazione rinascimentale del *Canone* di Avicenna con l'opera ripristinata di Galeno (che sostituisce la faticosa trasmissione medievale della *Tegne*) e di Ippocrate. Già Avicenna (Ibn Sinā) riunisce le due discipline nel suo *corpus*; in seguito, oltre a interpretazioni platonizzanti degli scritti stessi di tradizione medica, non mancheranno scambi intensi tra medicina e filosofia naturale(11). Si possono menzionare in particolare gli sforzi di reinterpretazione del IV libro dei *Meteorologica* aristotelici come testo d'interesse medico: considerato dagli interpreti rinascimentali filosofici un testo sui misti, a lungo è ritenuto spurio perché dà troppo spazio alla dottrina corpuscolare; d'altro canto proprio questo carattere in un certo senso sincretico ne permette l'aggancio al sapere di carattere medico(12,13).

Modesta ma significativa testimonianza cinquecentesca della percezione di una solidarietà, tra quelle pur differenti tradizioni classiche, anche dal punto di vista del medico, è il monumento funebre di Jacopo Suriano[5] in San Stefano a Venezia, col suo sarcofago iscritto ad Aristotele a sinistra, a Galeno a destra. Simmetricamente, neppure i filosofi moderni scartano dalla loro considerazione il sapere medico degli antichi. Nella prima età moderna vediamo, anzi, proprio una persistenza della tradizione galenica, anche oltre il suo appassire come paradigma medico di riferimento – non soltanto dopo le critiche di Vesalio all'anatomia galenica, ma anche dopo l'affermarsi dei paradigmi ad essa radicalmente opposti della iatrochimica(15) come della iatromeccanica(16,17,18,19) –, come alternativa o complemento a quelle aristotelica e platonica. È specialmente integrabile con quest'ultima nel campo della filosofia della mente, ossia della teoria dell'anima e delle sue facoltà; Galeno inoltre, agli occhi dei filosofi moderni, propone una versione autonoma ed accattivante, benché un po' sovraccarica, del finalismo biologico (nella forma

---

[4] Un fenomeno quest'ultimo assai significativo già nell'antichità e che si presenta, in ancor maggiore misura, anche nell'età moderna.

[5] Il medico Giacomo Soriano de Rimini, forse padre di Girolamo Suriano, editore per i tipografi veneziani di scritti medici arabi. Su di lui qualche cenno di Francesco Sansovino(14).

specifica di un'interpretazione delle parti degli organismi in base alla funzione e non al funzionamento), impiegabile a complemento o in alternativa rispetto a quella aristotelica[20,21,22].

A quest'epoca, insomma, non si perde la consapevolezza della connessione di filosofia e medicina come saperi strettamente apparentati da una lunga e nobile tradizione. Ne abbiamo un esempio felice all'inizio del Seicento in un medico paracelsiano conciliatore come Quercetanus (conciliatore, s'intende, con l'aristotelismo), autore di un *Liber de priscorum philosophorum verae medicinae materia praeparationis modo, atque in curandis morbis praestantia.* Qui la "medicina" degli "antichi filosofi" è identificata con la nuova medicina dei sali di ascendenza paracelsiana[6]. Emergono le tipiche espressioni del rapporto simmetrico di conoscenza e cura: la conoscenza, già nel titolo, è indirizzata alla cura, così come nella Prefazione – "Praeclara semper ingenia extiterunt, quae summam curam, summumque studium posuerunt, in excolenda, promovendaque arte, seu facultate"[25] – la cura va applicata alla conoscenza.

Vi è però anche aperta rivalità. Nell'Umanesimo si sviluppa un vivacissimo dibattito sulla preminenza, ancor più che delle discipline o delle scienze, delle professioni. Benché il fuoco della polemica sia più forte tra retorica (la disciplina bandiera degli intellettuali umanisti) e filosofia scolastica, o tra filosofia e diritto, essa non risparmia i medici e la medicina. In questo ambito, tra medicina e filosofia vi è una tensione, se non una concorrenza, che ha rappresentazione plastica nella strutturazione delle istituzioni universitarie: con le tre facoltà superiori, Teologia, Giurisprudenza, Medicina, che formano i dottori, di contro alla facoltà delle arti e di filosofia[7]. Minor conflitto tra le due discipline sembrerebbe sorgere, nella prima età moderna, intorno alla rispettiva collocazione nell'albero delle scienze, che è pure un tema di vivace dibattito tardo-cinquecentesco e secentesco, declinato principalmente in chiave didattica ed enciclopedica. Ma la questione dei rapporti tra le scienze e gli eventuali conseguenti rapporti di sovraordinazione e subordinazione sono un tipico oggetto di teorizzazione, quasi d'obbligo nella lezione di

---

[6] Si veda Lib. I, Cap. III, "In sale e terra elicito tria rerum omnium principia contineri"[23]. La connessione di antica filosofia e nuova medicina non sfuggì agli strali di un medico assai più tradizionalista come Jean Riolan, che rispondeva lo stesso anno con una *Apologia pro Hippocratis et Galeni medicina*: "Ne quis existimet imponi Paracelso, quod suam Medicinam diabolicam candide profiteatur"[24].

[7] Si può notare che il titolo di *magister philosophiae*, come quello di *magister artium*, oggi Master of Arts (M.A.), esiste sin dagli inizi dell'istituzione universitaria, mentre *doctor philosophiae*, Philosophy Doctor, D.Phil. o Ph.D., soltanto dall'Ottocento[26]. Teologia è, originariamente, l'unica facoltà con entrambi i livelli.

apertura di un corso universitario di medicina, e punteggiano il dibattito sullo statuto della disciplina[27]: una discussione che si svolge nel linguaggio e nei termini concettuali definiti in parte dalla filosofia fin dal tempo delle scuole greche, in parte prodotti dalla filosofia del tempo. E non pochi medici si mettono in concorrenza con i filosofi per leggere Aristotele nella propria facoltà e in quella delle Arti, del che è un tipico esempio Jacob Schegk, medico e giurista, infaticabile e prolifico (si può anche dire logorroico) commentatore aristotelico tardo-cinquecentesco all'università di Tubinga. Schegk è altresì un degno rappresentante dei "polimatici" che caratterizzano l'epoca e in specie il mondo tedesco, come pochi decenni dopo Hermann Conring, giurista e filosofo che scrive di medicina[28] e, primo in Germania, discute delle nuove scoperte sulla circolazione del sangue con notevoli competenze[8].

Anche qui dunque appare una relazione duplice, come forse bisogna ritenere vi sia in modo ricorrente nella storia che stiamo evocando. Da una parte, è chiaro che la prima età moderna traccia una linea di divisione assai netta tra filosofia e medicina, come testimoniato dagli ordinamenti accademici e dalle professioni che ne discendono. D'altra parte, come vedremo poco più oltre, proprio i massimi filosofi moderni sembrano ansiosi di superare quegli steccati, mentre al tempo stesso, sin dal Rinascimento[9] sono numerosi i medici che producono filosofia, possiamo dire, autonomamente, indirizzandosi ai filosofi stessi o ai propri colleghi. In particolare, vi è un importantissimo contributo medico allo scetticismo rinascimentale (basti menzionare il *Quod nihil scitur* del professore tolosano di medicina Francisco Sánchez)[27,35], strettamente connesso all'empirismo medico, la scuola più anti-teorica tra quelle ereditate dalla classificazione galenica classica. Ma più in generale assistiamo sovente, tra XVI e XVII secolo, all'adesione dei medici a specifiche filosofie di cui diventano portatori non secondari, a volte portabandiera, a volte, e in modo specialmente interessante, sostenitori eclettici con un caratteristico viraggio verso la concretezza e la corporeità.

---

[8] La capacità di intellettuali e scienziati con formazione e specializzazione estranea alle scienze della vita di teorizzare in tale ambito caratterizza la prima modernità e diventa via via sempre più rara nell'organizzazione moderna delle scienze – svolta avviata in realtà già poco oltre la metà del Seicento, di cui si potrebbe considerare un segno tra i primi il *Discours sur l'anatomie du cerveau* (1665) composto da Stenone per evidenziare il contrasto tra le proprie osservazione e la dottrina troppo teorica di Descartes[29].

[9] È facile pensare al poliedricissimo Cardano, matematico, medico e filosofo naturale[30,31,32], o a Paracelso[33,34], il medico europeo più famoso del primo Cinquecento, pioniere della tossicologia e iniziatore di una scuola che dura un secolo, il quale traduce la propria dottrina dei medicamenti in una teoria complessiva dei principi cosmici.

Un fattore di grande importanza è senza dubbio il reale interesse della medicina per le forme più avanzate della filosofia naturale, anche allo scopo di forzare il progresso della propria disciplina attraverso radicali fratture metodologiche. Allo sforzo – riuscito – della filosofia e della filosofia naturale (la nuova scienza della natura su basi matematiche e corpuscolari, in versioni riconducibili, in tempi diversi, a Descartes piuttosto che a Newton) di offrire, o imporre, alla medicina un modello analitico e, in senso lato, riduzionista, fa *pendant* il ruolo della medicina – mancando ancora la biologia teorica in forma istituzionalizzata e autonoma – come terreno di nascita della risposta vitalista a quel modello: abbandonata l'animazione universale dell'età rinascimentale (si pensi ancora a Cardano), l'elaborazione di strumenti concettuali all'altezza del meccanicismo moderno riparte dall'idea ritrovata di *virtus formativa* che aveva accomunato la tradizione albertista e la fisiologia galenica[27,36], e dai contributi di medici come il già citato Schegk, creatore di uno dei primi concetti di *facultas* plastica[37], o il fondatore del vitalismo animistico Georg Ernest Stahl[38]. È uno schema che ritornerà al culmine della stagione positivista, con il recupero primo-novecentesco di un olismo anti-riduzionista che sfuma spesso nel vitalismo spiritualista.

A partire dal Seicento, riscontriamo altrettanto chiaramente una vocazione medica della filosofia, in particolare della filosofia naturale. La nuova filosofia, da una parte, produce testi intitolati alla *medicina mentis* e si propone essa stessa per i suoi praticanti come una moderna *cultura animi*[39], come farmaco e cura dei turbamenti dello spirito; d'altra parte si propone di contribuire in modo essenziale al rinnovamento della medicina sul piano sia scientifico sia pratico. Nel primo saggio della seconda parte della sua *Usefulness of Natural Philosophy* (1671), il chimico e filosofo naturale Robert Boyle dichiara che *physick, husbandry* [la medicina e l'agronomia], *and very many trades* non sono altro che "applicazioni di alcuni teoremi" della "vera filosofia naturale"[40]. In quest'opera, Boyle riprende da Aristotele l'idea che il medico ricava la fisiologia dalla filosofia naturale; per lui la chimica sperimentale permette di affinare e mettere alla prova i medicamenti; la medicina 'statica' di Santorio permetterà con l'esperimento di determinare quali alimenti siano più o meno giovevoli al metabolismo.

C'è un elemento baconiano evidente in questa ricerca dell'utilità operativa della filosofia naturale. Sia da Bacone sia da Boyle è influenzato Gottfried Wilhelm Leibniz, il genio universale del secolo XVII, appassionato alla matematica più astratta, alla storia diplomatica, la giurisprudenza, la fisica, la teologia, come per i risultati più empirici della scienza medica[41,42]. Nella sezione medica del suo sterminato lascito manoscritto si mescolano, in associazione

deliziosa, interi corsi universitari di medicina, schede sulla teoria delle febbri o sull'anatomia delle ghiandole, le ricette per il mal di gola del tenore del teatro di Hannover, la pomata della tale dama di corte. Leibniz ritiene che nella metafisica, come nelle scienze della vita e nella medicina, sia necessario unificare la prospettiva finalista, rappresentata soprattutto dal *De usu partium* di Galeno, con l'idea di armonia universale, che si può in parte ricondurre a Ippocrate, e il meccanicismo, che solo permette adeguate spiegazioni dei processi causali del mondo naturale; e in nome di questo meccanicismo, non riduzionista perché fondato su macchine naturali infinitamente complesse[43,44], polemizza con decisione contro il vitalismo di Stahl[45,46]. Ha un lungo carteggio con Bernardino Ramazzini, di cui lo interessano non tanto le descrizioni delle malattie professionali, ma gli studi epidemiologici. E in effetti vivissimo è il suo interesse per l'epidemiologia, per la compilazione di statistiche relative alla sanità pubblica, per una riforma dell'organizzazione della medicina, prima ancora che del suo statuto epistemologico, riforma per la quale scrive memorandum e raccomandazioni[44].

Descartes, a sua volta, è circondato da medici: da Isaac Beeckman, amico e sodale di studi, figura cruciale nella sua formazione, a Henri de Roy (Regius), tra i suoi primi adepti pubblici (e in seguito sconfessato duramente dal maestro su questioni cruciali di filosofia della mente). Si propone di rinnovare, oltre la matematica e la fisica, la fisiologia; ha una vera e propria filosofia medica – descritta da un ramo specializzato della amplissima letteratura secondaria[47,48,49] – d'intenzione sia teorica sia applicativa: la nuova fisica permetterebbe di divenire "maitres et possesseurs de la nature", come egli scrive nel VI libro del *Discorso del metodo*, e la nuova medicina assicurerà il benessere della salute fisica e il prolungamento della vita; la conoscenza della fisiologia delle passioni porterà la saggezza.

Il cartesianesimo giunse in molte università europee prima nella facoltà medica che nei corsi di filosofia o di filosofia naturale. Numerosissimi furono i medici cartesiani, come poi non ce ne saranno mai altrettanti di newtoniani. Qualcosa di simile vale per la filosofia corpuscolare, con cui la fisica cartesiana è parzialmente sovrapposta, come del resto lo è la iatromeccanica[50,51,52,53]. Il corpuscolarismo, materialista e non, rappresenta il sottofondo di centocinquanta anni e più di filosofia e scienza: un naturalismo eclettico, sincretico, che attira i medici, sempre disponibili a una certa pratica eterodossia filosofica[54]. Le riformulazioni mediche ne sono anzi un tipico luogo di emersione testuale; e, benché certo un medico materialista come La Mettrie, autore dell'*Uomo macchina*, sia più visibile, ben più importante in questi fenomeni sono da una parte l'elaborazione oscura di autori meno noti e

discussi, dall'altra l'opera di diffusione e tramite tra ambiti diversi per lingua e disciplina. Possiamo menzionare Walter Charleton (1619-1707), medico e filosofo naturale, membro della Royal Society, che diffonde in Inghilterra la filosofia di Descartes e quella neo-corpuscolarista di Gassendi. E questo ci porta, con meno dei soliti sei gradi di separazione, a uno dei massimi filosofi della prima età moderna, John Locke.

Locke studia a Oxford al tempo di Sydenham, l'*Ippocrate britannico*, di Willis (famoso per i lavori di fisiologia del sistema nervoso e sul moto dei muscoli), di Lower (pioniere della fisiologia polmonare, alle cui ricerche partecipa)(55). Apprendista e collaboratore di Sydenham(56), in seguito sarà il medico privato del suo protettore Lord Shaftesbury e poi per lady Masham. Locke ritiene questa la sua vera professione e nella propria biblioteca ha più libri di medicina che di filosofia(57); gli sono attribuite la prima descrizione della nevralgia del trigemino e dell'onicogrifosi (nota anche come malattia di Locke)(58). Anche durante l'esilio olandese in cui compone il *Saggio sull'intelletto umano* studia medicina: ne restano a testimonianza i suoi taccuini, oggetto in anni recenti di intensa attività di studio(59,60,61,62,63). Le sue dottrine mediche sono aggiornate alla filosofia naturale più recente[10] e vi è un indubbio intreccio tra la sua cultura medica e la filosofia al tempo stesso razionale ed empirica che sostiene nelle sue opere.

In entrambi i campi, dunque, oltre al frequente intreccio disciplinare, incontriamo nella prima modernità numerosi esempi di vocazione medica o filosofica individuale che travalica la condizione disciplinare. A confermare come queste due storie disciplinari abbiano momenti di comunanza quasi inestricabile, citiamo ancora due temi.

Nella filosofia politica della prima età moderna acquista importanza cruciale la metafora medica, di cui si fa invece un uso meramente sporadico nell'antichità. È un approccio sviluppatosi a partire da Giovanni di Salisbury e preminente nel tardo medioevo e nel rinascimento, lo troviamo nel *Macbeth* di Shakespeare come in Machiavelli, su basi sostanzialmente galeniche; lo ritroviamo in Hobbes e in Spinoza, su basi di medicina meccanicista. Come nella dottrina dell'anima, di nuovo il modello del discorso medico offre una visione anti-platonica, o alternativa a quella platonica. Il sovrano non è *gubernator*, pilota, ma medico; non abbiamo la nave ma il corpo vivente dello stato, qual è rappresentato da Hobbes, nel *Leviatano*, come un uomo gigantesco

---

[10] Anche per Locke abbiamo "Epicurean-Gassendist premises, corresponding to what he took to be the actual practice of his most admired contemporaries, especially Boyle in chemistry, Newton in applied mathematics, and Thomas Sydenham in medicine"(64). In Locke è stata anche identificata un'influenza iatrochimica(65).

il cui corpo è composto dai corpi dei cittadini, con una fisiologia fatta di nutrizione e circolazione, malattie e guarigioni, morte e dissoluzione.

Infine il tema più affascinante e più significativo. All'epoca della progressiva separazione di filosofia e filosofia naturale[11], come già abbiamo accennato, la filosofia della nuova scienza si propone come fini fondamentali il maggiore benessere umano attraverso il progresso, in qualche caso accompagnato da specifici progetti di riforma, della medicina: una pratica che, con nuove basi di conoscenza, permetterà sopra ogni altra cosa di prolungare la vita, riprendendo un tema antico associato a grandi naturalisti come Aristotele e Democrito(68). Proprio questo – prolungare la vita – è il primo sogno concreto della modernità, che sarà integrato in seguito nei grandi progetti di rivoluzione sociale, fino alla rivendicazione e al tentato assorbimento delle promesse di immortalità della religione(69,70).

Insomma, da dovunque la si guardi, tra medicina e filosofia non si perderà mai un rapporto di intreccio costante e competizione, ma pure di frequentissima collaborazione, non scevro da sconfinamenti che così spesso producono un reciproco arricchimento, e a volte tendente invece, nelle sue punte più fruttuose ed esposte, e storiograficamente più significative, all'identificazione. E dopo che per secoli la letteratura e il teatro non erano andati oltre la satira dell'avidità o dell'incompetenza dei medici, dal Settecento in poi l'eroe medico sarà in realtà una figura del filosofo: un filosofo a volte di avanguardia, come il nichilista Bazarov di *Padri e figli*, a volte popolare[12]; caratterizzato in modo apertamente mondano, se non materialista – che sia poi ritratto con simpatia, distacco, o con l'ironia tinta di implicito orrore del Flaubert di *Madame Bovary*.

Oggi assistiamo a nuove alleanze teoriche tra le due discipline, i due fronti maggiori essendo l'incontro di neuropsicologia e filosofia della mente, e di pratica medica e riflessione etica. Con questo ritorniamo in un certo senso al nostro meta-tema: conoscenza e cura – che sempre vede incontrarsi pensiero filosofico e pensiero medico. L'applicazione di antiche tecniche della filosofia a incessanti problematiche mediche come la classificazione delle malattie, l'attribuzione di istanze a classi date e la loro spiegazione causale, cui si aggiunge il rapporto recente di filosofia della scienza e statistica(71), sono temi più freddi e, appunto, tecnici; vi si accompagnano, più vicini all'orizzonte

---

[11] E medicina: appare la distinzione tra *physician* e *physicist*, secondo la terminologia introdotta da Whewell(66,67).

[12] Allo stesso modo scrittori medici come Georg Büchner o Gottfried Benn hanno una scrittura, teatrale, poetica o saggistica che sia, intrisa di pensiero: sono essi stessi un po' filosofi.

delle *medical humanities*, i contributi da parte di filosofi sulla condizione del paziente (che diventa "mero oggetto" illimitatamente manipolabile)[72], o sui processi di medicalizzazione[73].

I nostri lavori, qui raccolti, rappresentano più modestamente il primo incontro tra un'istituzione medica, interessata a riflettere sulla medicina e andare oltre i confini della parlata specialistica, e un gruppo di ricerca di storia delle idee interessato a superare i limiti dell'indagine puramente storica: una collaborazione di cui questo è il primo frutto e che contiamo di proseguire.

BIBLIOGRAFIA

1. Ippocrate: *Opere*, a cura di M. Vegetti. Utet, 1976 (2), Torino.
2. Longrigg J: *Philosophy and Medicine: Some Early Interactions.* Harvard Studies in Classical Philology 1963; 67: 147-75.
3. Longrigg J: *Greek Rational Medicine. Philosophy and Medicine from Alcmaeon to the Alexandrians.* Routledge, 1993, London-New York.
4. Longrigg J: *Greek Rational Medicine. Philosophy and Medicine from Alcmaeon to the Alexandrians.* Routledge, 1993, London-New York, p. 26-27.
5. Jones WHS: *Philosophy and Medicine in Ancient Greece*, with an ed. of Περί ἀρχαίης ἰητρικῆς. The Johns Hopkins Press, 1946, Baltimore.
6. Miller HW: *Philosophy and Medicine in Ancient Greece.* The Classical Journal 1949; 44: 309-18.
7. Vegetti M: *La medicina in Platone.* Il Cardo, 1995, Venezia.
8. Levin SB: *Plato's Rivalry with Medicine: A Struggle and Its Dissolution.* Oxford UP, 2014, Oxford.
9. van der Eijk PJ: *Medicine and Philosophy in Classical Antiquity: Doctors and Philosophers on Nature, Soul, Health and Disease*, Cambridge UP, 2005, Cambridge.
10. Siraisi NG: *Medieval and Early Renaissance Medicine. An Introduction to Knowledge and Practice.* University of Chicago Press, 1990, Chicago-London.

11. Hirai H: *Medical Humanism and Natural Philosophy. Renaissance Debates on Matter, Life and the Soul.* Brill, 2011, Leiden-Boston.

12. Lüthy C: *Corpuscular Alchemy and the Tradition of Aristotle's Meteorology, with Special Reference to Daniel Sennert.* International Studies in the Philosophy of Science 2001; 15: 145-53.

13. Martin C: *Alchemy and the Renaissance Commentary Tradition on Meteorologica IV.* Ambix 2004; 51: 245-62.

14. Sansovino F, Martinioni G: *Venetia, città nobilissima, et singolare, descritta dal Sansovino con nove e copiose aggiunte di D. Giustinian Martinioni.* Steffano Curti, 1663, Venetia, p. 128.

15. Roos AM: *The Salt of the Earth. Natural Philosophy, Medicine, and Chymistry in England, 1650-1750.* Brill, 2007, Leiden.

16. Grmek MD: *La première révolution biologique. Réflexions sur la physiologie et la médecine du XVIIe siècle.* Payot, 1990, Paris.

17. Mani N: *Naturwissenschaftlich-biologische Grundlagenforschung in der Medizin des 17. Jahrhunderts.* Medizinhistorisches Journal 1976; 11: 181-205.

18. Bertoloni Meli D, Wilkin R eds.: *Observation and Experiment in Seventeenth-Century Anatomy.* Early Science and Medicine 2008; 13: Special Issue, n. 6.

19. Lambert J: *Mechanism and Surgery: Dionis' Anatomy (1690).* In: Roux S, Garber D eds. "The Mechanization of Natural Philosophy", 2013: 263-83, Springer, Dordrecht.

20. Berryman S: *Galen and the Mechanical Philosophy.* Apeiron: A Journal for Ancient Philosophy and Science 2002; 35: 235-53.

21. Ottosson P-G: *Scholastic Medicine and Philosophy. A Study of Commentaries on Galen's Tegni (ca. 1300-1450).* Bibliopolis, 1984, Napoli.

22. Temkin O: *Galenism. Rise and Decline of a Medical Philosophy.* Cornell UP, 1973, Ithaca.

23. Du Chesne J: *Liber de priscorum philosophorum verae medicinae materia praeparationis modo, atque in curandis morbis praestantia.* Apud Vignon, 1603, [Genevae], p. 15 sgg.

24. Riolan J: *Apologia pro Hippocratis et Galeni medicina adversus Quercetani librum.* Off. Plantiniana, 1603, Parisiis, p. 86.

25. Du Chesne J: *Liber de priscorum philosophorum verae medicinae materia praeparationis modo, atque in curandis morbis praestantia.* Apud Vignon, 1603, [Genevae], c. ii r.

26. Clark W: *Academic Charisma and the Origins of the Research University.* Chicago University Press, 2006, Chicago, p. 183 sgg.

27. Mammola S: *La ragione e l'incertezza. Filosofia e medicina nella prima età moderna.* Franco Angeli, 2012, Milano.

28. Rosner E: *Die Bedeutung Hermann Conrings in der Geschichte der Medizin.* Medizinhistorisches Journal, 1969; 4: 287-304.

29. Scherz G ed.: *Steno and Brain Research in the Seventeenth Century.* Pergamon Press, 1968, Oxford.

30. Baldi M, Canziani G eds.: *Cardano e la tradizione dei saperi.* Franco Angeli, 2003, Milano.

31. Keßler E ed.: *Girolamo Cardano: Philosoph, Naturforscher, Arzt.* Harrassowitz, 1994, Wiesbaden.

32. Giglioni G: *The Many Rhetorical Personae of an Early Modern Physician: Girolamo Cardano on Truth and Persuasion.* In: Pender S, Struever NS eds. "Rhetoric and Medicine in Early Modern Europe", 2012: 173-93, Burlington, VT, Ashgate.

33. Borzelleca JF: *Paracelsus: Herald of Modern Toxicology.* Toxicol. Sci. 2000; 53: 2-4.

34. Pagel W: *Paracelsus: An Introduction to Philosophical Medicine in the Era of the Renaissance.* Karger, 1982, Basel.

35. Mammola S: *Francisco Sanchez in Italia.* Rivista di storia della filosofia 2010; 2: 205-228.

36. Hirai H: *Formative Power, Soul and Intellect in Nicolò Leoniceno between the Arabo-Latin Tradition and the Renaissance of the Greek Commentators.* In: Bakker P ed. "Psychology and the Other Disciplines: A Case of Cross-Disciplinary Interaction (1250-1750)", 2012: 297-324, Brill, Boston-Leiden.

37. Hirai H: *The Invisible Hand of God in Seeds: Jacob Schegk's Theory of Plastic Faculty.* Early Science and Medicine 2007; 12: 377-404.

38. De Ceglia FP: *Introduzione alla fisiologia di Georg Ernst Stahl.* Pensa, 2000, Lecce.

39. Corneanu S: *Regimens of the Mind: Boyle, Locke, and the Early Modern Cultura Animi Tradition.* University of Chicago Press, 2012, Chicago.

40. Boyle R: *The Works of the Honorable Robert Boyle.* ed. T. Birch, 2. J. & F. Rivington, 1772, London, p. 66.

41. Rey A-L: *The status of Leibniz' Medical Experiments: a Provisional Empiricism?* Early Science and Medicine, 2013; 18: 360-80.

42. Pasini E: *Corpo e funzioni cognitive in Leibniz.* Franco Angeli, 1996, Milano.

43. Andrault R: *"Mathématiser la médecine". Quelques aperçus sur les enjeux de la position leibnizienne.* In: Nicolás JA ed. "Leibniz y las ciencias empíricas", 2011: 17-34, Comares, Granada.

44. Smith, JEH: *Divine Machines. Leibniz and the Sciences of Life.* Princeton UP, 2011, Princeton NJ.

45. Duchesneau F: *Leibniz et Stahl: divergences sur le concept d'organisme.* Studia Leibnitiana 1995; 27: 185-212.

46. Leibniz GW: *Obiezioni contro la Teoria medica di Georg Ernst Stahl. Sui concetti di anima, vita, organismo.* ed. Nunziante A, Quodlibet, 2011, Macerata.

47. Aucante V: *La philosophie médicale de Descartes.* Presses Universitaires de France, 2006, Paris.

48. Lindeboom GA: *Descartes and Medicine.* Rodopi,1979, Amsterdam.

49. Howard R. Bernstein HR: *Descartes and Medicine.* Journal of the History of Philosophy 1982; 20: 309-12.

50. Lüthy C, Murdoch JE, Newman WR eds.: *Late Medieval and Early Modern Corpuscular Matter Theories.* Brill, 2001, Leiden.

51. Wilson C: *Epicureanism at the Origins of Modernity.* Clarendon Press, 2008, Oxford.

52. Charleton W: *Physiologia Epicuro-Gassendo-Charltoniana, or, A fabrick of science natural, upon the hypothesis of atoms founded by Epicurus repaired [by] Petrus Gassendus.* Tho. Newcomb for Thomas Heath, 1654, London.

53. Booth E: *'A Subtle and Mysterious Machine'. The Medical World of Walter Charleton (1619-1707).* Springer, 2005, Dordrecht.

54. Pasini. E: *Vacui ratione. Observability and Causal Powers of a Nonentity.* Journal of Interdisciplinary History of Ideas 2013; 3: 4:1-4:22.

55. Dewhurst K: *Sydenham, Willis, Locke, and Lower.* In: "Oxford Medicine: Essays on the Evolution of the Oxford Clinical School", 1970: 23-30, Sandford Publications, Oxford.

56. Meynell GG ed.: *Thomas Sydenham's Observationes medicae (London, 1676) and his Medical observations (Manuscript 572 of the Royal College of Physicians of London). With new transcriptions of related Locke MSS. in the Bodleian Library.* Winterdown Books, 1991, Folkestone.

57. Romanell P: *John Locke and Medicine. A New Key to Locke.* Prometheus Books, 1984, New York, p. 46.

58. Dewhurst K: *Sydenham, Willis, Locke, and Lower.* In: "Oxford Medicine: Essays on the Evolution of the Oxford Clinical School", 1970: 23-30, Sandford Publications, Oxford, p. 23.

59. Dewhurst K: *John Locke, 1632-1704, physician and philosopher. A medical Biography with an Edition of the Medical Notes in his Journals.* Wellcome Historical Medical Library, 1963, London.

60. Dewhurst K: *The Medical Writings of John Locke, 1632-1704.* Ph.D. Diss. Oxford University, 1961.

61. Walmsley JC: *John Locke's Natural Philosophy (1632-1671).* Ph.D. Diss. King's College London, 1998.

62. Anstey P, Burrows J: *John Locke, Thomas Sydenham, and the authorship of two medical essays.* Electronic British Library Journal. 2009: article 3.

63. Crignon C: *Mémoire de synthèse en vue de l'HDR.* ENS de Lyon, 2014.

64. Wilson C: *Epicureanism at the Origins of Modernity.* Clarendon Press, 2008, Oxford, p. 154.

65. Anstey PR: *John Locke and Helmontian Medicine.* in Wolfe CT, Gal O eds. "The Body as Object and Instrument of Knowledge", 2010: 93-117, Springer, Dordrecht.

66. DeYoung U: *Vision of Modern Science. John Tyndall and the Role of the Scientist in Victorian Culture.* Palgrave Macmillan, 2011, New York, p. 6-8.

67. Cahan D ed.: *From Natural Philosophy to the Sciences: Writing the History of Nineteenth-Century Science.* University of Chicago Press, 2003, Chicago.

68. Rossi PB: *"Odor suus me confortat et aliquantulum prolongat vitam meam": il fragrante frutto e la morte di Aristotele.* In Crisciani C ed. "Vita longa. Vecchaia e durata della vita nella tradizione medica e aristotelica antica e medievale", 2009: 87-119, SISMEL, Firenze.

69. Steila D: *Death and Anti-Death In Russian Marxism at the Beginning of the 20th Century.* In Tandy, C ed. "Death and Anti-Death, One Hundred Years After N.F. Fedorov (1829-1903)", 2003: 101-130, Ria University Press, Palo Alto CA.

70. Krementsov N: *Revolutionary Experiments. The Quest for Immortality in Bolshevik Science and Fiction.* Oxford UP, 2014, Oxford.

71. Huneman P, Lambert G, Silberstein M eds.: *Classification, Disease and Evidence: New Essays in the Philosophy of Medicine.* Springer, 2014, Dordrecht.

72. Bergmann A: *Der entseelte Patient. Die moderne Medizin und der Tod.* Steiner, 2014, Wiesbaden.

73. Conrad P: *The Medicalization of Society: On the Transformation of Human Conditions into Treatable Disorders.* Johns Hopkins UP, 2007, Baltimore.

I SEI NON-NATURALI NELLA MEDICINA DEL RINASCIMENTO

Guido Giglioni

The Warburg Institute - School of Advanced Study
University of London

Parole chiave: *Medicina rinascimentale*
Salute
Non-naturali
Digestione

Key words: *Renaissance medicine*
Health
Non-naturals
Digestion

Riassunto

Durante il Rinascimento, le discussioni di natura medica presero a tema la salute con un maggiore interesse rispetto al passato. Ciò dipese da una serie di fattori, tra cui la riscoperta di Galeno, i progressi compiuti nelle discipline anatomiche, la diffusione di nuove epidemie e l'impatto esercitato da visioni umanistiche della natura e della società. Molti medici in età moderna sottolinearono l'importanza di nozioni quali il cambiamento, la contingenza, l'ambiente e l'individualità, per cui si consolidò l'idea che la salute andasse preservata agendo su quegli elementi che la tradizione medica antica e medievale, a partire da Ippocrate e Galeno, aveva definito come i "sei non-naturali". Date le concezioni olistiche della filosofia rinascimentale, la ricerca di un equilibrio psicofisico in età moderna era anche guidata da interventi di carattere sociale, ambientale e politico.

Abstract
During the Renaissance, medical discussions were particularly concerned with the topic of health. This depended on several factors, such as a new understanding of Galen, the new knowledge gathered from the field of anatomy, the spreading of new epidemic diseases and the intellectual atmosphere of humanism. In the early modern period, medical practitioners emphasized the role played by such elements as change, contingency, environment and individuality. As a result, they believed that health should be preserved by acting on those variables that the ancient and medieval physicians, from Hippocrates and Galen onwards, had characterized as the "six non-naturals". Given the holistic character of various philosophical views in the Renaissance, the early modern pursuit of a psycho-physical balance was always accompanied by a special attention devoted to the social, environmental and political conditions.

Un diffuso interesse per la salute nella prima età moderna

Quando ci si occupa della medicina da storici e filosofi, il pensiero corre immediatamente alla malattia, e poi forse all'anatomia del corpo e ai suoi principali processi fisiologici. Solo in terza battuta pensiamo alla salute e ai vari modi di conservarla o migliorarla. Questa tendenza rispecchia delle modalità che sono anche caratteristiche dell'esperienza comune. È infatti proprio quando la salute viene a mancare, anche nel caso di lievi disturbi, che diveniamo consapevoli della sua esistenza e prendiamo a riflettere sulla sua natura. Parimenti, ogni epoca e ogni cultura elaborano delle norme e degli ideali di vita tramite i quali cercano di dare espressione a un concetto così elusivo e spesso contraddittorio come quello di salute. Nel Rinascimento, un certo numero di fattori fecero sì che, al di là di ricorrenze di lunga durata, si discutesse di salute in modi nuovi e forse con un interesse maggiore di quanto non si fosse fatto nel passato. Va anzi detto che a volte, nella storia dell'umanità, vi sono delle epoche in cui la salute, come accade nella storia dell'individuo, da condizione tacita del benessere psico-fisico si trasforma in autentica ossessione. Tra i fattori che durante il XVI secolo esercitarono un profondo impatto su visioni tanto erudite quanto popolari della salute, mi limito qui a ricordare la riscoperta di Galeno, il notevole progresso delle discipline anatomiche, la diffusione di nuove grandi epidemie e l'influenza del movimento umanistico. In questo articolo passerò brevemente in rassegna questi fattori, per poi concentrarmi su come l'arte di conservare la salute venisse all'epoca strutturandosi in forme nuove.

Galeno, com'è noto, aveva esercitato nel corso del Medioevo una profonda influenza nel sistematizzare le principali categorie della scienza medica. La definizione di medicina contenuta nella sua *Ars medica* come "la scienza delle cose sane, morbose e che non sono né sane, né morbose (*scientia salubrium, et insalubrium, et neutrorum*)", aveva stabilito i parametri secondo cui sarebbe stato condotto il dibattito a proposito delle nozioni di "sano" (*salubre*), "malato" (*morbosum*) e la condizione intermedia tra i due contrari, condizione nota come "ciò che non né sano né malato" (*neutrum*)[1]. L'influenza di Galeno si fece ancora più forte tra il XV e il XVI secolo. Durante il Rinascimento, soprattutto dopo l'*editio princeps* dei suoi scritti (1525), un approccio più radicale e filologicamente più scaltrito all'opera di Galeno diede luogo a varie forme di naturalismo dall'inconfondibile fisionomia medica (in particolare grazie a trattati particolarmente influenti come *Quod animi mores corporis temperamenta sequantur e De placitis Hippocratis et Platonis*). Il successo del naturalismo medico rinascimentale è evidente nei casi di Juan Huarte de San Juan (c. 1530-1592) e Bernardino Telesio (1509-1588). Il primo, nell'*Examen*

de ingenios para la ciencias, pubblicato in due versioni nel 1575 e nel 1594, fornì una spiegazione della vita e della salute umane in termini squisitamente biologici e fisiologici; il secondo dedicò significativamente non poche pagine ad una nuova visione della salute nei suoi scritti medici e filosofici, primi fra tutti il *Quod animal universum ab unica animae substantia gubernatur* e il *De natura rerum* (pubblicato in versioni via via accresciute negli anni 1565, 1570 e 1586)[(2)].

Un altro aspetto caratteristico della medicina galenica che acquistò nuovo vigore durante il Rinascimento fu l'enfasi posta sulle nozioni di mutabilità e individualità, ritenute necessarie se si voleva definire la salute umana in termini più concreti. Nel corso del XVI secolo, professori universitari di medicina aperti a innovazioni esegetiche e anatomiche, come Giambattista da Monte (1498-1552), Matteo Corti (1475-1544) e Girolamo Cardano (1501-1576), dibatterono a lungo se la salute dovesse essere vista come una norma di perfezione ideale in base alla quale giudicare gli stati corporei e mentali di un individuo, o se piuttosto essa non andasse definita come un criterio flessibile e pragmatico, noto fin dal Medioevo come *neutrum* (la condizione intermedia tra malattia e salute) o *sanitatis latitudo* (il margine di intervento concesso all'intervento umano) dipendente da fattori quali l'età, l'ambiente, l'alimentazione e il sesso. Insistendo sulle basi empiriche e cliniche della medicina, Da Monte, professore di medicina pratica a Padova e Ferrara, poteva allora presentare l'arte di restituire la salute perduta e di mantenere quella già disponibile come una scienza di gradi piuttosto che di essenze.

Nonostante la sua influenza pervasiva nel Rinascimento, Galeno non era però la sola forza che in quegli anni induceva a ripensare tradizionali valori e prospettive nel campo della salute umana. Una serie di importanti scoperte anatomiche accelerò il passaggio da una considerazione umorale e temperamentale della salute – incentrata su mescolanze appropriate di qualità umorali e corrispondenze cosmologiche – ad una basata su strutture solide, ostruzioni e tensioni. In questo senso, la scoperta della circolazione del sangue ad opera di William Harvey (1578-1657) rappresentò indubbiamente il coronamento di una certo modo di condurre la ricerca anatomica durante il Rinascimento, ma anche il punto di partenza in direzione di un'anatomo-fisiologia tendenzialmente meccanicistica. La terapia e la *materia medica* avrebbero impiegato più di un secolo per riallinearsi alla nuova anatomia, ma la percezione di cosa fosse la salute cambiò in modo radicale.

Il quadro diventa ancor più complesso se a questi fattori aggiungiamo due ulteriori circostanze, di carattere materiale, la prima, e intellettuale la seconda. Mi riferisco qui alla diffusione di nuove pestilenze e all'apporto

di idee provenienti dal movimento umanistico. L'esplosione di epidemie di cui mai prima si era fatta esperienza (quali, ad esempio, la sifilide, il tifo, la malattia del sudore o *sudor anglicus*) spinse coloro che avevano la responsabilità di regolare e amministrare la salute pubblica a un atteggiamento più interventista, soprattutto al livello delle politiche sanitarie, e condusse alla nascita dell'ospedale in senso moderno. L'umanesimo rinascimentale, dal canto suo, esercitò una significativa influenza sull'evoluzione di pratiche e approcci medici, facendo emergere tutta una serie di questioni etiche sottese ai temi della salute e sollecitando la critica di forme di eccessiva medicalizzazione della società umana (in aree come il soccorso ai poveri, la riforma degli ospedali e il trattamento dei malati mentali). Petrarca aveva del resto già condannato la medicina scolastica come una pratica che non era davvero interessata alla salute, persa com'era in vani esercizi di rigore intellettualistico e incapace di effettivi risultati pratici[3]. Infine, tanto medici umanisti (come Niccolò Leoniceno) quanto umanisti interessati ai progressi della medicina (come Juan Vives) rafforzarono ulteriormente la visione della salute come una caratteristica dei corpi individuali, immersi nella vita di ampie compagini sociali e politiche, ed esposti a continui mutamenti storici[4].

L'arte di conservare la salute

In questa situazione di diffuso interesse per la salute, a livello tanto individuale che sociale, la parte della medicina nota come l'arte di conservare la salute – *ars tuendae sanitatis* – conobbe un rinnovato fervore di studi e iniziative. Da tempo immemorabile, quest'arte faceva leva su una serie di misure – pratiche e teoriche – riguardanti la prevenzione, la profilassi e l'igiene di individui e comunità. Sin dall'antichità, infatti, il discorso sulla salute non si era limitato ai modi in cui curare le malattie e ritrovare la salute perduta, ma aveva anche elaborato un *corpus* di precauzioni dirette a salvaguardare una condizione di benessere – fisico e mentale – che potesse essere stabile e duraturo. A cominciare da Ippocrate, la prevenzione aveva per questo goduto di un elevato status nella medicina occidentale. Va anche detto che le misure preventive non erano semplicemente il risultato di generalizzazioni empiriche e norme di buon senso. Esse facevano anche riferimento a delle prospettive più ampie riguardanti il rapporto tra vita e morte, la tensione tra giovinezza e vecchiaia (compreso il sogno di poter in qualche modo ringiovanire), la possibilità di prolungare l'esistenza (con tutte le ambiguità che ne conseguivano), i concetti di pienezza vitale e auto-realizzazione in

senso morale, la complessa relazione tra standard di vita e l'ordine sociale e politico.

Nel *De sanitate tuenda*, Galeno aveva chiaramente distinto tra due diversi modi di affrontare la questione della salute, a seconda se si voleva mirare alla sua conservazione o al suo recupero. Nel seguire la stessa divisione, Cardano distinse nella sua versione del *De sanitate tuenda* (1560) due parti principali in medicina: "una protegge la salute quando questa è presente, l'altra la restituisce quand'essa viene a mancare". La salute richiedeva d'essere protetta, insisteva Cardano, dal momento che nessun corpo in natura, per quanto robusto e integro, era in grado di durare a lungo senza gli aiuti materiali e le istruzioni che provenivano dalla medicina (*huius artis adminiculum; huius artis praecepta*). Convinto che fosse meglio per un dottore fare in modo che i suoi pazienti non si ammalassero per un lungo periodo di tempo piuttosto che dover curare persone ammalate, Cardano riteneva che la parte della medicina che aveva a che fare con prevenzione e profilassi fosse più importante di quella tendente a recuperare la salute perduta. E la ragione era presto detta: "coloro che cadono malati non sanno quando la loro malattia avrà termine, e, nel caso ritrovino la salute, non potranno ritornare al precedente livello di perfezione (*integritas*)"[(5)].

A questo proposito, vale la pena di insistere su alcune idee guida di lunga durata che contribuirono a definire l'arte di conservare la salute fino in piena età moderna. La tradizione medica, dall'antichità al Rinascimento, aveva una sua particolare visione dell'essere, una vera e propria metafisica di sfondo, in base alla quale l'azione dell'uomo si inscriveva in tre diversi ambiti d'azione: la perfezione immutabile della natura (κατὰ φύσιν o il "secondo natura" di ippocratica memoria), sistematizzata in forma di sette principi, com'è ad esempio evidente nel *Canone* di Avicenna: elementi, temperamenti, umori, organi, forze, azioni e spiriti; l'esistenza di fattori patogeni di vario tipo a cui attribuire l'irruzione della malattia e della morte nella vita umana (il livello dell'"innaturale", corrispondente al greco παρὰ φύσιν); e infine una particolarissima mediazione tra natura e cultura (nota fin da Ippocrate come "non-natura": οὐ κατὰ φύσιν μὲν, οὐ μὴν ἤδη παρὰ φύσιν), intesa a prevenire il contrasto tra natura e innaturalezza nelle sue forme più violente e brutali[(6)]. Ritorniamo qui al già mezionato concetto di *neutrum* – né sano, né malato – elaborato da Galeno e dai medici scolastici del Medioevo. Le modalità di mediazione tra natura e cultura, ovvero la sfera della non-natura, vennero lentamente organizzandosi in base a sei categorie principali, note come i "sei non-naturali": l'ambiente, tanto naturale che umano, e il volgere delle stagioni (rubricato sotto la voce "aria"); l'alimentazione e i grandi rituali del

cotto e del crudo (indicati sotto la voce "cibo e bevande"); i modi – naturali e sociali – di regolare il rapporto tra lavoro e tempo libero, e tutta una serie di attività volte a promuovere il sano esercizio del corpo e della mente, dalla danza allo sport (denotate dalla coppia "movimento e quiete"); l'attenzione al dormire, compresa l'arte di sognare e interpretare i sogni (identificate dalla coppia "sonno e veglia"); la necessità di cicliche evacuazioni e purificazioni, tanto fisiche che mentali (sotto la voce "svuotamenti e riempimenti"); e infine il controllo delle emozioni e i vari tentativi di stabilire un equilibrio durevole tra salute fisica e mentale (compendiati dall'espressione tecnica *accidentia animi*)[7].

I principali elementi della dottrina dei sei non-naturali, così sistematizzati in epoche successive, sono già contenuti in gran parte nei testi ippocratici, nei *Parva naturalia* di Aristotele e nel *De sanitate tuenda* di Galeno[8]. Vari sono i modi di riferirsi a questa parte della teoria medica: dieta, regime di salute, stile di vita. Gli storici, è vero, hanno indagato questa parte della medicina in misura minore rispetto ai progressi relativi all'anatomo-fisiologia e patologia. Eppure non si può negare che un ricchissimo patrimonio filosofico sia sotteso all'ambito dell'igiene, perché è proprio qui che il pensiero medico si fa espressamente cultura, società e politica. I non-naturali rappresentano il risultato di secolari tentativi da parte degli esseri umani di mediare tra ciò che non poteva essere cambiato in natura e ciò che dipendeva invece da consolidate abitudini e norme culturali. In questo senso, una determinata pratica sociale poteva avere un impatto sulla salute simile a quello di un processo naturale. Riecheggiando una massima avicenniana secondo cui la *consuetudo* era come *natura*, Cardano metteva in guardia dal rompere abitudini salutari di lunga durata (*Consuetudo tam in rebus naturalibus quam non naturalibus est veluti natura*)[9]. Attraverso il sistema dei "sei non-naturali", i medici avevano dunque sin dall'antichità individuato delle condizioni – naturali e culturali – che si riteneva influenzassero tutti gli aspetti della vita umana. Servendosi dei "non-naturali" come di un modello tassonomico estremamente flessibile, essi avevano elaborato un insieme di prescrizioni e accorgimenti diretti ogni volta a modificare i confini tra natura e arte. In età moderna, l'enfasi crescente posta sulle nozioni di mutamento, storicità, contingenza, individualità, ambiente e abitudine – un tipico aspetto della cultura umanistica e rinascimentale – rafforzò così l'idea che la salute dipendesse dalla corretta gestione dei sei non-naturali: dove vivere, cosa mangiare e bere, come regolare il ciclo del sonno e della veglia, quante ore dedicare all'esercizio fisico e quante ad attività di rilassamento, come purificare il corpo e la mente da residui tossici e come utilizzare al meglio il potenziale affettivo delle emozioni senza per questo

danneggiare la mente e il corpo. Proprio in virtù del loro duplice carattere – naturale e culturale insieme – i sei non-naturali indicavano le condizioni di possibilità profilattiche ed ecologiche che permettevano ad una mente incarnata (o, il che è lo stesso, un corpo animato) di vivere e operare in un ambiente complesso, naturale e umano ad un tempo. Gli esseri umani erano visti come enti biologici e sociali, capaci di assorbire energia dall'ambiente (mangiando, bevendo, pulsando e respirando), di elaborare quest'energia tramite esercizio fisico e mentale (compresi il dormire, sognare, immaginare e provare passioni) e di liberarla di nuovo nell'ambiente in forma di evacuazioni, escrezioni e artefatti culturali di ogni tipo. Dato il ruolo chiave giocato dai condizionamenti ambientali, i sei non-naturali erano alla base di una visione onnicomprensiva della salute, naturale e sociale, privata e pubblica.

Occorre anche ricordare come una certa considerazione olistica della salute umana fosse alquanto diffusa nella cultura rinascimentale, a vari livelli. La ragione principale era certamente l'attrazione esercitata all'epoca da progetti filosofici di ampio respiro incentrati su varie idee di animazione universale. La salute, a livello tanto individuale che pubblico, era in questo caso vista come un riflesso della costituzione armonica dell'universo, descritto come un grande organismo vivente, in cui ogni parte contribuiva all'auto-conservazione del tutto. Tutto ciò fece in modo che i progetti di salute acquisissero un carattere spiccatamente ecologico e sociale. Non era certo un caso che scenari utopistici – come ad esempio nell'*Utopia* di Thomas More (1516), la *Città felice* di Francesco Patrizi (1553), la *Città del sole* di Tommaso Campanella (1602; 1623) e la *New Atlantis* di Francis Bacon (1626) – facessero ampio uso di temi medici (in materia di alimentazione, eugenetica, costituzione del temperamento perfetto) e avessero di mira la salute del corpo politico prima ancora di quella individuale.

Possiamo dunque dire che l'arte di preservare la salute, basata su una continua triangolazione dei parametri attinenti alle sfere del naturale, innaturale e non-naturale, avesse sempre tenuto conto di tre variabili principali: 1. la natura dell'individuo, determinata da una proporzione specifica di qualità e umori (*temperamentum o complexio*), in particolare da una relazione peculiare tra calore innato (*calor innatus*) e umido radicale (*humidum radicale*); 2. l'impatto che le influenze esterne provenienti dall'ambiente, soprattutto aria e cibo, esercitavano sull'individuo; 3. l'influenza di condizionamenti sociali e culturali come abitudini, costumi, leggi, precetti morali, rituali sociali, pratiche religiose, mode e organizzazioni domestiche. Da un punto di vista più propriamente filosofico, l'equilibrio tra elementi naturali, innaturali e non-naturali veniva fatto dipendere da un particolare rapporto tra vita e

morte. Sin dall'antichità, infatti, gli esseri viventi erano stati descritti come animati da una fondamentale spinta all'auto-conservazione, atta a contrastare un'altrettanto fondamentale tendenza in natura al declino e alla dispersione. L'istinto di auto-conservazione si manifestava appunto attraverso una serie di atti vitali quali il mangiare, il bere, il respirare e il pulsare.

Da questo punto di vista, i modelli di profilassi e prevenzione elaborati in età pre-moderna e moderna possono essere in ultima analisi descritti come sistemi di organizzazione socio-bio-etica, diretti in primo luogo a governare e controllare le funzioni e i prodotti del sistema digerente. Secondo Cardano, ad esempio, la disciplina medica deputata alla conservazione della salute umana aveva il suo corrispondente fisico nelle funzioni di nutrizione e metabolismo, dal momento che, come scriveva il medico milanese, "i nostri corpi si trovano in una condizione di continuo mutamento"[10]. Per fare in modo che un corpo potesse ogni volta ricostituire la perdita di materia vitale a cui andava necessariamente incontro, la "natura sagace" lo aveva fornito di una "facoltà della conservazione", creando, appunto, la bocca dello stomaco. Questa procedeva in modo tale che, quando le parti del corpo, anche quelle più periferiche, percepissero la necessità del nutrimento tramite l'appetito della fame e lo comunicassero allo stomaco attraverso il sistema nervoso, il cibo ingerito veniva risucchiato, elaborato e quindi distribuito alle altre parti del corpo[11]. Nello scrivere il proprio trattato sull'arte di preservar la salute, Cardano seguiva quindi una tradizione ben accreditata in medicina. I fondamenti anatomici rimanevano quelli classici: la sostanza del corpo vivente era ritenuta essere calda e umida; di conseguenza, essa veniva continuamente consumata e richiedeva di essere costantemente riparata dall'apporto di cibi e bevande (*alimentum*); dormire era l'azione che maggiormente favoriva il processo della digestione (*concoctio*) ed era un modo di ripristinare le funzioni vitali ogni volta di nuovo attraverso quella particolare relazione di proporzionalità inversa che, secondo Cardano, legava le operazioni dell'attività conscia (*facultas animalis*) ai processi inconsci della vita vegetativa (*facultas vitalis et naturalis*); come dire che, quando la mente riposava, le funzioni corporee diventavano più attive, e viceversa, quando la mente era vigile al massimo grado, le operazioni vegetative diminuivano d'intensità[12]; una gran parte dell'economia vitale faceva leva sul modo in cui i rifiuti del sistema venivano amministrati dal corpo (*excrementorum (ut ita dicamus) oeconomia*), mentre le malattie erano spesso causate dall'accumulo di materie superflue (*multiplicatio superfluitatum*)[13]; il calore, infine, aveva un ruolo centrale nell'intero sistema della salute, soprattutto nei processi attraverso cui il calore interno (*proprius*) veniva scambiato con quello esterno (*ambiens*)

tramite l'opera dell'aria atmosferica, descritta da Cardano come il principale veicolo tra aria inspirata e espirata[14].

La digestione (*coctio*), intesa come un processo biologico di ampia portata che coinvolgeva varie parti del corpo in tempi diversi, era un aspetto centrale della medicina antica, medievale e moderna, tanto nel dominio dell'anatomo-fisiologia che in quello della patologia. Lo stesso poteva dirsi dell'igiene e prevenzione. A ben vedere, i sei non-naturali erano il modo attraverso cui la tradizione medica era riuscita a compendiare in un un numero limitato di categorie i vari modi di amministrare l'economia delle funzioni digerenti. L'ingestione di cibo e le evacuazioni lo erano in modo diretto e immediato, ma il resto dei sei non-naturali – aria, esercizio fisico, sonno e passioni – erano altrettanto legati alla digestione come il sistema deputato a produrre e conservare la vita. Il dormire, ad esempio, era inestricabilmente connesso alla digestione, dal momento che era proprio durante il sonno che avevano luogo le fasi più critiche della *concoctio* e che gli *spiritus naturales* erano più che mai impegnati a restaurare la vita perduta dell'organismo. Lo stesso valeva per ogni forma di moderata attività, sia fisica che mentale (come ad esempio passeggiare in un giardino, godendo di colori, profumi e armonie), poiché esse erano azioni che facilitavano la digestione, e quindi la corretta elaborazione di spiriti vitali e animali. Le passioni potevano esercitare influenze tanto positive che negative sulla digestione. Non a caso, le diagnosi di melanconia e ipocondria interessavano il sistema digerente più che quello nervoso. L'ambiente nel suo insieme, infine, non si riduceva alla proverbiale boccata d'aria fresca e agli usi refrigeranti o vivificanti della respirazione, ma era descritto nei termini di un sistema universale di vincoli e circostanze, dalle influenze celesti alla particolare qualità dell'aria di una regione, vincoli e circostanze che determinavano il processo del metabolismo in tutti i suoi passaggi.

Questo è particolarmente evidente nel caso dell'arte di conservare la salute elaborata da Marsilio Ficino (1433-1499), filosofo, medico e prete, nel suo *De vita libri tres* (1489). Richiamandosi a Galeno e Avicenna, Ficino insisteva sull'importanza della digestione per una vita sana (*digestio vitae radix*), non solo perché materie non digerite o mal digerite (*cruditas*) erano all'origine di molte malattie, ma anche perché la metabolizzazione del cibo non si fermava allo stomaco e agli intestini. Fin dall'antichità, la digestione era stata caratterizzata come un esteso processo vitale, consistente di molte fasi, chiamate "prima digestione" nello stomaco, "seconda digestione" nel fegato, "terza" nelle vene, "quarta" nelle varie parti del corpo[15]. La digestione più importante era forse quella attinente alla produzione di spiriti animali, l'organo

principale delle operazioni mentali. Significativamente, nella sua città ideale Patrizi (1529-1597) esortava i dottori ad avere particolare cura dello stomaco dei cittadini, essendo lo stomaco l'organo che era primariamente responsabile della produzione di spiriti sani[16]. Dal canto suo, Cardano metteva in guardia dal consumare cibo non cotto (*cruda evitare*) e prescriveva di cuocere ogni cosa si desiderasse mangiare (*cuncta homines cocta semper comedere deberent*), dal momento che il cibo crudo poteva facilmente trasformarsi in sostanze non assimilabili e contrarie all'organismo (*aliena qualitas*)[17]. Ficino arrivava a scomodare i Caldei e sottolineava quanto fosse importante per la salute assoggettarsi a cicliche e frequenti evacuazioni, in modo da "depurare gradualmente gli umori estranei" assorbiti dal corpo attraverso l'alimentazione[18].

Conclusione

In conclusione, sembra si possa confermare la tesi iniziale secondo cui durante il Rinascimento medici e filosofi si rivolsero con maggior interesse alla salute e ricercarono nuovi modi per conservarla e migliorarla. Si nota infatti in questo periodo un atteggiamento più interventista, più olistico e maggiormente attento agli aspetti relativi all'etica e all'etichetta. Innanzitutto, nel sottile equilibrio che fin da Ippocrate aveva caratterizzato il rapporto tra natura, non-natura e contro-natura, il pendolo cominciò a oscillare in direzione di ciò che della natura poteva essere modificato attraverso interventi umani, ciò che nel pensiero classico si attribuiva al dominio dell'*ars*. In secondo luogo, le grandi filosofie del Rinascimento, dall'aristotelismo averroista all'infinitismo bruniano, proponevano delle concezioni marcatamente olistiche dell'essere, ricche di riferimenti alla tradizione vitalista medica, soprattutto ippocratica (si pensi al principio vitale noto ai latini come *impetum faciens*, al calore universalmente senziente e alla grande interconnessione di tutte le cose in natura). Si trattava di visioni filosofiche che diffidavano di scissioni e divisioni, compresa quella tra salute fisica e mentale, individuale e sociale. Infine, occorre ricordare come per tutta una serie di circostanze storiche – dall'emergere delle corti come centri di produzione culturale al potente movimento di ridefinizione delle norme comportamentali successivo alla Riforma e Controriforma – l'attenzione al contegno fisico e morale (in ambiti diversi come quelli della moda e della profilassi) fosse divenuta una parte integrante della cultura rinascimentale[19].

BIBLIOGRAFIA

1. Galeno: *Opera omnia,* edited by C. G. Kühn, 20 vols. Cnobloch 1821-1833, Leipzig [repr. Olms, 1964-1965, Hildesheim], I, p. 307; Joutsivuo, T: *Scholastic Tradition and Humanist Innovation: The Concept of Neutrum in Renaissance Medicine.* The Finnish Academy of Science and Letters, 1999, Helsinki.

2. Giglioni, G: *Spirito e coscienza nella medicina di Bernardino Telesio.* In "'Virtù ascosta e negletta': La Calabria nella modernità", a cura di G. Ernst and R. M. Calcaterra, 2011: 154-168. Angeli: Milano.

3. Petrarca, F: *Invective contra medicum,* edited by P. G. Ricci, in F. Petrarca, Prose, a cura di G. Martellotti, P. G. Ricci, E. Carrara e E. Bianchi, 648-693. Ricciardi, 1955, Milano-Napoli, pp. 682-684.

4. Bylebyl, J J: *The School of Padua: Humanistic Medicine in the Sixteenth Century.* In "Health, Medicine and Mortality in the Sixteenth Century", edited by C. Webster, 1979: 335-370. Cambridge: Cambridge University Press, Cambridge.

5. Cardano, G: *Opera omnia*, 10 voll. Huguetan & Ravaud, 1663, Lyon, VI, pp. 10-11.

6. Galeno: *Opera omnia*, edited by C. G. Kühn, 20 vols. Cnobloch 1821-1833, Leipzig [repr. Olms, 1964-1965, Hildesheim], VI, p. 27-28 e 57.

7. Siraisi, N. G: *Medieval and Early Renaissance Medicine: An Introduction to Knowledge and Practice.* The University of Chicago Press, 1990, Chicago; Rather, L J: *The "Six Things Non-Natural": A Note on the Origins and Fate of a Doctrine and Phrase.* Clio Medica 1968; 3: 337-347; Cavallo, S, and Storey, T: *Healthy Living in Late Renaissance Italy.* Oxford University Press, 2013, Oxford.

8. Galeno: *Opera omnia*, edited by C. G. Kühn, 20 vols. Cnobloch 1821-1833, Leipzig [repr. Olms, 1964-1965, Hildesheim], I, pp. 5 e 11 (*De sanitate tuenda*); VIII, p. 462 (*De pulsibus ad Tirones*); IX, p. 105 (*De causis pulsuum*).

9. Cardano, G: *Opera omnia*, 10 voll. Huguetan & Ravaud, 1663, Lyon, VI, pp. 21a-22b.

10. Cardano, G: *Opera omnia*, 10 voll. Huguetan & Ravaud, 1663, Lyon, VI, p. 30b.

11. Cardano, G: *Opera omnia*, 10 voll. Huguetan & Ravaud, 1663, Lyon, VI, p. 20a.

12. Cardano, G: *Opera omnia*, 10 voll. Huguetan & Ravaud, 1663, Lyon, VI, p. 21a.

13. Cardano, G: *Opera omnia*, 10 voll. Huguetan & Ravaud, 1663, Lyon, VI, pp. 11 e 30a.

14. Cardano, G: *Opera omnia*, 10 voll. Huguetan & Ravaud, 1663, Lyon, VI, p. 31b.

15. Ficino, M: *Three Books on Life*, edited and translated by C. V. Kaske and J. R. Clark. Center for Medieval and Early Renaissance Studies, 1989, Binghamton, NY, pp. 172-174.

16. Patrizi, F: *La città felice*, a cura di S. Plastina, Marietti, 1996, Genova, p. 86.

17. Cardano, G: *Opera omnia*, 10 voll. Huguetan & Ravaud, 1663, Lyon, VI, p. 28b.

18. Ficino, M: *Three Books on Life*, edited and translated by C. V. Kaske and J. R. Clark. Center for Medieval and Early Renaissance Studies, 1989, Binghamton, NY, p. 218.

19. Cavallo, S, and Storey, T: *Healthy Living in Late Renaissance Italy*. Oxford University Press, 2013, Oxford.

CONVERSAZIONI AL CAPEZZALE: PROVE DI DIALOGO TRA MEDICINA E FILOSOFIA NELLA CULTURA UMANISTICA DEL CINQUECENTO

Simone Mammola

GiSi – Università degli Studi di Torino

Parole chiave: *Medicina rinascimentale*
Umanesimo
Filosofia
Dialogo interdisciplinare
Autonomia morale

Key words: *Renaissance medicine*
Humanism
Philosophy
Interdisciplinary dialogue
Moral autonomy

Riassunto

L'articolo si sofferma su due testi rinascimentali che, attraverso l'espediente narrativo di un dialogo fra amici al capezzale di un malato, affrontano il tema della natura e dei limiti del sapere medico: il *Dialogos de los medicos* di Pedro Meija e il *De medicina et medico* di Giulio Alessandrini. Questi scritti mettono in evidenza come le critiche sollevate da più parti contro la medicina nel corso del Cinquecento richiesero non solo un ripensamento del suo statuto disciplinare, ma anche uno sforzo di autorappresentazione da parte dei medici stessi in cui i contenuti e i metodi di questa disciplina fossero illustrati non con formule tecniche bensì in modo da interagire proficuamente con altri saperi sulla base di un linguaggio comune e perciò accessibile a un numero di persone più ampio della ristretta cerchia degli specialisti. In questo senso la categoria elastica di "conversazione" delinea la possibilità di un incontro fecondo tra competenze diverse all'interno di uno spazio pubblico insidiato, oggi come allora, da ciarlatani e truffatori che approfittano dell'impenetrabilità dei saperi e talvolta anche della freddezza

dei professionisti della salute per proporre soluzioni apparentemente più comode, ma spesso prive di fondamento scientifico e pericolose. È questa la sfida raccolta nel Rinascimento da molti medici umanisti e che si offre ancora una volta alla medicina e alla filosofia del nostro tempo perchè promuovano maggiori occasioni di mediazione interdisciplinare e, in questo modo, l'elaborazione di modelli di interpretazione della realtà in cui concetti originariamente formulati nell'uno o nell'altro settore possano reciprocamente interagire e approdare a usi condivisi, divulgabili e difendibili anche sul piano della pubblica opinione.

Abstract
This article focuses on two Renaissance texts that discuss the nature and limits of medical knowledge through the narrative device of a dialogue between friends at the bedside of a sick person: the *Dialogos de los medicos* of Pedro Mejia and the *De medicina et medico* of Giulio Alessandrini. These writings highlight how the criticism raised by many people against the medicine during the Sixteenth century requested not only a rethinking of its disciplinary statute, but also an effort of self-representation by the same physicians in which contents and methods of this discipline were shown not by technical formulas but so as to interact effectively with other forms of knowledge on the basis of a common language, accessible therefore to an audience larger than the narrow circle of specialists. In this sense, the elastic category of "conversation" outlines the possibility of a fruitful encounter between different skills within a public space undermined, then as now, by charlatans and cheater who take advantage of the impenetrability of knowledges and sometimes even of the coldness of health professionals to propose solutions seemingly more comfortable, but often without scientific foundation and dangerous. This is the challenge taken up by many Renaissance humanist physicians and that once again offers to medicine and philosophy of our time in order to promote more opportunities for the interdisciplinary mediation and, in this way, for the development of models of interpretation of reality in which concepts originally formulated in either sector can interact with each other and arrive at shared uses, disclosed and defensibles even on the level of public opinion.

La “conversazione”: un concetto elastico, ma fecondo

Fra le varie tipologie di interazione professionale, la conversazione tra medico e paziente al letto del malato è senza dubbio una di quelle potenzialmente più cariche di tensione drammatica, dal momento che spesso ad essere in gioco è la vita stessa di uno dei due interlocutori. Fenomeno anche per questo molto complesso, esso può prestarsi contemporaneamente a molteplici livelli di lettura, a seconda che ci si concentri, per fare solo qualche esempio, sugli aspetti puramente clinici del dialogo oppure sulle tecniche retoriche impiegate dal medico per comunicare le proprie conclusioni al paziente, o ancora sulle dinamiche psicologiche che entrano in gioco in questo genere di confronto. Anche se per ciascuno di questi temi la letteratura rinascimentale avrebbe molti spunti interessanti da offrire, ciò di cui vorrei occuparmi in questo intervento è tuttavia un altro genere di “conversazione”, che pur presupponendo la relazione privata e personale tra medico e paziente, e pur svolgendosi spesso anch’essa nei pressi di un capezzale, nondimeno la trascende per chiamare in causa la dimensione più propriamente “politica” della medicina.

Chiunque abbia affrontato il calvario della malattia di un congiunto sa bene quanto quell’esperienza tenda a saturare i discorsi intra ed extrafamiliari, e quanto siano ricorrenti, in quei discorsi, le valutazioni, più o meno serene, sull’operato dei medici, sia dal punto di vista etico che terapeutico. Reciprocamente, ogni medico è ben consapevole di essere continuamente esposto a giudizi che possono metterne in dubbio affidabilità e metodologie e che, per quanto avanzati da persone non necessariamente competenti in materia, hanno tuttavia il potere di gettare su di lui un’ombra sinistra, rispetto alla quale egli deve in qualche modo prendere le distanze, per salvare la propria onorabilità – certo –, ma anche e soprattutto per tutelare la medicina, e in fondo i pazienti stessi, da possibili abusi, perpetrati magari con un consenso estorto facendo leva sulla loro credulità o disperazione, come quando li si alletta con soluzioni non convenzionali di cui viene decantata la maggiore efficacia rispetto alle cure tradizionali. In una situazione già segnata dalla fragilità, infatti, un sospetto non fugato nei confronti del medico, l’incomprensione per i trattamenti cui si è sottoposti o anche solo l’impressione di non essere adeguatamente accompagnati nella fatica della degenza possono lasciare varchi aperti all’assalto di qualsiasi truffatore. Per quest’ordine di ragioni mi è sembrato utile riprendere l’intuizione di due autori cinquecenteschi che ricorsero proprio all’espediente narrativo, di per sè non nuovo, della conversazione fra amici al capezzale del malato per mettere a fuoco lo stato della medicina loro contemporanea. Questa scelta, infatti, non

solo risulta adeguata allo scopo di presentare una rassegna delle principali idee circolanti all'epoca sulla natura dell'arte medica, ma permette anche di delineare i contorni di uno spazio peculiare della discussione pubblica in cui l'intrecciarsi di linguaggi, competenze e ruoli diversi richiede opportune tecniche di mediazione per non trasformarsi in un futile gioco delle parti. Seguendo tale linea interpretativa, ho selezionato l'ampio materiale a disposizione in modo da presentare questi due testi come le parti di un dittico, in cui la seconda tavola costituisce una possibile risposta ai problemi sollevati dalla prima.

Il *Dialogo de los medicos* di Pedro Meija

Vorrei soffermarmi anzitutto sui *Dialogos* o *Coloquios* dello spagnolo Pedro Mejia (1497-1551), opera pubblicata in prima edizione nel 1547, poi in una versione ampliata nel 1551, e il cui titolo costituisce un evidente omaggio postumo alla lezione di Erasmo da Rotterdam, con cui l'autore, cronista di corte per conto di Carlo V, aveva intrattenuto un breve scambio epistolare[1,2,3,4,5]. Dei sei dialoghi qui raccolti, redatti in castigliano, quello che ci interessa più direttamente è il primo, nel quale (citiamo per comodità da una tempestiva ma fedele traduzione italiana condotta sul testo del '51) «si disputa, se nelle Republiche è giusto, che ci siano Medici» (*U, [Sommario]*). La scena è ambientata a Siviglia. Due conoscenti, don Gaspar e don Bernardo, si incontrano per strada mentre si stanno entrambi recando a far visita a don Nuño, un amico comune bloccato a letto da una malattia non meglio specificata. E a letto infatti lo trovano, giunti a casa sua, in compagnia del medico curante, che ci viene presentato con il nome di Maestro Velazquez. Alla domanda sulle sue condizioni di salute, don Nuño prima accenna all'estenuante disputa incorsa fra i dottori per accordarsi sulla terapia cui sottoporlo, quindi constata come il trattamento infine prescelto – un salasso ripetuto per ben tre volte – lungi dall'averlo guarito l'abbia lasciato invece del tutto spossato e con una sete inestinguibile. A Gaspar non serve altro per scagliare una prima invettiva contro i medici: «possa io morire disperato – esclama infatti –, se mai tal cosa fò; cioè, fidar la vita ne' Medici; perché mai non mi ho salassato, né manco ho adoperato i Medici, dopo che vado pe 'l mondo; e certo mi ritrovo più sano di voi, che fate tanto conto de' Medici» (*U, 96; M, 8r*). E quando don Bernardo, con parole per la verità un po' di maniera, prova a difendere l'onore dei dottori, egli dettaglia la sua posizione con un discorso molto articolato attraverso cui Meija dà voce a idee diffuse nella cultura del tempo, con sfumature

diverse di raffinatezza a seconda della lucidità di chi di volta in volta le formulava.

In sintesi, Gaspar conviene sul fatto che la medicina sia un'arte donata da Dio agli uomini per provvedere ai bisogni del loro corpo. Questo principio è attestato dalla Scrittura – per esempio nel libro del Siracide, ove si legge «onora il medico per le sue prestazioni, perché il Signore ha creato anche lui» (*38, 1ss*) – e dunque non si può dubitarne. Ma di quale medicina parla l'autore sacro? Per Gaspar questa medicina benedetta da Dio è una tecnica semplice, alla portata di tutti, consistente sostanzialmente in un'accurata dietetica attraverso cui ciascuno può stabilire da sé, a partire dalla propria esperienza personale, quali cibi sono per lui salutari e quali no. Questa «buona e vera medicina» (*U, 97; M, 9v*) è appunto ciò che ha consentito a Gaspar di essere arrivato a «quarantacinque anni senza i Medici» (*U, 96; M, 8v*), badando a sé «con la dieta, e buon reggimento, e ancora con alcune piante, e cose, che ho sperimentate» (*U, 97; M, 9v*). Di tutt'altro genere è invece la medicina praticata dai medici di professione, i quali – questa l'accusa – per fare «mercatantia» di un bene comune e trarne un profitto personale, hanno cominciato pian piano a sofisticare ciò che in origine, quando ci si curava reciprocamente «per sola carità», era un patrimonio diffuso e condiviso, «oscurando con opinioni, e cautele quella facultà, che più semplice e più chiara deverebbe essere» (*U, 98; M, 9v*). I medici avrebbero cioè escogitato tecniche e rimedi artificiali via via sempre più complicati da riprodurre per garantirsi il monopolio della cura, inventandosi persino un vero e proprio linguaggio esoterico, composto da «certi caratteri e segni, che non sono intesi da altri, se non da quelli con chi partecipano la loro Ziffra; tanto procurarono oscurare questa nobile scienza, che deverebbe esser la più publica e intesa da tutti» (*U, 101; M, 13r*). In questo modo, da Ippocrate in poi, da quando cioè i medici cominciarono a costituire un corpo professionale a se stante, si è venuto strutturando un presunto sapere, per lo più fondato su «fittioni» (*U, 100; M, 12r*), tuttavia così ben radicato socialmente e giuridicamente che i suoi sedicenti possessori si arrogano il diritto di sperimentare qualsiasi trattamento sui loro pazienti, «con sì poca consideratione, e grande audacia, che in cambio di dar la sanità a gli infermi, spesse volte hanno lor dato la morte», perdipiù «facendosi pagar a lor modo, per la vita, che lor levarono; e quel, che peggio è, che essi commettevano questi errori senza esser puniti, né castigati» (*U, 100; M, 12v*).

Temerarietà, avidità e impunità sono dunque i tratti distintivi di quella che nella raffigurazione di don Gaspar appare come una sorta di cabala che si tramanda regole misteriose e le protegge dietro una cortina linguistica

impenetrabile, quando tali regole, soprattutto se fossero davvero utili agli uomini, dovrebbero essere, come detto, di pubblico dominio. Prendersi cura della propria salute è infatti un compito destinato indistintamente a tutti gli uomini, e non è giusto che «se impadroniscano di esso due, o tre, come fanno i tiranni nelle terre, solo, perché essi siano savi» (*U, 109; M, 22r*), o più precisamente *«letrados»*, come dice il testo originale, con una più esplicita allusione al ceto dei medici universitari. Il tema linguistico, del resto, fa da sottofondo costante a tutta l'invettiva. Qualche pagina più avanti don Gaspar osserverà infatti che, se volessero togliere una volta per tutte ogni pretesto alla gente per pensar male di loro, ai medici basterebbe fornire «le ricette scritte in buon carattere volgare» (*U, 112; M 25v-26r*), in modo che chiunque possa verificare da sé la composizione dei farmaci e constatare se ai nomi oscuri e spesso altisonanti attribuiti ai diversi rimedi corrispondano effettive proprietà terapeutiche o non si tratti solo di un modo per occultare l'ignoranza dei dottori sotto un manto di erudizione. Con questi accenni ci siamo già spostati nella seconda parte del dialogo, in cui i medesimi temi vengono ripresi nella cornice di una disputa informale che don Nuño chiede si tenga davanti a lui, per distrarlo dalla noia della convalescenza: dopo la prima scaramuccia, don Bernardo e don Gaspar tornano così a incrociare le lame, mentre a Maestro Velazquez, nonostante l'evidente conflitto di interessi, sarà richiesto di determinare la giusta opinione al riguardo.

Coerentemente con le osservazioni che abbiamo estrapolato dal primo intervento di don Gaspar, il filo conduttore dell'intera discussione verte sulla legittimità della professione medica: il quesito intorno a cui si dibatte, in altre parole, è se la presenza di un apposito gruppo di uomini dediti espressamente alla cura dei loro simili sia un segno di maggiore civiltà o non piuttosto un ritrovato di cui si potrebbe fare tranquillamente a meno, anzi la cui eliminazione arrecherebbe in ultima analisi più giovamento che danno all'umanità. Posta in questi termini così netti, al nostro sguardo ormai abituato a una società fortemente medicalizzata, tale antinomia può apparire come una semplice provocazione fine a stessa. Nel corso del '500, tuttavia, l'idea di una società senza medici era probabilmente meno peregrina. Intanto, perché all'epoca le pratiche autocurative erano ancora molto sviluppate, e presentandosi la stessa medicina dotta sostanzialmente come una raffinata forma di dietetica, non era così assurdo ritenere che, con un po' di attenzione alle proprie abitudini, ciascuno potesse darsi delle regole di vita e dosare autonomamente l'assunzione di cibi ed erbe in modo tale da mantenersi sano o ritornare in forze in caso di malattia, così come si pensava facessero ancora «il più delle genti di montagna, e delle terre povere», che «campano più

tempo, vivendo più sani, che quelli, che habitano nelle città, dove abondano i Medici, e le medicine» (*U, 113; M, 27r*). In questo gli abitanti delle campagne si rivelavano i veri eredi degli antichi Romani. La principale fonte di ispirazione per questa demolizione radicale della professione medica era infatti la celebre trattazione di Plinio (*Hist. Nat., XXIX, 1-27*), rafforzata da testimonianze analoghe tratte per esempio da Erodoto (*Hist. I, 197*), secondo cui Roma avrebbe prosperato per ben seicento anni senza conoscere medici, i quali furono anzi espressamente banditi, su consiglio di Catone (vissuto – per inciso – fino a ottantacinque anni senza rivolgersi a un dottore), non appena cominciarono a infestarla, provenendo dalla Grecia appena conquistata[6]. Per tutto quel lunghissimo arco di tempo bisogna pensare che «usassero i Romani dieta, e medicina particolare, con che si medicassero. Ma non la tiranizzava nissuno, insegnando ogn'uno al vicino quel, ch'egli sapeva, e haveva esperimentato. L'amore e la carità medicava, non mica l'ambitione, e i veleni» (*U, 98-99; M, 10v-11r*).

Questa accusa di mistificazione e di "tirannide" poteva essere cavalcata strumentalmente contro la medicina ufficiale anche da certi medici eterodossi impegnati a ritagliarsi un proprio spazio nel mercato sanitario del tempo. In Italia, forse il più celebre e combattivo di costoro, il bolognese Leonardo Fioravanti[7,8], che pure non esitava a pubblicizzare le medicine di sua invenzione con nomi accattivanti e vagamente ermetici come *olio philosophorum, lattuario angelico* o *magna medicina*, ci ha lasciato un'interessante testimonianza delle potenzialità insite in questa concezione latamente "democratica" della medicina, in un modo che sottrae però ogni primato a qualunque ancestrale "età dell'oro". Con il suo stile visionario e colorito, egli osserva infatti che ai tempi antichi i medici potevano dirsi felici perché «facevano credere alle genti tutto quello che loro volevano», dato che, «come uno sapeva un poco parlare per bus e per bas, veniva adorato come un Profeta, e gli era creduto ciò che egli diceva»; ma dopo che la stampa aveva moltiplicato il numero dei libri a disposizione di tutti, «noi altri Medici non possiamo più cacciar carotte alle genti, come facevano quei primi nostri predecessori». Anzi, al giorno d'oggi «non è cosi trista casa che non habbi alcun libro che tratti della materia medicinale; e si truovano tanti Recettarii, e tanti secreti provati, e rimedii per ogni sorte di infermità, che io son di fermissima opinione, che la scientia della medicina a poco a poco andarà al bordello; e noi altri sfortunati medici allo spedale; perche un dì tutti saremo medici (...) attenendosi alla esperienza, che è la vera maestra di tutte le cose»[9,10].

Non troppo diversamente la pensava peraltro anche un gigante del secolo come Montaigne, quando ricordava, nel saggio *Della rassomiglianza dei figli ai*

padri, che suo padre era vissuto settantaquattro anni, suo nonno sessantanove, il suo bisavolo quasi ottanta «senza aver assaggiato alcuna sorta di medicina». Anche Montaigne, come don Gaspar, onora e rispetta, della medicina, «quel nome glorioso, il suo proposito, la sua promessa così utile al genere umano. Ma quello che esso designa fra noi non l'onoro né lo stimo». Anch'egli conosce inoltre molto bene i passi di Plinio e di Erodoto ripresi già da Mejia; di peculiare in lui c'è il riconoscimento che, oltre al nostro «popolino», vi sono al mondo «infiniti popoli» che non conoscono la nostra medicina, «fra i quali si vive e più sanamente e più lungamente di quanto si faccia qui»[(11)]: evidente il richiamo a quei «cannibali» oggetto di un altro celeberrimo saggio, che seguono le regole della natura e fra i quali, a detta dei testimoni, «è raro vedere un uomo malato» o anche «tremolante, cisposo, sdentato o curvo per la vecchiaia»[(12)]. L'idea che la natura offra spontaneamente i rimedi alle malattie è inoltre all'origine di un'altra tesi particolarmente diffusa nella letteratura cinquecentesca, secondo cui gli animali sarebbero in grado di curarsi da sé in virtù di un certo istinto che li spingerebbe a cercare le erbe curative adatte quando avvertono un determinato male[(13)]. Non si capisce allora perchè, unico fra gli animali, solo l'uomo, che peraltro si vanta della propria superiore intelligenza, scelga di affidarsi ad un ceto selezionato di persone anziché provvedere in prima persona alla propria salute (*cfr. U, 113; M, 26v-27r*).

A questo genere di obiezioni i medici generalmente si opponevano rivendicando la complessità di un'arte che già il loro capostipite Ippocrate aveva definito "lunga" e rimarcando perciò il vasto sapere necessario per poterla esercitare. Don Gaspar è però insensibile a questo tentativo di affabulazione. La dottrina dei medici – osserva – risulta così articolata semplicemente perchè gran parte di essa è dedicata alla ricerca delle cause remote delle malattie, operazione inutile non solo perchè «i segreti della natura sono incomprensibili», ma soprattutto perché «per l'uso del medicare (...) non stimo necessaria altra cosa, eccetto la vera cognitione delle cause chiare, e evidenti», ragion per cui «poco importa, che non si sappia il primo, e segreto origine del male», dal momento che ciò che conta è «sapere qual è quella cosa, che guarisce la malattia» (*U, 109; M, 22r*). Il giorno in cui i medici cesseranno di fare i filosofi e abbandoneranno le dispute sui primi principi della natura, per concentrarsi invece sui rimedi che l'esperienza mette a portata di mano, allora tutto l'armamentario dottrinale della medicina imploderà, lasciando spazio a quei semplici precetti che ciascuno può conoscere da sè e sui quali non può aprirsi nessun tipo di controversia. Infatti, «poiché non importa il sapere chi causò la infermità, ma il sapere con qual cosa si possa medicare, non voglio intendere, come si faccia la digestione; ma

voglio sapere, qual cibo sia più facile da digerire, e con qual cosa lo possiamo aiutare, senza venir in differenza sopra ciò» (*U, 110; M, 23r*). D'altronde, continua don Gaspar, non è che dapprima si sia costituita la scienza medica e poi da essa si siano dedotti geometricamente i rimedi: al contrario, così come il «buon lavoratore, e il buon marinaio con l'uso, e essercitio si fece maestro, e non mica con lo studio, né con l'imparare le proprietà degli elementi, né col sapere il corso de' Pianeti, e delle stelle, né meno con l'havere studiato i libri del cielo, e del mondo di Aristotile», analogamente, in campo medico, «l'uso, e le malatie ci faranno diligenti, e destri». Sicché non ha senso ricercare «la sperienza rationale, perché la sperimentale ci basta» (*U, 113; M 26v*).

Il vero motivo per cui gli uomini si gettano fra le braccia dei medici non è dunque basato su ragioni di ordine conoscitivo – per quanto il sapere medico, con il suo gergo esoterico, possa esercitare, come si è detto, una sorta di malìa su chi non lo possiede – bensì di ordine morale. Rielaborando ancora una volta il modello pliniano, don Gaspar suggerisce che la fortuna dei medici sarebbe dovuta, nell'antica Roma come nei tempi moderni, alla «intemperanza» delle persone, che per un verso non sono in grado di badare a se stesse, e per l'altro confidano volentieri nella possibilità di intervento dei medici perché in questo modo possono concedersi continuamente deviazioni rispetto a un regime regolare di vita, sapendo che qualcun altro troverà, al posto loro, un rimedio in grado di compensare i loro eccessi. Prendendo a prestito la categoria coniata in un celebre testo politico composto in quegli stessi anni, siamo qui di fronte a un caso particolare di "servitù volontaria". Mejia mette infatti in bocca al suo personaggio la traduzione letterale di un efficace passo di Plinio (*Hist. Nat*., XXIX, 19) quando gli fa dire che «per non saper quel, che ci conviene, camminiamo con i piedi altrui, mangiamo con l'appetito d'altri» e facciamo «che sia un altro l'arbitro della nostra salute, e della nostra vita» (*U, 112; 26r*). Allo stesso modo Montaigne avrebbe citato un detto dell'imperatore Tiberio, amato anche da Cartesio, secondo cui «chiunque avesse vissuto vent'anni doveva rendersi conto delle cose che gli erano nocive o salutari, e sapersi regolare senza medicina»[(14)]. *Te regere aude!* – si potrebbe quasi dire, parafrasando il motto oraziano ripreso da Kant per descrivere l'illuminismo. E se si considera che nella trattatistica politica tardomedievale e rinascimentale la figura del medico viene presentata spesso come modello di potere paternalistico per il sovrano[(15)], forse non è inverosimile ipotizzare che anche la rivendicazione di indipendenza in fatto di salute personale (per certi aspetti speculare al rifiuto di ogni mediazione salvifica umana anche in ambito spirituale) possa costituire una radice, finora non troppo messa a fuoco, dell'autonomia etica dei moderni[(16)].

Il *De Medicina et medico* di Giulio Alessandrini

La società ideale che don Gaspar vagheggia e di cui si sente in qualche modo già cittadino è dunque una società in cui non c'è più spazio per la medicina "come professione". Non è forse il caso di citare, come forse si sarebbe fatto trent'anni fa, la *Nemesi medica* di Ivan Illich[17] allo scopo di rimarcare la vitalità persistente di una simile posizione: questo ci dice solo che in ogni epoca storica si possono trovare buoni motivi per prendersela con la medicina. Vorrei piuttosto concentrarmi brevemente sul peculiare tentativo umanistico di trovare una soluzione a questa situazione conflittuale. A me pare che il cuore dell'accusa avanzata da don Gaspar possa essere riformulato come denuncia di una specializzazione medica che per un verso pretende di disporre dei malati trascurando il loro coinvolgimento personale nel processo della cura e che per l'altro si sottrae al confronto con gli altri saperi, rifugiandosi ostinatamente nel gergo chiuso dei propri confini disciplinari. Come in molti dialoghi di ispirazione umanistica anche qui l'intervento finale cerca di trovare un punto d'equilibrio fra le parti, tuttavia, pur smussando i toni della sua polemica, al termine della conversazione don Gaspar non recede dalla sua decisione di non lasciarsi «governar da' Medici; percioché con sola dieta, e buon reggimento guarirò di ogni malattia, e viverò sano, e guarirò» (*U, 122; M 36v*). Maestro Velasquez, in altre parole, non risulta abbastanza convincente: una risposta efficace alle critiche corrosive verso la medicina richiedeva evidentemente un impegno maggiore di quello profuso da questo immaginario medico sivigliano. Colmare una simile lacuna è sostanzialmente quanto si propone di fare Giulio Alessandrini nel secondo testo che prenderò brevemente in considerazione, il *De medicina et medico*, pubblicato dieci anni dopo i *Dialoghi* di Mejia[18]. Alessandrini, che a differenza dello spagnolo esercita l'arte in prima persona, dice infatti di essersi ispirato all'impianto platonico della *Repubblica* per tratteggiare i contorni di quel medico esemplare che, sviluppando pienamente tutte le potenzialità contenute nella sua disciplina, potesse finalmente porsi al riparo da ogni possibile accusa.

L'ambientazione è speculare a quella rappresentata da Mejia: anche qui ci imbattiamo in due gentiluomini che si incontrano in una strada di Roma mentre si recano in visita a un amico ammalato. Com'era costume in molta letteratura dialogica del tempo, Alessandrini assegna però un volto preciso ai suoi personaggi. Egli immagina che a incontrarsi siano infatti Guarino Favorino, coltissimo umanista, precettore dei figli di Lorenzo de' Medici, tra cui il futuro papa Leone X, e autore del primo grande dizionario greco realizzato in Occidente, e Matteo Corti, medico personale di papa Clemente VII, ma noto soprattutto per l'accessa discussione che ebbe a Bologna con il

giovane Vesalio, quando questi ne criticò apertamente le anatomie condotte durante le sue lezioni universitarie[19]. Non meno importante è poi l'ammalato oggetto della visita, il cardinale Girolamo Aleandro, figura d'alto corso nella Curia romana e legato papale alla Dieta che a Worms condannò Lutero, qui descritto alle prese con i postumi di un violento attacco di febbre. Trovano così rappresentanza in questo scritto sia l'*intellighentia* umanistica, cioè l'opinione pubblica che conta, sia l'alta committenza, sia il ceto medico professionale e di scuola. Con una sorprendente variazione sul tema, però, l'occasione per la discussione non nasce dalla prevedibile lamentela del malato per le cure ricevute dai medici, bensì dalle perplessità che il medico stesso nutre nei confronti della propria attività, con un rovesciamento di parti che mostra in modo efficace lo stato di precarietà teorica in cui versava la medicina alla metà del '500 e la crisi di identità e forse anche di coscienza che poteva cogliere alcuni suoi esponenti particolarmente sensibili a questo genere di problemi. Ai due ospiti, infatti, un Aleandro piuttosto pimpante racconta non senza compiacimento di come sia riuscito a fronteggiare, con l'aiuto del suo medico, una malattia che da tempo gli rendeva la vita faticosa («io ubbidendo (...), il medico invece ordinando (...) cacciammo quel nemico comune»). Di tale medico sappiamo solo il nome, Marco, la sua giovane età, l'origine padovana e l'essere figlio d'arte: a differenza degli altri, è probabile si tratti di un personaggio di fantasia. Non appena entra in scena, chiamato da Aleandro, Marco si schernisce però di queste lodi e manifesta invece tutti i suoi dubbi sulla carriera intrapresa. Le sue non sono solo ragioni di carattere personale, qui compendiate nel riconoscimento di aver percorso questa strada principalmente per non deludere il padre, anch'egli medico, ma soprattutto di natura etica e culturale. La pessima opinione che grava sui medici lo spinge infatti a interrogarsi sulla liceità in un certo senso morale della sua professione.

Sono sostanzialmente tre i generi di critica che qui vengono richiamati. Anzitutto c'è una maldicenza popolare, che lo stesso Marco però riconosce essere nell'ordine delle cose, e della quale perciò non merita curarsi troppo, per quanto possa risultare gravosa. A un livello superiore si pongono le osservazioni avanzate da quegli intellettuali che dispiegano la loro eloquenza per gettare cattiva luce sulla medicina (qui si fa espressamente il nome di Cornelio Agrippa di Nettesheim e del suo *De incertitudine et vanitate scientiarum*, ma l'elenco potrebbe essere lungo). Dato il prestigio delle personalità coinvolte, questo tipo di attacco solleva qualche problema in più, ma nulla che anche in questo caso non possa essere fronteggiato, dimostrando semplicemente la superficialità di tali giudizi. Si pone poi però un terzo livello

di accuse, assai più complesse da sbrogliare, in cui trovano spazio gli attacchi alla medicina quali emergono da autori cari agli umanisti, come il pluricitato Plinio o, peggio ancora, dagli stessi medici antichi, che in certi luoghi pronunciano affermazioni potenzialmente lesive della dignità che si vorrebbe invece attribuire alla loro professione: così fa ad esempio Galeno, quando paragona l'arte medica, in quanto arte riparatoria, alla tecnica di rammendare tessuti, collocandola pertanto a un livello decisamente basso nella gerarchia dei saperi[20]. È chiaro infatti che trovare denunce apparentemente senza appello della medicina nelle fonti classiche costituisce una pietra d'inciampo piuttosto ingombrante per chi sul ritorno a quelle fonti aveva costruito un intero programma di rinnovamento culturale e morale. Se infatti si accoglieva l'idea secondo cui l'ingresso della medicina greca a Roma aveva coinciso con l'inizio della sua lunga decadenza, come si poteva continuare a dirottare tutto il discredito accumulato dalla medicina nel corso degli ultimi secoli sulla sola versione medievale di essa, considerata un ricettacolo di errori prodotti dalle interpolazioni arabe e latine? E come si poteva proporre il recupero del "vero" Ippocrate e del "vero" Galeno, attraverso versioni più accurate dei loro testi condotte direttamente sull'originale greco, come condizione essenziale per superare tutti i limiti attribuiti alla medicina, se la stessa medicina di Ippocrate e Galeno appariva inficiata alla radice da limiti insuperabili? La prova che per Alessandrini tali quesiti implicitamente posti da Marco erano di importanza vitale sta nel fatto che il tentativo di elaborare una risposta alla loro altezza occupa i restanti quattro libri dell'opera, dove egli delinea il suo modello di medico ideale proprio attraverso una paziente argomentazione che riprende punto per punto tutte le obiezioni e le critiche puntuali contro la medicina circolanti all'epoca, dopo aver liquidato nel resto del primo libro, tramite Aleandro, le critiche più triviali.

Non mi addentrerò qui nell'esame dettagliato dei vari temi affrontati da Alessandrini nel corso dell'opera, perchè ai fini del nostro discorso non è tanto la trattazione specifica delle questioni a interessarci, bensì il fatto stesso che egli si cimenti in compito di questo tipo, perché così facendo mostra di conformarsi come meglio non potrebbe a quello che per lui era stato il medico per eccellenza, ossia Ippocrate – e questo non tanto per l'adesione a questa o quella norma della clinica ippocratica o ai principi della sua fisiologia, quanto per la preoccupazione di uscire dal linguaggio cifrato della scuola e di illustrare le caratteristiche peculiari del suo sapere attraverso un confronto su questioni filosofiche, scientifiche e culturali vive al suo tempo. Questo aveva appunto fatto Ippocrate in scritti come *L'antica medicina* o *Arie acque luoghi*, e questo fa ora Alessandrini, il cui ritratto del medico

esemplare è costruito perchè circoli non solo fra i medici, rimotivandoli, ma anche e soprattutto perché raggiunga personaggi come Aleandro e Guarino, persuadendoli delle buone ragioni della medicina. Da questo punto di vista, essere medici *letrados* non significa più – come nella requisitoria di don Gaspar – trincerarsi dietro un lessico esoterico da far valere come crisma di una superiorità intellettuale sugli uomini "sanza littere", bensì ricorrere proprio alle lettere, cioè allo strumento privilegiato della comunicazione umana (in questo caso, il latino umanistico), per intavolare un dialogo autentico con gli altri uomini, a cominciare dai più dotti. Il confronto con le critiche permette anzitutto di recuperare all'interno della stessa tradizione medica gli elementi per fronteggiare tali obiezioni, rielaborandoli allo scopo di integrare il proprio patrimonio disciplinare in un orizzonte culturale il più possibile condiviso. Ma attraverso questo processo, il medico può attingere a linguaggi specialistici che non gli competono direttamente, come quello filosofico, storico o letterario, per assimilare concetti che, nelle sue mani, possono conoscere a loro volta una significativa ristrutturazione ed arricchire gli stessi linguaggi da cui erano stati inizialmente tratti(21): in un recente saggio, ad esempio, Andrea Carlino ha mostrato efficacemente come una dinamica simile caratterizzi il progetto anatomico di Vesalio, che assunse la nozione di *fabrica* dal lessico ciceroniano, impregnato di finalismo stoico, per riutilizzarlo in modo euristico e aprire in tal modo un nuovo orizzonte di ricerca per la scienza medica e fisiologica(22).

Una conclusione, guardando al presente

Quando si parla di "umanesimo medico" non si deve dunque pensare solo a una pratica filologica legata alla traduzione e alla collazione di opere classiche. Esso in realtà si configura come il tentativo di elaborare un linguaggio comune attraverso cui stabilire processi di reciproca fecondazione tra saperi che restano distinti, ma che su questo terreno cercano di spiegarsi in modo da farsi vicendevolmente capire e magari anche ispirarsi. Mi pare che in questo modo un concetto elastico e molto umanistico come quello di "conversazione" o di "colloquio" possa assumere un senso rilevante anche per noi, nel momento in cui designa lo spazio di un incontro possibile, al di là dei tecnicismi, fra i diversi comparti disciplinari. Il dialogo tra medici e filosofi, in questo senso, è proficuo se, dal canto loro, i medici rifuggono dalla sola specializzazione sforzandosi di elaborare i contenuti anche filosofici della ricerca biomedica e della clinica; e se, per converso, i filosofi si misurano seriamente con tali proposte, accompagnando questo processo

di elaborazione, senza pretendere di imporre ai medici quello che devono pensare, ma saggiandone continuamente i risultati per misurare la loro consistenza concettuale. L'esperienza di medici umanisti come Alessandrini o Vesalio ci mostra insomma che l'eredità autentica dell'umanesimo non è tanto da cercare nella costituzione di discipline "umanistiche" astrattamente contrapposte a discipline "scientifiche": veramente "umanistico" è invece l'impegno a coltivare uno spazio di mediazione fra saperi, e fra saperi e pubblica opinione, attraverso lo sforzo di tradurre i linguaggi specifici in modo da renderli accessibili ai non specialisti (tenendo conto che in un mondo sempre più complesso, quanto più è difficile padroneggiare ampie porzioni di sapere, tanto più diventa importante aprirsi al contributo di tutti per affrontare problemi di portata ormai sistematicamente planetaria). Uno spazio, questo, che la filosofia a mio avviso sarebbe la candidata ideale per presidiare, con tutto il suo potenziale a un tempo critico e formativo, se non vuole anch'essa rinchiudersi in uno sterile settorialismo.

BIBLIOGRAFIA

1: Mejia P: *Dialogos o coloquios.* Christoval Alvarez, 1551, Sevilla (il *Dialogos de los medicos* si trova alle pp. 4r-39r). Le citazioni nell'articolo sono indicate con la sigla M seguita dal numero di pagina.

2. Mejia P: *Dialoghi (...) tradotti nuovamente di spagnuolo in volgare da Alfonso d'Ulloa.* Plinio Pietrasanta, Venezia, 1557 (il *Dialogo dei medici* è qui spostato in fondo al volume, alle pp. 93-125). Le citazioni nell'articolo sono indicate con la sigla U seguita dal numero di pagina.

3. Mejia P: *Dialogos o Coloquios.* Catedra, 2004, Madrid.

4. Castro Diaz A: *Los "Coloquios" de Pedro Mexia: un género, una obra y un humanista sevillano del siglo XVI.* Graf. del sur, 1977, Sevilla.

5. Conde Parrado P: *Las fuentes clasicas del Coloquio de los medicos de Pedro Mexia.* In "Actas del Congreso internacional sobre Humanismo y Renacimiento", vol. II, 1998: 287-296, Universidad de Leon, Leon.

6. Plinio: *Storia naturale.* Vol. 4. Einaudi, 1986, Torino, pp. 262-287.

7. Camporesi P: *Camminare il mondo: vita e avventure di Leonardo Fioravanti medico del Cinquecento*, Garzanti, 1997, Milano.

8. Eamon W: *La scienza e i segreti della natura: i libri di segreti nella cultura medievale e moderna.* ECIG, 1999, Genova.

9. Fioravanti L: *Dell'arte dell'aromatario, e sua autorità.* In "Dello specchio di scientia universale", 1564, Vincenzo Valgrisi, Venezia, pp. 37v-38r.

10. Minuzzi S: S*egreti medicinali: figure del mercato della cura.* In "Interpretare e curare. Medicina e salute nel Rinascimento", 2013: 145-168, Carocci, Roma.

11. Montaigne M: *Della rassomiglianza dei figli ai padri.* In "Saggi", 2012, Bompiani, Milano, pp. 1411-1418.

12. Montaigne M: *Dei cannibali.* In "Saggi", 2012, Bompiani, Milano, p. 375.

13. Eamon W: *"With the rules of life and an enema": Leonardo Fioravanti's medical primitivism*. In "Renaissance & Revolution. Humanists, Scholars, Craftsmen & Natural Philosophers in Early Modern Europe", 1993: 29-44, Cambridge University Press, Cambridge.

14. Montaigne M: *Dell'esperienza.* In "Saggi", 2012, Bompiani, Milano, p. 2013.

15. Archambault: *The analogy of the "body" in Renaissance Political Literature.* Bibliothèque d'Humanisme et Renaissance, 1967; 29: 21-53.

16. Prodromo R: *Medicina e libertà individuali.* Guida, 1997, Napoli.

17. Illich I: *Nemesi medica: l'espropriazione della salute.* Mondadori, 1977, Milano.

18. Alessandrini G: *De medicina et medico, dialogus.* Andrea Gesnerus, 1557, Zurigo.

19. Heleser B: *Andrea Vesalius' First Public Anatomy at Bologna, 1540: An Eyewitness Report.* In "Medicine and Western Civilization", 1995: 61-65, Rutgers University Press, New Brunswick.

20. Vegetti M: *Modelli di medicina in Galeno.* In "Tra Edipo ed Euclide", 1983: 113-137, Il Saggiatore, Milano.

21. Siraisi N: *Anatomizing the Past: Physicians and History in Renaissance Culture.* Renaissance Quarterly, 2000; 53: 1-30.

22. Carlino A: *Anatomia umanistica: Vesalio, gli Infiammati e le arti del discorso.* In "Interpretare e curare. Medicina e salute nel Rinascimento", 2013: 77-94, Carocci, Roma.

L'ÂGE DES VAPEURS (1756-1789). UNA NOSOLOGIA AMBIGUA: TRA MEDICINA, FILOSOFIA E LETTERATURA

Marco Menin

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione
Università degli Studi di Torino

Parole chiave: *Vapori*
Malattia
Nosologia
Sensibilità

Key words: *Vapors*
Illness
Nosology
Sensibility

Riassunto

Nel pensiero patologico del diciottesimo secolo, la questione dei vapori assunse un particolare interesse. Questa malattia non è riconducibile a una spiegazione fisiologica semplice, ma viene al contrario a configurarsi come una malattia eminentemente culturale. Per questo motivo, essa può essere compresa solo attraverso una nosologia consapevolmente "spuria", in grado di far convergere il pensiero medico, filosofico e letterario. Il presente articolo si propone di approfondire il complesso rapporto che venne a instaurarsi tra i vapori e il corpo sociale. La connotazione "sociale" dell'affezione vaporosa è infatti duplice: non solo si tratta di una malattia sociale perché le sue cause vanno ricercate nello stile di vita tipico della modernità, ma anche e soprattutto perché si tratta di una patologia che sembra esistere in quanto è narrata. È solo attraverso il racconto delle circostanze specifiche che il medico può comprendere la patologia e che il paziente, cosciente della sua stessa immagine, è in grado di guarire dalla malattia interpretandola.

Abstract
In the pathological thinking of the Eighteenth-Century, the issue of vapors assumes a particular interest. This illness cannot be reduced to a simple physiological explanation, but it manifests itself as a cultural disease. For this reason, it must be understood through an "apocryphal" nosology, which encompasses medical, philosophical and literary thinking. This article aims to investigate the complex relationship between illness of vapors and social body. The "social" connotation of this pathology is twofold: not only is it a social illness since its causes lie in the lifestyle of modernity, but also, more importantly, because it is a illness that seems to exist to be narrated. It is only through the account of the specific circumstances that the doctor can understand the disease, and the patient, conscious of his own image, can cure the same disease by interpreting it.

Breve storia dei vapori

Con l'espressione "*vapeurs*" o "*affection vaporeuse*" si indicò, nella seconda metà del Settecento francese, una patologia dall'eziologia incerta e controversa, la quale fu al centro non solo di un serrato dibattito fisiologico, ma penetrò a tal punto nell'immaginario collettivo, grazie agli sviluppi letterari e filosofici cui diede origine, da diventare l'emblema di un peculiare sentimento dell'esistenza. La stagione dei vapori fu tanto intensa quanto breve: essa si aprì infatti nel 1756, con la *Dissertation sur les vapeurs et les pertes de sang* di Pierre Hunauld, si protrasse grazie alla pubblicazione di una dozzina di trattati medici scritti per lo più da esponenti del vitalismo di Montpellier, per concludersi bruscamente con le *Recherches sur les vapeurs* di Joseph Bressy, date alle stampe nel 1789. In quello stesso anno, lo scoppio della Rivoluzione francese fece rapidamente scemare l'interesse scientifico per questa misteriosa malattia, destinata a venir ben presto espunta dalla riflessione medica, per diventare appannaggio esclusivo – ancora per buona parte dell'Ottocento – dei letterati o dei ciarlatani.

Per questo motivo, gli storici della medicina non hanno mai riservato un'attenzione specifica all'affezione vaporosa considerandola, nel migliore dei casi, come un capitolo curioso e stravagante della vicenda, certamente ben più degna d'attenzione, della nevrosi isterica[1,2,3,4].

La patologia dei vapori non fu, in sé, un'invenzione del Settecento, che seppe tuttavia rielaborarla e analizzarla con modalità completamente nuove e originali[5,6]. A partire dalla trattazione che ne venne data nell'antichità dalla scuola ippocratico-galenica, i vapori erano considerati una malattia esclusivamente femminile: essi erano legati alla conformazione organica del sesso debole e, in particolare, al "soffocamento della matrice", cioè a un'eccessiva produzione uterina di umore flemmatico il quale, accumulandosi nella testa, produceva dolori e doveva essere smaltito, generalmente attraverso il pianto. Proprio eccessi di lacrime, alternati a scoppi violenti di riso, convulsioni, soffocamenti e svenimenti erano – all'interno di un quadro sintomatologico in ogni caso eterogeneo – le manifestazioni più frequenti della patologia.

Questa spiegazione "classica" dell'affezione vaporosa fu parzialmente modificata alla fine del diciassettesimo secolo, alla luce dell'affermazione del paradigma dello iatromeccanicismo di ascendenza cartesiana. Pur non essendo mai posta al centro di un'indagine specifica, la patologia dei vapori viene in questo periodo riletta attraverso una nuova chiave eziologica: la sua origine non è più ricercata nell'utero, bensì nel sangue e nei nervi e, conseguentemente, negli spiriti animali e nel loro movimento. In tale

prospettiva, il quadro clinico della malattia, in sé già piuttosto sfumato, diventa apertamente confuso. L'insorgere dei vapori viene imputato, di volta in volta, allo squilibrio umorale, alla pletora sanguigna o alla fragilità nervosa.

Fu paradossalmente proprio la vaghezza della nozione, che emerge anche da una lettura dei dizionari e dei lessici medici dell'epoca che riportano una voce consacrata alle *vapeurs*, a sancirne la sopravvivenza e la fortuna. L'espressione "vapori" venne infatti utilizzata – in assenza del concetto di malattia mentale – per indicare tutte quelle manifestazioni fisiologiche che non si riuscivano a spiegare in maniera convincente, ma che sembravano riconducibili a uno squilibrio spirituale passeggero, distinto dalla follia.

Una buona sintesi della complessità che la questione acquistò nel corso del diciottesimo secolo – e che consente inoltre di mettere in evidenza l'ambiguità costitutiva che connotò il rapporto tra vapori e arte medica – si ritrova nell'omonima voce dell'*Encyclopédie*[7], che si fa carico di esporre le teorie maggiormente condivise sull'argomento. Dopo aver definito le «Vapeurs, *en Médecine*» come «una malattia chiamata anche *male ipocondriaco* o *male della milza*», la quale «è comune ai due sessi» (*Enc*, vol. xvi, p. 836), l'autore della voce enciclopedica – l'eclettico Jaucourt – si premura di mettere in guardia il lettore dalle spiegazioni convenzionali fornite alla malattia:

> L'idea dell'uomo comune o volgare sul fumo che sale dal basso ventre al cervello, pare verosimile di primo acchito, ma è falsa e contraddetta dalla teoria e dall'anatomia. Questo preteso fumo non è altro che l'irritazione delle fibre nervose delle viscere situate nel basso ventre, quali il fegato, la milza, lo stomaco e la matrice che incide simpateticamente con il cervello tramite il collegamento dell'ottava copia di nervi con il nervo intercostale (ivi, pp. 836-837).

La trattazione continua – e si tratta certamente della parte più interessante – osservando che l'affezione colpisce in particolare alcune categorie di persone più fragili fisicamente. Tra costoro vanno annoverati, accanto naturalmente alle donne, gli uomini oziosi, vale a dire gli ecclesiastici e gli intellettuali dediti alle attività letterarie. La patologia dei vapori è ricondotta così non più semplicemente alla sensibilità fisica, come pretendevano sia la spiegazione umorale sia quella cartesiana, ma anche – e prevalentemente – alla sensibilità morale: «Molte persone pensano che questa malattia attacchi lo spirito piuttosto che il corpo, e che il male agisca sull'immaginazione» (ivi, p. 837). Essa non è pertanto riducibile alla mera spiegazione fisiologica, ma viene a configurarsi al contrario come una malattia eminentemente culturale, imputabile all'evoluzione (spesso interpretata come una degenerazione) dell'umanità. Per questo motivo le *vapeurs* vengono considerate una malattia

tipica della modernità, «più comune oggi di quanto non lo fu mai»; la loro propagazione, tanto virulenta quanto rapida, fa sì che esse si possano considerare – agli occhi di Jaucourt – «l'obbrobrio della medicina» (*ibidem*) contemporanea.

Una simile urgenza di comprendere l'affezione vaporosa, che andava di pari passo con la volontà d'individuarne una cura, non può essere spiegata facendo esclusivamente ricorso al suo (pur innegabile) interesse sul piano patologico o nosologico, ma implica l'analisi di quel profondo mutamento sociale della percezione della malattia e del rapporto tra medico e paziente che caratterizzò il pensiero francese approssimativamente tra il 1750 e il 1780. La trattazione dei vapori si può pertanto considerare un esempio paradigmatico di una "nuova" concezione sociale e "sensibile" della patologia, la quale può essere compresa solo attraverso una nosologia consapevolmente spuria, capace di riunire, in una sinergia fruttuosa tipica dei Lumi, riflessione letteraria, medica e filosofica.

Hunauld: dai vapori isterici ai vapori *à la mode*

La peculiarità che l'analisi dei vapori assunse all'interno della riflessione medica settecentesca emerge con particolare nettezza nello scritto che aprì l'*âge des vapeurs*, ovvero la *Dissertation sur les vapeurs et les pertes de sang* di Pierre Hunauld[8]. Nato il 2 marzo del 1664, discendente di una famiglia di medici, Hunauld intraprese a sua volta la professione degli avi con un buon successo: *docteur régent* della Facoltà di medicina d'Angers nel 1694, fu eletto all'Académie royale des belles lettres della stessa città nel 1700, prima di diventare *médecin ordinaire* del re. Pubblicò diversi trattati su argomenti eterogenei, che spaziavano dalle qualità curative della salvia e di altre piante aromatiche[9] allo studio del polso e della dissenteria[10], sino a giungere alle relazioni tra le febbri maligne e i cambi di stagione[11]. Alla morte, nel 1728, lasciò numerosi manoscritti inediti tra cui la *Dissertation sur les vapeurs* che, pubblicata postuma ventotto anni dopo, gli avrebbe conferito una discreta fama, confermata dalla seconda edizione del testo nel 1771.

A discapito del titolo, l'opera di Hunauld non presenta i tratti convenzionali di una dissertazione medica, ma si caratterizza per una forma letteraria briosa, finalizzata alla messa in scena della conversazione tra un medico e «una dama assai vaporosa [une dame très vaporeuse]»[12]. La *Dissertation* si snoda in sei *entretiens*, nel corso dei quali la giovane nobildonna, significativamente chiamata Sophie, si interroga sull'affezione dei vapori grazie alla guida e alla sapienza del medico Asclépiade, che assume, oltre alla funzione terapeutica

tipica del suo ruolo, anche quella di "pedagogo" e consigliere spirituale della fanciulla.

Il sofisticato impianto letterario è al servizio di un'argomentazione piuttosto lineare, che coincide con la suddivisione in dialoghi. Il primo incontro tra il medico e la sua paziente si configura come una presentazione generale delle *vapeurs*, considerate una patologia comune a uomini e donne; il secondo *entretien* prova a offrire una tassonomia dei vapori, servendosi, come elementi classificatori, essenzialmente del sesso e del ruolo della digestione; il terzo dialogo enumera le cause e i sintomi della patologia e ricostruisce le spiegazioni dei vapori rintracciabili nella cultura contemporanea. Mentre le prime tre *séances* sono dedicate a presentare la questione in una prospettiva patologica ed eziologica, le ultime tre adottano un punto di vista terapeutico, consentendo il passaggio dalla conoscenza della malattia alla sua cura. La quarta parte dell'opera indica infatti i possibili rimedi ai vapori; la quinta s'interroga sull'ereditarietà e sulla trasmissione dell'affezione vaporosa, mentre l'ultima propone una serie di palliativi, legati all'igiene e al regime di vita, in grado di alleviare le sofferenze causate dalla patologia.

Più ancora che nella sua forma, l'originalità dell'opera di Hunauld risiede nel suo modo di concepire la malattia e il rapporto tra il medico e il paziente, come emerge nella breve ma densa *Préface* che precede i dialoghi tra Asclépiade e Sophie. Hunauld rimprovera a coloro che si sono occupati prima di lui dell'affezione vaporosa di essersi trincerati dietro un deleterio spirito di sistema, nel tentativo di delineare una spiegazione esaustiva e coerente delle *vapeurs*, in grado di far colpo sulla comunità medica.

I vapori, al contrario, possono essere realmente compresi solo facendo riferimento all'osservazione diretta della malattia e, di conseguenza, alle singole esperienze dei pazienti. Per questa ragione l'opera non è indirizzata a coloro che devono curare i vapori, ma a coloro che ne soffrono: «È soprattutto per le persone soggette ai vapori che scrivo questa dissertazione. Io nutro per loro una grande considerazione, e questo mi spinge a rendermi il più chiaro possibile nei loro confronti, e quindi ad adottare lo stile con cui ho scritto questo testo» (*ibidem*).

L'obiettivo principale di Hunauld è pertanto quello fornire uno strumento d'autonomia al malato, che dev'essere in grado di comprendere la malattia per trasformare in una libera scelta quella che diversamente sarebbe un'incomprensibile (e pertanto inefficace) prescrizione medica:

> Ho cercato d'istruire le stesse donne, per insegnare loro a studiarsi, a conoscersi, e anche a essere in grado di governarsi attraverso i loro stessi consigli, come avrebbero cioè potuto fare senza l'intervento dei medici.

> Bisogna crederle capaci di tutto ciò; e poiché è soprattutto il miglior regime di vita che diventa il rimedio più eccellente contro i vapori, bisogna credere che, essendo profondamente convinte delle verità che io illustro, costoro saranno più capaci di osservarlo rispetto a come farebbero se riponessero esclusivamente la loro fiducia nella capacità di un medico (ivi, p. 85).

Per questo motivo Sophie dovrà ripercorrere, sotto la guida del suo mentore, l'intera «storia dei vapori», dopo essere stata messa in guardia che si tratta di una «materia […] *filosofica*» che richiede, per essere trattata, «attenzione e ragionamento» (ivi, pp. 102 e 99).

La distinzione fondamentale che viene introdotta nel corso della discussione è quella tra «vapori semplici» e «vapori composti» (ivi, p. 104). I primi, a loro volta, possono manifestarsi sotto forma di vapori isterici, che colpiscono esclusivamente le donne, oppure di «vapeurs à la mode», definite anche «vapeurs d'usage» (ivi, pp. 119 e 106). In esse, per riprendere una felice espressione dell'autore, «hanno altrettanto influsso i misteri del cuore rispetto alla disposizione degli umori». In altre parole, sono i sentimenti e i pregiudizi sociali ad ammorbare l'anima prima che il corpo[13]; quest'ultimo, tuttavia, patisce inevitabilmente a sua volta per le sofferenze spirituali, facendo insorgere sintomi organici. Proprio in virtù della complessa analisi psicosomatica che implica, questa nuova tipologia di vapori diventa l'oggetto di studio privilegiato di Hunauld: «I vapori isterici furono sempre comuni, ma gli altri, diventati ormai alla moda a causa della loro frequenza, oggi più grande di ieri, erano un tempo tanto rari quanto oggi sono diffusi»[11].

Se i vapori isterici sono una patologia "tradizionale", comprensibili all'interno della dimensione fisiologica, i vapori *à la mode* sottendono al contrario uno studio della sensibilità morale e della società che sembra effettivamente sfociare nella filosofia. Asclépiade sottolinea a più riprese come i vapori rivestano un ruolo fondamentale nell'instaurarsi delle relazioni interpersonali e mette in luce come in particolare modo le donne facciano «grande uso dell'arte di vaporizzare a proposito [art de vaporiser à propos]» (ivi, p. 106).

Una simile ridefinizione dell'affezione vaporosa mostra l'insufficienza di una spiegazione della malattia di tipo esclusivamente materialista e meccanicista. Hunauld, da un lato, si muove ancora all'interno di un quadro teorico di stampo iatrochimico[14]: i vapori sono per lui una forma eccessiva di traspirazione, legata a un vizio della digestione, che deve essere analizzata in termini di acidità e fermentazione[15]; dall'altro lato, tuttavia, egli è perfettamente consapevole di come una reale comprensione dei "vapori alla moda" (che, ai suoi occhi, rimangono una patologia a tutti

gli effetti) implichi una profonda conoscenza della dimensione morale e spirituale.

Lo studio dei vapori rivela così l'impossibilità di racchiudere l'analisi delle manifestazioni corporee all'interno di una logica lineare di causa ed effetto. Esso non mette semplicemente in discussione una serie di distinzioni canoniche generalmente utilizzate per comprendere le "malattie nervose" (come le opposizioni tra uomo-donna, ipocondria-isteria e piano somatico-piano psicologico), ma sembra in qualche modo ridefinire il concetto stesso di malattia, che resta inevitabilmente sospeso tra l'indagine patologica e la rivendicazione di un'individualità. Questa oscillazione è stata sottolineata con forza da Sabine Arnaud, che propone di rileggere l'affezione vaporosa alla luce della categoria interpretativa dell'"estetica del patologico": «I vapori, nel discorso stesso del medico, diventano una forma di sensibilità e non una malattia, un'estetica piuttosto che una patologia. I segni del corpo non sono più visti come sintomi di una malattia, ma come l'accesso privilegiato a sentimenti eccezionali»[(16)].

La connotazione sociale dell'affezione vaporosa è, in tale prospettiva, duplice: non solo si tratta di una malattia sociale in quanto le sue cause sono da ricercarsi nelle abitudini di vita tipiche della modernità, ma anche (e forse soprattutto) poiché si tratta di una malattia che – come sottolinea Sophie – esiste in quanto viene narrata e raccontata, dando vita a una storia potenzialmente infinita:

> Capisco perfettamente, signore, che né voi né io potremo mai esaurire la loro storia. Non appena avrete raccontato qualcosa di straordinario, qualcuno si ricorderà di altri episodi ancor più prodigiosi. È come per le storie sui fantasmi[(11)].

Il dialogo e la mediazione, così centrali nella costruzione letteraria della *Dissertation* di Hunauld, diventano altrettanto fondamentali per delineare la nosologia spuria di una patologia *sui generis*, nella quale dev'essere il malato, cosciente della sua condizione, a trasformare la malattia stessa interpretandola.

Lo studio dei vapori, da occupazione tecnica e specifica, diviene pertanto un'indagine antropologica e filosofica sulla natura umana in generale e sui misteriosi rapporti tra anima e corpo che si esplicano in quella sensibilità che accomuna – nella salute come nella malattia – ogni uomo. La conclusione più significativa dell'opera di Hunauld sembra così affidata, in definitiva, all'osservazione di Sophie secondo cui «tutto il genere umano è vaporoso; se non lo è in un modo, lo è in un altro» (*ibidem*).

La sensibilità vaporosa: tra patologia e (im)moralità

La *Dissertation sur les vapeurs* di Hunauld fissò i termini entro cui la questione dei vapori sarebbe stata trattata nei cinque lustri successivi. Benché le teorie del medico d'Angers siano state talvolta criticate duramente, così come fu messa in discussione la sua scelta di avvalersi di una forma letteraria particolarmente ricercata, coloro che si occuparono dopo di lui dell'affezione vaporosa finirono con il concentrarsi, più o meno esplicitamente, sulla nuova categoria (al tempo stesso nosologica ed epistemica) delle *vapeurs à la mode* da lui individuata. Per questa ragione, tutti i successivi trattati sull'argomento appaiono accomunati a quello di Hunauld dalla persistente oscillazione tra una spiegazione organica e una spiegazione psico-fisiologica dei vapori, non necessariamente in conflitto tra di loro.

Venne così a instaurarsi, sia sul piano gnoseologico sia su quello terapeutico, una forte analogia tra una normalità fisiologica – indicata il più delle volte con l'espressione "economia animale"[17] – e un ordine valoriale. La sfida lanciata dalla patologia dei vapori, in altri termini, consiste nel riuscire a coniugare una conoscenza precisa della fisiologia con una scienza del comportamento, in modo tale da poter scoprire, sul piano della sperimentazione clinica, principi validi anche su quello della giurisdizione morale.

Proprio la volontà di far convergere la riflessione medica con quella etica anima il *Traité des affections vaporeuses du sexe*[18], dato alle stampe da Joseph Raulin due anni dopo la pubblicazione della fortunata *Dissertation* di Hunauld. Specialista in ginecologia e ostetricia, Raulin fu una personalità di rilievo nell'ambiente medico dell'epoca: egli fu non solo *médecin ordinaire* di Luigi XV, ma anche censore reale e ispettore delle acque minerali.

Rispetto a Hunauld, Raulin esaspera il carattere urbano dei vapori, la cui propagazione è legata apertamente allo stile di vita urbano e al lusso in cui vivono le classi più agiate: «È da più di un secolo che i vapori sono endemici alle grandi città; la maggior parte delle donne che godono delle comodità della vita sono vaporose: si può dire che acquistano a suon di languori i godimenti delle ricchezze» (ivi, p. viii). È facile cogliere, in questa teoria, l'eco della polemica di Rousseau contro il presunto progresso morale introdotto dal perfezionarsi delle scienze e delle arti[19].

Nella prima parte dell'opera, dopo aver ricostruito i caratteri generali dei vapori, imputabili principalmente all'irritabilità dei muscoli del basso ventre, Raulin si concentra sulle «cause remote» (p. 37) dell'affezione vaporosa, vale a dire quelle cause legate a un regime di vita inadeguato. Da qui la grande attenzione concessa ai sei elementi "non naturali" che riguardano l'igiene: l'aria, gli alimenti liquidi e solidi, il movimento e il riposo, il sonno e la

veglia, le escrezioni e le secrezioni e le passioni dell'anima. I vapori, lungi dal dipendere "ontologicamente" dalla conformazione organica, sono imputabili essenzialmente all'abuso di cibo (come il cioccolato), bevande (tè e caffè) e di tutti quei prodotti (come il tabacco) legati a una vita eccessivamente sedentaria. Questi eccessi, a causa della «necessità stabilita dalla legge del concorso» (ivi, p. 106) tra spirito e corpo, finiscono con il rendere più acute le passioni le quali, a loro volta, agiscono sull'irritabilità muscolare e sulla sensibilità nervosa, favorendo l'insorgere di malattie sia acute, sia croniche.

La prima, e più ovvia, conseguenza di una simile spiegazione delle *vapeurs* riguarda la loro cura, oggetto di studio della seconda parte del trattato. Essendo la patologia riconducibile più al regime e all'igiene che alla fisiologia, il processo di guarigione coincide con l'abbandono degli eccessi viziosi a favore di uno stile di vita virtuoso e moderato.

La seconda conseguenza che Raulin trae dalla sua spiegazione dei vapori, è l'estensione della malattia – già riscontrata nella voce enciclopedica – dalle donne agli uomini:

> Vediamo ogni giorno, uomini vaporosi con una sensazione di pesantezza simile a quella che le donne si sentono nel basso addome, e che scambiano per i movimenti della matrice trasformata in un animale. Ci sono uomini che sono esposti a tutti gli altri sintomi di vapori, e che noi tutti scambieremmo per donne, durante questi attacchi, se non fossimo sicuri del loro sesso (ivi, pp. 10-11).

Proprio la questione del genere, che rimane sullo sfondo della discussione di Raulin, viene posta al centro di un trattato scritto da Pierre Pomme nel 1760 e intitolato esplicitamente *Traité des affections vaporeuses des deux sexes*[20].

Discendente di una famiglia di medici di Arles, proprio come Hunauld, Pomme si trasferì a soli sedici anni a Montpellier (nel 1744) per studiare medicina. Fu considerato uno dei massimi esperti di malattie nervose del suo tempo, grazie al T*raité des affections vaporeuses des deux sexes* e al successivo *Nouveau recueil des pièces publiées pour l'instruction du procès que le traitement des vapeurs*. Il primo scritto fu ristampato per ben sei volte in pochi anni (tra il 1760 e il 1799) e fu al centro di un vivace dibattito, suscitando sia critiche feroci sia apprezzamenti entusiastici, tra i quali spiccano quelli espressi da Voltaire[21,22].

Come si può evincere già dal titolo della sua opera, la più importante tesi di Pomme consiste nella convinzione che i vapori accomunino donne e uomini. Una differenza di genere (da non confondersi con una distinzione) è tuttavia mantenuta: nel caso delle donne è più giusto parlare di vapori isterici, caratterizzati dalla frequenza di crisi d'intensità minore, mentre nel caso degli

uomini di vapori ipocondriaci, più radi ma più violenti. La classificazione triadica dei vapori proposta da Pomme si completa attraverso la delineazione della tipologia dei «vapori complicati»[20], ovvero tutti quei casi (che possono riguardare sia i maschi sia le femmine) in cui i vapori si presentano in concomitanza con altre patologie.

Al di là della dettagliata tassonomia dei sintomi in essa ricostruita e dell'altrettanto variegata descrizione dei possibili rimedi (particolarmente celebri divennero le abluzioni con il brodo di pollo), l'opera di Pomme segna un ulteriore scarto per quel che concerne il rapporto medico-paziente. Se già in Hunauld e Raulin il malato doveva essere in qualche modo medico di se stesso, ma solo grazie alla guida di un *savant*, è adesso il medico stesso a diventare malato. Nella sezione dedicata ai vapori ipocondriaci, Pomme descrive infatti dettagliatamente un eccesso di tosse convulsiva di cui fu vittima e che viene imputato all'irritazione del diaframma dovuta agli spasmi vaporosi:

> Nel mese di ottobre del 1758, dopo aver patito del più grave affaticamento, io stesso sono stato colpito da una tosse convulsiva che mi ha impedito per parecchi giorni di svolgere la mia attività. Due salassi che mi vennero fatti e tutte le tisane pettorali che ho bevuto di continuo non hanno sortito alcun effetto per tre settimane. Ho pensato di essere senza speranza e pronto ormai a sputare i miei polmoni, poiché la mia tosse era sempre secca e senza espettorazione (ivi, p. 230).

In questo caso più che mai il medico può rendersi conto dello stretto legame che le *vapeurs* instaurano tra la sensibilità fisica e quella morale: «Pensieri oscuri hanno poi preso possesso della mia mente, l'insonnia ha portato il disgusto, ho visibilmente perso peso, ero un ipocondriaco senza saperlo, e presto diventai insopportabile ai miei stessi occhi» (*ibidem*). Solo un radicale cambiamento di regime, a base d'acqua, accompagnato da un altrettanto radicale mutamento dello stile di vita sedentario, segnato dapprima dal trasferimento in campagna e in seguito da un viaggio nelle principali città della provincia, consentono a Pomme di guarire.

Mentre Pomme è ancora sostanzialmente convinto di una possibile "riduzione" dello psichico al somatico (egli agisce sulle cause prossime o seconde per modificare le cause prime) nel corso degli anni '70 la questione dei vapori fu analizzata dando via via più credito all'ipotesi di una – almeno relativa – autonomia della vita affettiva e spirituale. Dal campo della medicina pratica, lo studio dell'*affection vaporeuse* divenne appannaggio pressoché esclusivo del *médecin-philosophe*, interessato a comprendere il rapporto che lega i vapori alla dimensione passionale e, in particolar modo, alle emozioni.

In questa prospettiva, l'analisi dei tradizionali rimedi fisici o medicinali, che aveva trovato ancora ampio spazio negli scritti di Raulin e di Pomme, viene accantonata a favore di una terapeutica morale, che mira a individuare la cura all'affezione vaporosa nelle passioni stesse.

Il desiderio di spiegare i vapori esclusivamente come una malattia dell'anima o una malattia morale caratterizzò l'ultima fase dell'*âge des vapeurs*, che trovò la sua espressione principale negli scritti di Edme-Pierre Chauvot de Beauchêne e di Joseph Bressy.

Nel *De l'influence des affections de l'âme dans les maladies nerveuses des femmes*[23], del 1781, Beauchêne inserisce l'analisi dei vapori, come aveva già fatto Raulin prima di lui, in una più ampia critica del processo di civilizzazione che richiama apertamente la lezione di Rousseau e di Tissot[24,25]:

> L'eccessiva sensibilità dell'anima e la debolezza degli organi hanno reso la maggior parte delle donne che vivono nelle grandi città soggette ai vapori. Le donne che vivono in campagna [...] ne sono raramente colpite. L'attività della loro vita, nel momento stesso in cui conferisce maggiore forza al loro temperamento e sviluppa tutte le loro facoltà organiche, distrae la loro immaginazione da tutte le condizioni che potrebbero colpirle troppo vivamente. Se interrogherete una donna di campagna, la troverete priva d'idee astratte; tutto quello che conosce sono le sue convinzioni e i suoi doveri morali[23].

La spiegazione di Beauchêne estremizza tuttavia una serie di elementi che lo inducono a delineare una nosologia esclusivamente morale della malattia. In primo luogo, egli considera la sensibilità come una sorta di qualità occulta inorganica, un «fluido elettrico» (ivi, p. 17) o «fluido nervoso» (ivi, pp. 58, 59 e 176) non misurabile, ma legato a una sorta di "simpatia" tra gli organi.

Questa fisiologia inintelligibile della patologia nervosa, in secondo luogo, induce Beauchêne ad abbandonare il metodo empirico e descrittivo a favore di un metodo prescrittivo. Egli sottolinea infatti la responsabilità morale e la colpa delle donne che cadono malate, ree di aver perseguito passioni eccessive che hanno finito con l'alterare la loro sensibilità: «Perfezionando la finezza dei loro sensi, le donne accrescono le cagioni dei vapori». All'origine della malattia sono pertanto, in definitiva, «i difetti della morale che s'insegna loro, fonte di tutte le lotte interne dei sensi e della ragione, che stressano e tendono i loro organi sino a provocare in loro un disturbo generale» (ivi, p. 232).

La soluzione prospettata da Beauchêne è duplice. Da un lato, sarà opportuno per il medico farsi filosofo, per poter conoscere appieno i segreti che regolano

il rapporto tra spirito e corpo: «Aveva ragione quel filosofo che pretendeva che esistesse una medicina dello spirito, una *medicina mentis*, che dovremmo studiare, e che spesso ci rivela i veri principi delle malattie, le cui cause materiali sono particolarmente difficili da scoprire, in quanto riguardano più da vicino le affezioni dell'anima» (ivi, p. 24).

Dall'altro lato, tuttavia, egli dovrà farsi legislatore e propugnare una vera e propria riforma della società, che favorisca la virtù (e dunque la salute) femminile. Celebre è la polemica contro le rappresentazioni teatrali – che ricalca apertamente la tesi della *Lettre à d'Alembert sur les spectacles* di Rousseau – e contro la letteratura sentimentale, passatempi oziosi che devono venire estirpati dai mariti per consentire l'effettiva guarigione delle loro consorti:

> Potrei dire agli uomini: [...] salvaguardate i costumi e la felicità delle vostre donne, occupandole in un modo piacevole e utile, non concedendo loro il tempo di formulare desideri; distruggete gli spettacoli, o per lo meno proibite i drammi e le tragedie moderne, bruciate tutti quei romanzetti la cui affettazione dello stile, l'inverosimiglianza di fondo e l'esagerazione dei sentimenti sono i difetti minori[23].

Le *Recherches sur les vapeurs*[26] di Joseph Bressy, che chiusero nel 1789 la stagione dei vapori – per motivazioni contingenti più che per aver apportato un contributo determinante sulla questione – insistono a loro volta sul dimorfismo sessuale che si evidenzia nell'affezione vaporosa. Se per Beauchêne, tuttavia, i vapori sono essenzialmente una patologia femminile che nasce dal contrasto tra la natura e la cultura, Bressy pone al centro della sua indagine (e si tratta di un *unicum*) i vapori maschili[27,28]. Egli non condanna però moralmente il malato, nei confronti del quale mostra al contrario attenzione e rispetto, accompagnati da un autentico slancio simpatetico:

> Le tristi vittime della malattia chiamata vapori sono generalmente considerati dall'opinione pubblica individui pusillanimi la cui immaginazione si diverte a creare fantasmi e la cui mania è credersi malati. Costretti da questo despota del cuore umano a nascondere il loro dolore, per non incorrere in un ridicolo ancora più insopportabile, costoro gemono in segreto[26].

Bressy intraprende così un'importante battaglia per l'effettivo riconoscimento sociale della malattia nervosa, che verrà portata a compimento appieno solo grazie ai più tardi lavori di Pinel ed Esquirol: «Il XVIII secolo, in cui l'evidenza illumina con la sua luce tutti i fenomeni, non trascorrerà senza dissipare i pregiudizi ignominiosi che sono troppo spesso l'unica e crudele consolazione offerta all'ipocondriaco» (ivi, p. 2).

Conclusione

La ricostruzione del dibattito sui vapori che animò la cultura francese di fine Settecento consente, in definitiva, di mettere in luce l'originalità e l'interesse di un momento della storia della medicina ancora poco conosciuto e spesso sottovalutato. Essa fa emergere una concezione nuova e consapevolmente spuria della malattia, che viene presa in considerazione non più solamente in una prospettiva patologica, ma in una prospettiva filosofica ed esistenziale, secondo cui la malattia stessa può essere considerata come un momento e un'espressione della personalità individuale, le cui cause devono essere ricercate in un variegato coacervo d'istanze antropologiche e sociali. Solo la comprensione di questa complessa dialettica, resa possibile dalla narrazione della malattia e dalla conseguente negoziazione che essa instaura tra medico e paziente, può in qualche modo aiutare a penetrare più a fondo il mistero della patologia dei vapori che, come avrà modo di proclamare l'ipocondriaco Baudelaire nell'esordio di *Mon cœur mis a nu*, coincide con il mistero stesso della singolarità dell'esistenza umana: «Vaporizzazione e centralizzazione dell'Io. Sta tutto qui»[29].

BIBLIOGRAFIA

1. Trillat E: *Histoire de l'hystérie.* Seghers, 1986, Paris.
2. Rousseau G: *A Strange Pathology: Hysteria in the Early Modern World, 1500-1800.* Berkeley: University of California Press, 1993.
3. Williams EA: *Hysteria and the Court Physician in Enlightenment France.* Eighteenth-Century Studies 2002; 35, 2: 247-255.
4. Arnaud S: *L'invention de l'hystérie au temps des Lumières (1670-1820).* Editions de l'EHESS, 2014, Paris.
5. Livi J: *Vapeurs de femmes : essai historique sur quelques fantasmes médicaux et philosophiques.* Navarin, 1984, Dijon.
6. Appelt B: *Les vapeurs: Eine literarische Nosologie zwischen Klassik und Romantik.* Lang, 2000, Frankfurt.
7. Diderot D, d'Alembert J-B Le Rond: *Encyclopédie ou dictionnaire raisonné des sciences, des arts et des métiers par une société de gens de lettres.* Briasson, David, Le Breton, Durand-Faulche, 17 voll., 1751-1765, Paris-Neuchâtel.
8. Hunauld P: *Dissertation sur les vapeurs et les pertes de sang.* Jean-Noël Leloup, 1756, Paris.
9. Hunauld P: *Discours physique, sur les propriétés de la sauge, & sur le reste des Plantes aromatiques.* Laurent d'Houry, 1689, Paris.
10. Hunauld P: *Dissertation sur la dysenterie et ses remèdes les plus spécifiques.* Veuve de Denis-Antoine Pierre, 1750, Paris.
11. Hunauld P: *Traité du pouls suivi de la dissertation sur les fièvres malignes qui règnent dans les saisons de l'été et de l'automne.* Veuve de Denis-Antoine Pierre, 1747, Paris.
12. Hunauld P: *Dissertation sur les vapeurs et les pertes de sang*, in *La philosophie des vapeurs*, a cura di S Arnaud. Mercure de France, 2009, Paris.
13. Mauzi R: *Les Maladies de l'âme au XVIIIe siècle.* Revue des Sciences humaines 1960; 100: 459-493.
14. Hoffmann P: *La femme dans la pensée des Lumières.* Slatkine, 1995, Genève.
15. Brockliss LWB, Jones C: *The Medical World of Early Modern France.* Clarendon Press, 1997, Oxford.
16. Arnaud S: *L'art de vaporiser à propos. Pourparlers entre un médecin et une marquise vaporeuse.* Dix-Huitième Siècle 2007; 39: 505-519.
17. Wolfe CT, Terada M: *The Animal Economy as Object and Program in Montpellier Vitalism.* Science in Context 2008; 21, 4: 537-579.
18. Raulin J: *Traité des affections vaporeuses du sexe, avec l'exposition de leurs symptômes, de leurs différentes causes, et la méthode de les guérir.* Herissant, 1758, Paris.
19. Menin M: *Jean-Jacques Rousseau vitaliste: La moralisation de l'hygiène médicale entre régime diététique et éthique alimentaire.* Nuncius; 27: 81-109.
20. Pomme P: *Traité des affections vaporeuses des deux sexes ou maladies nerveuses vulgairement appelées maux de nerfs.* Duplain, 1763, Lyon.

21. Arnaud S: *Citation and distortion: Pierre Pomme, Voltaire and the crafting of a medical reputation.* Gesnerus. Swiss Journal of the History of Medicine and Sciences 2009; 66, 2: 218-236.

22. Wenger A: *Le procès Pierre Pomme. Légitimité professionnelle et violence polémique dans une querelle médicale du XVIIIe siècle.* In "Le mot qui tue. Les violences intellectuelles de l'antiquité à nos jours", 2009: 191-206, Champ Vallon, Paris.

23. Beauchêne, PC de: *De l'influence des affections de l'âme dans les maladies nerveuses des femmes, avec le traitement qui convient à ces maladies.* Méquignon, 1783, Amsterdam-Paris.

24. Vila AC: *Beyond Sympathy: Vapors, Melancholia, and the Pathologies of Sensibility in Tissot and Rousseau.* Yale French Studies 1997; 92: 88-101.

25. Vila AC: *Enlightenment and Pathology: Sensibility in the Literature and Medicine of Eighteenth-Century France.* Johns Hopkins University Press, 1998, Baltimore.

26. Bressy J: *Recherches sur les vapeurs.* Planche, 1789, London-Paris.

27. Micale MS: *Approaching Hysteria: Disease and Its Interpretations.* Princeton University Press, 1995, Princeton.

28. Micale MS: *Hysterical Men: The Hidden History of Male Nervous Illness.* Harvard University Press, 2009, Cambridge (MA).

30. Baudelaire C: *Mon cœur mis à nu,* in *Œuvres complètes.* Gallimard, 2 voll., 1975-1976, Paris, vol. I.

DE REGIMINE CORPORIS QUOD PHILOSOPHORUM EST. CONVERGENZE E DIVERGENZE TRA FILOSOFIA E MEDICINA NEL SETTECENTO TEDESCO

Paola Rumore

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione
Università degli Studi di Torino

Parole chiave: *Metodo filosofico*
Filosofia meccanica
Christian Wolff
Illuminismo tedesco

Key words: *Philosophical method*
Mechanical philosophy
Christian Wolff
German Enlightenment

Riassunto

L'articolo affronta il rapporto della medicina con la filosofia nella Germania illuminista, con particolare riferimento all'età wolffiana. In particolare l'articolo si concentra sui momenti di convergenza e divergenza tra le due discipline, relativamente alle loro diverse concezioni del metodo scientifico, per un verso, e della natura umana in generale, per l'altro.

Abstract

The paper focuses on the relationship between philosophy and medicine in the German Enlightenment, with special regard to the so-called *aetas wolffiana*. Aim of the paper is showing that the items of their convergence and divergence concern both the methodological issue of each discipline, and the more purely philosophical conception of human nature.

Filosofia e medicina: occasioni di un conflitto

Sul governo del corpo, in quanto è di competenza dei filosofi richiama il titolo di una minuta che Immanuel Kant aveva composto in occasione della prolusione che avrebbe tenuto all'Università Albertina di Königsberg alla fine del suo primo mandato rettorale il 10 ottobre 1786[1]. Egli sarebbe tornato più volte sul titolo del proprio discorso, modificandolo dapprima in *De cura et disciplina corporis, quae philosophorum est*, e successivamente nella forma in cui grazie a Johannes Reicke (che lo pubblicò postumo nel 1881), esso venne accolto nell'edizione integrale delle opere: *De medicina corporis, quae philosophorum est.* La formulazione originaria del titolo presenta tuttavia alcuni pregi rispetto a quella finale, giacché rende manifesti aspetti centrali del contesto entro cui Kant maturò queste sue riflessioni. Il riferimento al *regimen corporis* rimanda infatti ai due discorsi rettorali che il medico Hieronymus David Gaubius, allievo di Hermann Boerhaave, aveva pronunciato alcuni decenni prima (nel 1747 e nel 1763) all'Università olandese di Leiden: *De regimine mentis quod medicorum est – Sul governo dell'anima, in quanto è di competenza dei medici.*

Entrambi i rettori – ognuno dal proprio punto di vista – affrontavano nelle loro prolusioni un aspetto di un problema più generale, relativo all'organizzazione disciplinare all'interno delle Università, che a partire da Kant sarebbe diventato celebre come il *conflitto delle facoltà*. Nel caso dei rapporti tra la Facoltà Medica e quella Filosofica, tuttavia, più che di un vero e proprio conflitto in sede istituzionale, si trattava di una stretta parentela disciplinare, la quale – nella fattispecie in Germania – aveva visto le due scienze talvolta legarsi in alleanze di principio o di comodo, talaltra contrapporsi in maniera radicale. Questa affinità disciplinare affondava le proprie radici, secondo Kant, nella natura peculiare della scienza medica rispetto a quella delle altre due facoltà superiori, il diritto e la teologia. Per un verso, infatti, la medicina – come del resto la filosofia – rispondeva a un bisogno originario della natura umana: il «bene del corpo» rivendicava secondo l'istinto naturale un posto prioritario rispetto al bene eterno e a quello civile, cui erano deputate le altre due Facoltà superiori. Con una vena di disincanto, Kant riconosceva che persino l'ecclesiastico «per quanto esalti la beatitudine del mondo a venire [...] desidera sempre ardentemente essere conservato dal medico ancora per qualche tempo in questa valle di lacrime». Per altro verso, medicina e filosofia erano accomunate per origine, nella misura in cui entrambe traevano le proprie regole non da un'autorità specifica – sia essa la *Scrittura* o il *codice del diritto* locale – ma dalla natura stessa dell'uomo e delle cose del mondo[2].

Le ragioni dell'alternarsi perdurante di momenti di convergenza e di divergenza tra la filosofia e la medicina non era un tema nuovo nella cultura tedesca moderna: sin dai primi decenni del Settecento era stato oggetto di riflessione da parte di uno dei padri fondatori dell'illuminismo tedesco, Christian Wolff, a cui persino lo sguardo critico di Kant aveva riconosciuto il merito di aver introdotto nella filosofia tedesca quello spirito di fondatezza che, nel bene e nel male, l'avrebbe contraddistinta nei secoli a venire. Redigendo la prefazione allo scritto di un giovane medico di Lipsia, Johann Friedrich Schreiber, significativamente intitolato *Elementa medicinae physico-mathematica*, Wolff salutava con ammirazione il tentativo ben riuscito da parte dei medici di formazione iatromeccanica di applicare i principi della sua filosofia alla scienza medica; infatti, l'esigenza di premettere la filosofia alla formulazione dei sistemi delle Facoltà superiori, lungi dal manifestare lo scaltro tentativo dei filosofi di immischiarsi in questioni che non li riguardavano, recava con sé il vantaggio di fondare la medicina su principi chiari e certi[(3)]. Secondo Wolff, la filosofia aveva precisamente il compito di prescrivere il metodo attraverso cui le conoscenze delle diverse discipline dovevano venir organizzate in un sistema. Il metodo in questione consisteva in poche prescrizioni relative alla fondazione e all'organizzazione delle conoscenze: in ciò la filosofia si armonizzava con la matematica, dalla quale traeva l'attenzione per l'aspetto quantitativo dei fenomeni e per la struttura deduttiva degli argomenti. Nel *Discursus praeliminaris* posto in apertura al *corpus* dei suoi scritti latini – che avrebbe costituito il modello pressoché indiscusso dell'organizzazione enciclopedica del sapere fino alla fine del secolo fuori e dentro la Germania (basti pensare alla profonda influenza esercitata sul progetto dell'*Encyclopédie*)[(4)] – Wolff riassumeva in poche regole il corretto procedere della scienza, che deve essere *accurata* nelle definizioni, *circospetta* nel giudizio, *rigorosa* e *ordinata* nella dimostrazione[(5)]. Così concepita, la medicina realizzava il proprio duplice compito di *conoscenza* e *cura*. Essa era *conoscenza* del corpo umano, sulla base dei principi della fisiologia, e del corpo malato, sulla base dei principi della patologia. Ed era *cura* nella misura in cui, facendo propri i principi del metodo filosofico-matematico, si elevava da una forma di conoscenza meramente empirica (storica), basata sulla raccolta di dati d'esperienza, a un sapere razionale (scientifico) in cui quei medesimi dati venivano spiegati in base a una connessione necessaria di ragioni fondanti. La terapia era possibile nella misura in cui si riusciva a stabilire un nesso valido tra la condizione patologica e le ragioni che l'avevano determinata. Anche nella medicina veniva così a realizzarsi il *connubium rationis et experientiae* che, secondo Wolff, stava a fondamento della scienza propriamente detta e

che avrebbe costituito un termine di confronto perdurante per la riflessione tedesca successiva.

Queste considerazioni, che in quanto tali sembrerebbero rivestire un interesse esclusivamente filosofico incapace di far presa sulle riflessioni dei medici, acquisirono di fatto grande popolarità non appena vennero assunte come cornice teorica entro cui affermare la preminenza di una determinata concezione della medicina sulle altre. E questo fu proprio ciò che accadde in occasione del violento scontro, nei primissimi anni del Settecento, tra le due fazioni mediche – quella di orientamento meccanicistico e quella di ispirazione animistica – che avrebbero segnato la storia della medicina tedesca almeno fino alla fine del secolo.

Un conflitto tra medici

Teatro dello scontro fu uno dei massimi centri di diffusione delle idee illuministiche in Germania, l'Università Fridericiana di Halle. Fondata nel 1694 dal futuro Federico I di Prussia, la Fridericiana avrebbe accolto nei decenni a venire i protagonisti del primo illuminismo tedesco, da Christian Thomasius a August Hermann Francke, da Johann Franz Budde allo stesso Christian Wolff. Qui si concentrarono almeno fino alla fine degli anni '40 i grandi conflitti tra scienza, filosofia e teologia che avrebbero profondamente segnato la storia della cultura tedesca moderna; una circostanza efficacemente sintetizzata nella formula *Halam tendis, aut pietista aut atheista mox reversurus* – chi va a Halle ne torna ateo o pietista – di cui si conserva ancor oggi memoria. La peculiarità della Fridericiana di incarnare in un solo corpo anime inconciliabili – di cui la celebre controversia tra Wolff e i teologi pietisti rappresenta solo l'espressione più clamorosa[6,7,8,9] – si rifletteva anche in ambito medico, giacché sin dai tempi della fondazione vi si erano chiamati ad insegnare due colleghi e presto rivali, in cui la critica ha visto con buone ragioni i «due fari» della medicina hallense[10]. Friedrich Hoffmann e Georg Ernst Stahl ricoprivano alla Federiciana rispettivamente l'incarico di *Primarius o professor practicus e Secundarius o professor theoreticus*, con il compito di insegnare anatomia, chirurgia e chimica il primo, e fisiologia, patologia, dietetica, materia medica e botanica il secondo. Ancorché entrambi provenienti dalla scuola iatrochimica di Erhard Weigel, Hoffmann e Stahl avevano presto percorso cammini divergenti; una volta giunti a Halle, i due «fari» orientavano i futuri medici della Fridericiana lungo due tradizioni inconciliabili: Hoffmann, verso quella iatromeccanica, ispirata alla filosofia cartesiana e improntata allo studio del corpo-macchina in base a principi

meccanicistici; Stahl verso quella animistica, ispirata, seppur in maniera non controversa, alla tradizione rinascimentale, che riconosceva nei corpi viventi la presenza di forze non meccaniche, pertanto irriducibili alle leggi del moto. La contesa tra Hoffmann e Stahl avrebbe avuto vita lunga: iniziata nei primi anni alla Fridericiana, sarebbe proseguita, con momenti di grande intensità, per oltre trent'anni; neppure la morte di Stahl (1734) avrebbe messo fine alla disputa, giacché di lì a poco Hoffmann avrebbe dato alle stampe una spietata esposizione partigiana della differenza tra il proprio sistema e quello del suo defunto avversario. La contesa, che nella gran parte dei casi sorgeva per ragioni occasionali, legate a questioni di semeiotica medica, lasciava però emergere due concezioni radicalmente contrapposte non soltanto della pratica della medicina, ma della fisiologia umana e della natura in generale. Di qui scaturivano considerazioni inevitabilmente dirette verso i territori della filosofia, con cui i due medici si sarebbero trovati di volta in volta a stringere alleanze o a entrare in conflitto. Sui dettagli della vicenda – le dispute, ad esempio, intorno alla differenza tra il polso celere e il polso frequente, alla natura delle febbri e dei loro presupposti fisiologici, e via via, più in generale, alle implicazioni più specificamente filosofiche come la natura e funzione dell'anima e la sua relazione con il corpo – si è concentrata la letteratura recente[10,11]. Ancorché formatosi anch'egli alla scuola di Weigel, Stahl aveva reagito in maniera differente rispetto a Hoffmann all'insufficienza delle teorie iatrochimiche che riconducevano la malattia a uno scompenso chimico dell'organismo. Secondo Stahl questo tipo di spiegazione non coglieva le peculiarità del corpo umano rispetto ai corpi inanimati, e non era pertanto in grado di coglierne le dinamiche proprie. Neppure le integrazioni della iatrochimica con le considerazioni meccaniche cui era approdato Hoffmann, quindi alla spiegazione delle proprietà del corpo in base ai principi della meccanica (*numero, pondere et mensura*), apparivano adeguate. Secondo Stahl, questo tipo di spiegazione in termini meccanicistici dei processi fisiologici mancava di cogliere la struttura teleologica del corpo umano, la quale richiedeva invece l'azione di un principio vitale diverso e separato da ogni materia. Nella sua battaglia *contra mechanicos* Stahl denunciava pertanto non l'erroneità complessiva delle loro spiegazioni, ma l'insufficienza dei principi chimici e meccanici che comportavano una chiara deriva in senso materialistico, vale a dire alla negazione dell'esistenza di principi immateriali agenti sulla materia[12]. Come annunciava in uno scritto del 1706 – la *Disquisitio de mechanismi et organismi diversitat*e, di due anni precedente il suo capolavoro, la *Theoria medica vera* – nell'organismo, a differenza di quanto avveniva nel meccanismo, occorreva rinvenire un principio finalistico, qui individuato nell'anima che,

si serviva del corpo come di un suo strumento, conferendogli una propria *energheia*, che era insieme energia (cioè vivificazione) e funzione[13,10]. La materia in quanto tale – e qui sta il massimo momento di divergenza tra Stahl e i cosiddetti *medici mechanici*, Hoffmann *in primis* – presentava un carattere di mera passività, che la rendeva incapace di autoregolarsi, vale a dire di 'sapere' da sé sola come organizzare le funzioni vitali. Concretamente, secondo Stahl le attività primarie di regolazione fisiologica, la secrezione e l'escrezione, non potevano venir stabilite dalla mera materia; a differenza di quanto sostenevano Hoffmann e i meccanicisti – peraltro in realtà ben lontani dall'idea di concepire la materia come pura passività – quelle funzioni non andavano spiegate sulla base della corrispondenza geometrica tra i corpuscoli che dovevano venir secreti o escreti e le aperture preposte a filtrarli. Ciò avrebbe implicato una corrispondenza di forme e inclinazioni delle particelle tanto artificiosa quanto inverosimile; l'espletamento di quelle funzioni richiedeva piuttosto un principio di organizzazione superiore in aggiunta a quelli meccanici, che rendesse ragione delle azioni teleologicamente orientate dell'organismo. Questa concezione di assoluta passività della materia, la quale ha bisogno di venir diretta da un principio esterno, non mancò di generare accuse di cartesianesimo, e, nell'interpretazione di Hoffmann persino di ateismo, nella misura in cui il ricorso a un principio capace di organizzare la materia dall'interno (un principio immanente) non distava eccessivamente dai fondamenti della metafisica spinoziana[14]. Ma il principio di Stahl era tutt'altro che immanente: esso non agiva *nella* materia, ma *sulla* materia; gli esempi di organismo che Stahl portava a confutazione delle tesi meccanicistiche sottolineano questa eterogeneità tra il principio vitale e la materia.

> Se un fiume scorre libero, offrendo benefici alla vegetazione lo farà in modo meccanico; qualora però intervenga l'uomo a regolarne il flusso, assumerà un carattere organico. [E ancora,] un orologio fermo è un meccanismo finché qualcuno non gli dia la carica e lo regoli. Da organismo ritorna ad essere meccanismo se non è ben caricato o se è mal regolato: in tal caso non raggiunge perfettamente lo scopo per cui è stato concepito, non meritando lo status di organo o strumento[15].

Se la trascendenza del principio vivificatore rispetto alla materia rendeva infondato qualsiasi sospetto di spinozismo, la stessa concezione di 'anima' – secondo l'espressione con cui Stahl, la cui sensibilità filosofica era tutt'altro che raffinata, prese a riferirsi ad esso – lo distanzia radicalmente dalla concezione cartesiana. Sebbene Stahl non spieghi mai adeguatamente che cosa sia effettivamente questo principio che tiene in vita il corpo regolandone le funzioni sulla base di un modello finalistico – una sorta di

asylum ignorantiae, come malignamente si prese a chiamarlo – questa forza è ben diversa dall'anima cartesiana: essa è un'anima 'inferiore', più vicina agli spiriti animali, ancorché privati di materialità, che alla *res cogitans*. Proprio per allontanarsi dall'accusa infamante di cartesianesimo e mettersi al riparo dalle obiezioni di chi gli faceva notare che i processi vitali, a differenza di quelli imputabili all'anima, non avvengono in maniera cosciente, Stahl distingueva già nel 1701 tra la *ratio*, che esprime l'intellezione immediata, e la *ratiocinatio*, che si risolve nel ragionamento discorsivo e cosciente: l'anima di Stahl è propriamente una *ratio* che dirige le funzioni corporee senza che la *ratiocinatio* ne sia consapevole: «nelle attività vitali – scrive Stahl – la *ratio* percepisce i sottilissimi moti tensori, fremebondi, stimolatori, fermentativi e vi aggiunge moti secretori contrari [...] con un atto razionale ma non raziocinativo»[16].

Così facendo Stahl si poneva nella folta schiera di autori che ritenendo la materia passiva incapace di auto-organizzarsi, cercavano un principio in grado di armonizzare le dinamiche fisiologiche e il corso naturale. C'è chi ha visto in questa soluzione stahliana assonanze con altri pensatori che in epoca post-cartesiana avevano cercato di superare le sacche del materialismo meccanicistico, come nel caso di esponenti più o meno ortodossi della tradizione neoplatonica, ravvisando una certa parentela tra l'anima di Stahl e la «natura plastica» di Cudworth o lo «spirito di natura» di Henry More. Nella scia della medesima polemica tra Bayle e Le Clerc (commentatore del *True Intellectual System of the Universe* di Cudworth) in cui era stato coinvolto, Leibniz ripeteva contro Stahl le medesime tesi che nel 1705 aveva sostenuto nelle *Considerazioni sui principi di vita e sulle nature plastiche*: stante l'immutabilità delle leggi meccaniche, va ricusata ogni ipotesi che caldeggi l'esistenza di enti con caratteristiche psicologiche in grado di influire sulla materia[17,18,19,20,21]. La medesima accusa di aver introdotto entità fittizie per spiegare i fenomeni (Leibniz confutava la *Theoria medica vera* parlando proprio di una *schiamachia*) veniva mossa anche dal suo interlocutore immediato, Hoffmann, che godeva dei favori di Leibniz, che lo avrebbe accolto, di lì a poco, nella neofondata *Società delle scienze*, futura *Accademia delle scienze* prussiana.

> Il medico – scriveva Hoffmann già nel 1702 – non indaga le cause prime, perché non potrà mai penetrarle. [...] Qual è infatti l'intima natura dell'anima? Qual è la ragione della forza plastica nel seme? Egli si impegna a ricercare le sole cause prossime, quindi gli effetti e le reazioni reciproche dei corpi agenti gli uni sugli altri. [...] Nondimeno c'è da stupirsi o piuttosto da dolersi del fatto che tra gli eruditi ve ne siano alcuni che [...] sono risolutamente

> avversi a tali principi. [Costoro] propugnano nozioni meramente astratte e generiche o metafisiche [...] che in parte sono inintelligibili, in parte hanno tutta l'aria di essere petizioni di principio[22].

In base a questi presupposti Hoffmann rifiutava più in generale la concezione stahliana della medicina, secondo cui «il medico inizia il proprio lavoro là dove finisce quello del fisico»[23], ossia là dove si procede oltre il meccanismo descritto dall'anatomia verso il principio immateriale che guida i fenomeni vitali. La stessa concezione della malattia nei termini di una perturbazione del rapporto psicofisico, le sue ricadute etiche (la malattia come frutto di una colpa o comunque di un disordine morale), la terapia intesa come restaurazione di un ordine nei processi mediante cui l'anima domina e punisce il corpo, erano tutti elementi che muovevano intorno alla centralità di un principio vitale irriducibile alle spiegazioni del *medico mechanico*. L'anatomia così concepita si comporta come la fisica, e non invece come dovrebbe fare la fisiologia: indagando il corpo in base ai soli principi meccanici non spiega cioè il funzionamento del corpo vivo, distogliendo anzi l'attenzione del medico dall'unico principio a fondamento della conoscenza e della cura del corpo vivente. Ma agli occhi di Hoffmann, questa idea di Stahl apriva la via a una medicina infarcita di assurdità e fantasticherie:

> siffatte teorie metafisiche – tuonava nel suo capolavoro scientifico, la *Medicina rationalis systematica* del 1715 – alimentano e promuovono incredibilmente l'indolenza e l'ignoranza dei giovani, i quali trascurano di istruirsi in fisica, meccanica e anatomia, da loro considerate inutili perché riguardanti il corpo per sé inerte, mosso da un principio superiore, vero soggetto agente[24].

Individuando i principi fondamentali della scienza medica nella fisica (meccanica) e nell'anatomia, Hoffmann si richiamava a un modello ben preciso di medicina che di lì a poco sarebbe stato canonizzato in quella che avrebbe rappresentato la prima grande esposizione enciclopedica delle scienze dell'illuminismo tedesco: il sistema di filosofia wolffiano. Era infatti il 1710 quando Christian Wolff pubblicava un breve scritto dal titolo *Vera philosophiae mechanicae notio explicantur*, originariamente concepito come epistola gratulatoria per la conclusione degli studi di Simon Daniel Dietzen, un giovane medico di Breslavia, suo conterraneo. In quest'occasione Wolff spiegava che l'espressione *philosophia mechanica* (o il *mechanisch Philosophieren*) – che nella Germania di quegli anni aveva preso a circolare come sinonimo di filosofia *materialistica*, con tutte le implicazioni morali e religiose del caso – andava propriamente intesa come la semplice spiegazione dei fenomeni a partire dalle leggi del movimento che vigono in natura, in

maniera da rendere comprensibile all'intelletto la loro possibilità. In questo senso i corpi naturali (come quelli artificiali) vengono detti macchine, dal momento che le loro azioni derivano dalla composizione e dall'interazione tra le loro parti sulla base di le leggi eterne e immutabili della natura»[25]. È noto a chiunque non sia accecato dal pregiudizio – continuava Wolff – che la conservazione di una macchina vivente dipende dal movimento delle sue parti fluide nei vasi circolatori; e, ancorché le ricerche nel campo dell'idrostatica e dell'idraulica non siano state finora sufficienti a spiegare in maniera chiara il corso ordinario di quel movimento, non si deve abbandonare la speranza che la fisiologia possa procedere sicura sulla via della meccanica. In questa maniera infatti i medici potranno disporre del migliore strumento di misurazione per i loro scopi. La precisazione di Wolff circa la nozione di filosofia meccanica aveva il preciso scopo di scardinare l'equazione tra meccanicismo e materialismo, che si era imposta sul volgere del secolo XVII tra i sostenitori di una rinnovata e variegata forma di riduzione dei processi naturali all'ambito fisico, come Friedrich Wilhelm Stosch (1648-1704), Theodor Ludwig Lau (1670-1740), Gabriel Wagner (1660-1717) e Urban Gottfried Bucher (1679-1724)[26]. Il meccanicismo in quanto tale non escludeva affatto la possibilità di ammettere l'esistenza di sostanze spirituali che si sottraessero al dominio delle leggi naturali. Tant'è che – come tiene a ribadire Wolff – esso non rappresenta in nessun modo un pericolo in quanto tale e scopo della sua indagine è dimostrare che proprio attraverso il meccanicismo si riesce a cogliere «l'impronta della saggezza divina nel mondo». Questa dimostrazione ha il chiaro scopo di impedire che «la negazione del meccanicismo possa arrestare il progresso nella conoscenza della natura; ma anche di impedire che il suo abuso possa condurre a errori perniciosi rispetto alla conoscenza di Dio»[27,28].

Nel fondare la loro scienza, i medici dovevano procedere, secondo Wolff, alla maniera degli astronomi, che senza curarsi di assecondare con le loro teorie le opinioni comuni, evitavano di far ricorso a "favole" per spiegare il movimento delle stelle. Analogamente i medici dovevano evitare di appellarsi a chimere metafisiche per spiegare il funzionamento del corpo. Il metodo che accomunava le due discipline era quello sperimentale, illustrato in uno scritto dal titolo paradigmatico: *De medico astronomos imitante* (1729). «Si adatta alle due discipline – scriveva Wolff – un unico metodo, in base a cui mediante l'esperienza (*a posteriori*) viene scoperta una verità celata, a cui inizialmente si era giunti in qualche misura per ipotesi»[29]. Se il medico intendeva seguire la via sicura dell'astronomo, doveva innanzitutto raccogliere le osservazioni relative a un determinato fenomeno (una malattia) per esperienza diretta o

indiretta, e mediante l'ausilio di alcune verità fondamentali, derivare le prime verità della sua scienza secondo il procedimento della deduzione razionale. Secondo Wolff, così come l'astronomia aveva formulato le proprie teorie ricorrendo ai principi della matematica e dell'ottica, la medicina doveva individuare i propri principi in quelle medesime scienze che Hoffmann aveva ritenuto essere parte integrante della formazione del medico: l'anatomia, la matematica (genericamente intesa come scienza della misurazione) e la fisica; ferma restando ovviamente la sistemazione finale della logica in cui, come si è visto all'inizio, si esprimeva l'ossessione wolffiana dell'ordine rigoroso nella concatenazione delle verità che segna il discrimine tra l'opinione e la scienza.

Filosofia e medicina: occasioni di alleanza

In questa convergenza tra lo iatromeccanicismo di Hoffmann e la riflessione filosofica di Wolff sulla medicina si realizzava una proficua alleanza tra la fazione dominante della filosofia tedesca e gli esponenti della medicina meccanica. I due alleati condividevano una concezione di fondo, a cui erano verosimilmente pervenuti attraverso cammini paralleli, vale a dire l'idea che il corso degli eventi fisici seguisse una legislazione propria, indipendente da quella degli eventi psichici. Ciò significava per il medico Hoffmann escludere dalle spiegazioni fisiologiche il ricorso a quelle «nozioni meramente astratte e generiche o metafisiche», «in parte inintelligibili», di cui si servivano invece gli animisti, lasciando ai filosofi il gravoso compito di occuparsene; per Wolff tutto ciò era invece una conseguenza diretta di quella artificiosa mistura tra cartesianesimo e leibnizianesimo che era confluita in una adesione tutt'altro che cauta all'ipotesi dell'armonia prestabilita. Escludendo sulla base di ragionevoli sospetti l'ipotesi influssionistica con cui alcune propaggini del cartesianesimo rendevano ragione della concomitanza tra le modificazioni delle sostanze estesa e pensante, Wolff aveva optato per un'ipotesi che, aggirando le difficoltà del *commercium*, legittimasse tuttavia l'accordo tra il mondo dei fenomeni fisici e quello degli eventi mentali. Il *parallelismo psicofisico* manteneva intatta la connessione causale tra gli eventi all'interno delle singole sostanze sulla base di un principio armonicistico, escludendo qualsiasi loro interazione causale. Sicché non c'era ragione di temere – quanto alle pertinenze disciplinari – nessun conflitto tra la medicina e la filosofia, giacché la parte della filosofia che si occupava dell'anima e del suo rapporto con il corpo (la metafisica, e nella fattispecie la psicologia razionale) non aveva nulla da dire sulla connessione tra gli eventi del mondo

fisico. Tutt'al più la filosofia, nella sua parte logica e metodologica, poteva garantire la medicina nella sua pretesa di scientificità.

Se la teorizzazione wolffiana del *mechanisch Philosophieren* aveva scagionato Hoffmann dalle accuse di materialismo, ateismo e di altri generi di empietà, la sua soluzione metafisica non rappresentava un porto del tutto sicuro: ravvisando tra le rappresentazioni dell'anima la medesima connessione necessaria riscontrata tra i fenomeni fisici, essa non mancò di attirare su di sé pesanti accuse di fatalismo e di determinismo da parte dei teologi pietisti – accuse che per Wolff culminarono, come è noto, nell'ordine imperiale di allontanarsi dai territori della Prussia nel giro di 48 ore, pena l'impiccagione. Questa grande spaccatura tra il fronte pietista e la filosofia razionalista agì come una cassa di risonanza della polemica interna alle scuole di medicina hallensi, nella misura in cui, in risposta all'alleanza dei *medici mechanici* con il wolffismo, i pietisti avevano riconosciuto nella dottrina animistica di Stahl la formulazione più riuscita dell'opposizione della medicina illuministica tedesca ai pericoli del meccanicismo cartesiano[30] e nella sua eticizzazione della patologia la conferma del rigore interiore cui inneggiavano – in una formula: il vessillo della *pietas* contro la tracotanza razionalistica e la degenerazione morale.

Ancorché Hoffmann non avesse mai accolto apertamente la dottrina dell'armonia prestabilita di Wolff[31], la prossimità delle loro posizioni rimaneva fuori discussione. La fama dello Stahl pietista risale invece, più che a precisi richiami nei suoi testi, alla ricca messe di opere di commento e divulgazione compilate dai suoi numerosi allievi – alcuni, come nel caso di Michael Alberti, raccomandati a Stahl direttamente da capifila del fronte pietista – i quali davano voce alla polemica antimeccanicista appellandosi ad argomenti teologici e religiosi. Fu così che a Halle prese l'avvio quel movimento di iatroteologia o *medicina theologica* (come recitava appunto il titolo di uno *specimen* dello stesso Alberti, 1726), capeggiato da giovani medici cresciuti tra le fila del pietismo, che coniugavano la medicina stahliana con gli insegnamenti di Jacob Spener. Il principio vitale di Stahl, che poco aveva a che spartire con la nozione di anima indagata dalla metafisica e celebrata dalla teologia, veniva interpretato nel senso di un principio quasi onnipotente di governo del corpo. In uno scritto dato alle stampe poco prima della morte di Stahl, dal titolo programmatico *De convenienza medicinae cum theologia practica* (1732), Alberti arrivava a sostenere che lo stato di salute del corpo perdura tanto più a lungo, quanto più l'anima che lo governa si trova in una condizione di *tranquillitas*; similmente, l'altro discepolo diretto di Stahl, Christian Friedrich Richter, forniva una revisione in chiave teologica

della dottrina animistica, in cui arriva a individuare nella fede in Dio l'unico strumento terapeutico appropriato, essendo egli fonte della vita e della serenità dell'anima. Il passaggio progressivo della concezione fisiologica dell'anima di Stahl a quella della tradizione cristiana cui si appellava il pietismo segnava il declino della scuola stahliana verso forme più o meno esplicite di superstizione e fanatismo.

Dal canto suo, Hoffmann non era disposto a vestire i panni del materialista, detrattore dell'anima umana e delle sostanze spirituali in generale, ivi compreso il Dio dei teologi. Lungi dal professare un riduzionismo radicale egli tornò ripetutamente a confermare la compatibilità della propria posizione con l'ortodossia religiosa. Già nel 1693, in occasione del suo ingresso ufficiale nel collegio docenti della futura Fridericiana, Hoffmann aveva infatti pronunciato un'orazione dal titolo *De atheo convincendo ex artificiosissima machinae humanae structura*, in cui le spiegazioni meccanicistiche della natura umana si conciliavano con le verità della fede. Lo stesso *De officio boni theologi ex idea boni medici* (1702) rientrava a pieno titolo tra le opere di *pia medicina* che venivano confezionate con grande generosità nella Halle del tempo. Neppure si sarebbe risparmiato il tentativo di desumere dai testi sacri prescrizioni relative all'alimentazione, all'igiene e alla dietetica in generale (*De dietetica Sacrae Scripturae medicina*, 1718). E sulla questione della compatibilità tra meccanicismo e fede tornava esplicitamente in uno scritto composto tra il 1724 e il 1726, quindi a ridosso dell'*affaire* wolffiano, dove – nel precisare la differenza della propria concezione da quella di Stahl – affermava secondo un argomento consolidato che le leggi del moto che regolano il corso della natura «dimostrano senza ombra di dubbio l'esistenza del Nume Divino»[32].

Tra i toni aspri della polemica medica in cui si rifletteva di fatto una spaccatura culturale di portata ben più ampia, non mancarono i tentativi di mediazione. Proprio nella Halle degli anni Cinquanta si costituì intorno a Johann Gottlob Krüger e a Johann August Unzer, un manipolo di *vernünftige Ärzte* (*medici-filosofi*) che, prendendo cautamente le distanze dal parallelismo psicofisico, accoglievano – senza pretendere di spiegarlo dal punto di vista metafisico – una forma di influssionismo: riscontrando un'interazione vicendevole tra gli stati dell'anima e quelli del corpo, questi medici teorizzavano la possibilità modificare gli stati dell'anima agendo sul corpo e di modificare gli stati del corpo agendo sull'anima[33,34,35]. Nasceva così una versione per così dire *sperimentale* della psicologia empirica wolffiana, la quale si appoggiava alla tradizione medica e filosofica delle ricerche sulle «passioni dell'anima», tentando – senza di fatto riuscirci – di aggirare il nodo metafisico in cui si

intrecciavano i fenomeni psichici e fisici. A poca distanza dagli esperimenti dei medici-filosofi hallensi, la scoperta dell'irritabilità delle fasce muscolari e della sensibilità delle fibre nervose da parte di Albrecht von Haller avrebbe introdotto nuovi elementi nella contesa tra i *mechanici* e gli animisti; ma a quel punto i confini tra la medicina e la filosofia erano ben tracciati, e la stessa celebre controversia in cui lo coinvolse La Mettrie sarebbe stata in ultima istanza una disputa tra medici su temi medici, in cui i richiami a questioni altre (religiose più che filosofiche) non rivestivano altra funzione che quella di aggravare la posizione già di per sé paradossale del medico materialista. Se a Hoffmann non era consentito fare il fisico senza impegno metafisico, con Haller l'autonomia delle due dimensioni pareva ormai fuori discussione.

Il riconoscimento di questa autonomia tra il medico e il filosofo riguardava però, a ben vedere, uno soltanto dei due compiti della medicina: quello della *conoscenza*. La conoscenza del corpo e dei suoi meccanismi compete al medico; quella dell'anima rientra tra le competenze del filosofo. Quanto all'altro aspetto, quello della *cura*, e in specie della cura del corpo, ecco che qui permane uno spazio di cooperazione, e talvolta di collisione, tra le due discipline. Sul volgere del secolo, Immanuel Kant affermava – nella minuta da cui si sono prese le mosse – che la cura del corpo è competenza del medico quando è conseguita in base alle conoscenze fisiologiche di cui solo il medico dispone; ma diventa di pertinenza del filosofo quando è perseguita mediante un intervento dell'anima. Quest'idea kantiana di istituire una divisione netta tra gli ambiti di competenza della medicina e quelli della filosofia matura però entro una prospettiva solo latamente filosofica. La filosofia in senso stretto (la filosofia trascendentale) aveva ormai posto fuori discussione qualsiasi speculazione metafisica sulla natura dell'anima, del corpo e delle loro relazioni. Il punto di intersezione tra la medicina e la filosofia si realizzava pertanto in un ambito differente, in quella sfera di interesse antropologico in cui il medico di Lipsia Ernst Platner all'inizio degli anni Settanta aveva azzardato una riforma della scienza dell'uomo nel senso di un superamento della frattura tra la dimensione fisica e quella spirituale, incarnata dalla scissione tra medicina e filosofia[36,37,34]. Il carattere pragmatico dell'antropologia kantiana consentiva di comporre questa scissione in vista del benessere fisico e psichico dell'uomo: posto che – secondo il precetto di Giovenale – la questione consiste nella salute dell'anima e del corpo, Kant affermava che «è compito dei medici aiutare l'anima malata attraverso la cura del corpo, mentre è compito dei filosofi aiutare il corpo malato attraverso la cura dell'anima»[38]. La distinzione tra il medico e il filosofo veniva quindi modellata sulla costituzione ancipite della natura umana, la cui buona

conservazione non poteva venir ascritta a uno soltanto di questi due aspetti, ma alla loro collaborazione sinergica.

Come il *regimen mentis* è affare dei medici nei casi in cui la patologia dell'anima si origina da un disagio del corpo – come nel caso dei frenetici, dei melanconici o degli ipocondriaci – e dove quindi la cura deve procedere mediante un intervento sul corpo (come un salasso o la somministrazione di agenti purificativi) piuttosto che sull'anima; così il *regimen corporis* invocato nel discorso rettorale rientra tra le competenze dei filosofi ogniqualvolta i mali del corpo sono originati da cattive disposizioni dell'anima. Filosofia e medicina si spartiscono in questa maniera le tre occupazioni ippocratiche: il *medico* agisce chimicamente con i farmaci, il *chirurgo* meccanicamente con l'anatomia, il *dietetico* dinamicamente dirigendo la *ratio* e l'*ordo vitae* (Ak XV, *Refl. 1542*). Se dunque il medico ha propriamente una competenza terapeutica, al filosofo spetta la dietetica, non la cura, ma la prevenzione della malattia: il filosofo è *vitae suae ipsae moderator*, e il principio di cui si serve non è quello empirico e meccanico del medico e del chirurgo, ma la ragione, che determinando la volontà deve poter dominare i propri istinti sensibili e le intemperanze dell'immaginazione. Sicché – sebbene spetti al medico stabilire se i medicamenti agiscano solo mediante la forza del principio vitale e del movimento dell'anima che pervade e dirige il corpo, come voleva Stahl, oppure mediante i soli principi meccanici, come voleva Hoffmann – tocca al filosofo valutare se nell'uomo vi sia una capacità, estranea agli altri animali, di dominare la sensibilità, gli istinti e le pulsioni che ne compromettono il benessere psichico e fisico. Se l'uomo sia una macchina o più che una macchina – per usare una formula al tempo ancora attuale – è questione che possono dirimere solo i filosofi, non i medici, dove il filosofo medico è un antropologo pragmatico. Entro un quadro metafisico ormai mutato, Kant riserva al medico filosofo la somministrazione dei precetti per una buona condotta e per uno stile di vita moderato che rivelano la profonda matrice pietistica della sua riflessione, e per suo mezzo, dell'inclinazione verso Stahl, dalla cui parte non avrebbe esitato a schierarsi ripetutamente.

Rispettando questa spartizione di ambiti di competenza, la medicina e la filosofia si trovano qui nuovamente alleate in vista della salute dell'uomo nella sua integrità fisico-morale. Un'alleanza che si gioca però sul piano empirico di un'antropologia che, una volta abbandonato il carattere fondativo della riflessione filosofica vera a propria, ripiega sulla dimensione pragmatica dell'esistenza. Quella su cui soltanto ha propriamente senso pensare a una convergenza tra la medicina e la filosofia.

BIBLIOGRAFIA

1. Kant I: *De medicina corporis,* a cura di Vincenzo Bochicchio. Guida, 2007, Napoli (*Rede de medicina corporis, quae philosophorum est.* In *Kant's gesammelte Schriften*, a cura della Königlich Preussische Akademie der Wissenschaften (e prosecutori). De Gruyter, 1900-, Berlin-Leipzig; vol. XV: 939-53).
2. Kant I: *Il conflitto delle facoltà*, (1798). In *Scritti di filosofia della religione*, a cura di G. Riconda. Mursia, 1989, Milano, pp. 240, 243.
3. Wolff Ch: *Wie die Arzneykunst nach einer beweisenden Lehrart eingerichtet werden könne* (1731). In *Gesammelte kleine philosophische Schriften I.* Olms, 1981, Hildesheim, pp. 689-90.
4. Carboncini S: *L'Encyclopédie et Christian Wolff: a propos de quelques articles anonymes.* Les Études Philosophiques. 1987/4, 489-504.
5. Wolff Ch: *Discursus praeliminaris de philosophia in genere* (1728), a cura di G. Gawlick e L. Kreimendahl. frommann-holzboog, 1996, Stuttgart-Bad Cannstatt, § 153.
6. Gierl M: *Pietismus und Aufklärung: theologische Polemik und die Kommunikationsreform der Wissenschaft am Ende des 17. Jahrhunderts.* Vandenhoeck & Ruprecht, 1997, Göttingen.
7. Hinske N (a cura di): *Zentren der Aufklärung I. Halle. Aufklärung und Pietismus.* Schneider, 1989, Heidelberg.
8. Bianco B: *Fede e sapere. La parabola dell'«Aufklärung» tra pietismo e idealismo.* Morano, 1992, Napoli.
9. Fehr JJ: *«Ein wunderlicher Nexus Rerum»: Aufklärung und Pietismus in Königsberg.* Olms, 2004, Hildesheim.
10. De Ceglia FP: *I fari di Halle. Georg Ernst Stahl, Friedrich Hoffman e la medicina europea del primo Settecento.* il Mulino, 2010, Bologna.
11. De Ceglia FP: *Hoffmann and Stahl. Documents and Reflections on the Dispute.* In History of Universities (XXII/1), a cura di Mordechai Feingold. Oxford University Press, 2007, Oxford; 98-139.
12. Stahl GE: *Disquisitio de mechanismi et organismi diversitate.* 1706, Halle, §§ XXIX-XXXIX.
13. Geyer-Kordesch J: *Pietismus, Medizin und Aufklärung in Preußen im 18. Jahrhundert.* De Gruyter, 2000, Berlin.
14. Hoffmann F: *Commentarius de differentia inter ejus doctrinam medico-mechanicam, et Georgii Ernesti Stahlii medico-organicam.* 1746, Frankfurt; trad. it. *Differenza tra la dottrina di Stahl e la mia in patologia e terapia*, a cura di Francesco Paolo de Ceglia. Plus, 2009, Pisa, § XXXVIII.
15. Stahl GE: *Disquisitio de mechanismi et organismi diversitate.* 1706, Halle, §§ XXXVIII-LI.
16. Stahl GE: *De differentia rationis et ratiocinationis et actionum: quae per et secundum utrumque horum actuum fiunt in negotio vitali et animali.* 1701, Halle, App. 39*.
17. Stahl GE: *Negotium otiosum, seu Skiamachia, adversus positiones aliquas fundamentales Theoriae verae medicae a Viro quodam celeberrimo intentata, sed adversisarmis conversis enervata.* 1720, Halle.
18. Leibniz GW: *Obiezioni contro la teoria medica di Georg Ernst Stahl. Sui concetti di anima, vita, organismo*, a cura di Antonio M. Nunziante. Quodlibet, 2011, Macerata.

19. Carvallo S: *Leibniz vs Stahl, a controversy well beyond medicine and chemistry.* In The Practice of Reason. Leibniz and his Controversies, a cura di Marcelo Dascal. John Benjamins, 2010, Amsterdam; 101-136.

20. Duchesneau F: *Leibniz versus Stahl on the way machines of nature operate.* In Machines of Nature and Corporeal Substances in Leibniz, a cura di Justin Smith e Ohad Nachtomy. Springer, 2011, Dordrecht, 11-28.

21. Duchesneau F, Smith JEH (a cura di): *The Leibniz-Stahl Controversy.* Introduction (manoscritto).

22. Hoffmann F: *Dissertatio Inauguralis Pulsuum Theoriam & praxin examinat.* 1714, Halle, p. 29, App. 18.

23. De Ceglia FP: *I fari di Halle. Georg Ernst Stahl, Friedrich Hoffman e la medicina europea del primo Settecento.* il Mulino, 2010, Bologna, p. 182.

24. Hoffmann F: *Medicina rationalis systematica.* 1718-1739, Halle, p. 281, App. 37.

25. Wolff Ch: *Epistula gratulatoria in qua Vera philosophiae mechanicae notio explicantur*, In Meletemata mathematico-philosophica (1755), Num. II. Olms, 2003, Hildesheim, p. 730.

26. Rumore P: *Materia cogitans. L'Aufklärung di fronte al materialismo.* Olms, 2013, Hildesheim.

27. Wolff Ch: *Ausführliche Nachricht von seinen eigenen Schrifften* (1726). Olms, 1996, Hildesheim, p. 237.

28. Meissner HA: *Philosophisches Lexicon aus Christian Wolffs sämtlichen deutschen Schriften* (1737), a cura di L. Geldsetzer. Stern Verlag, 1970, Düsseldorf.

29. Wolff Ch: *De medico astronomos imitante* (1729). In Gesammelte kleine philosophische Schriften III. Olms, 1981, Hildesheim, § 12, p. 714.

30. Geyer-Kordesch J: *Pietismus, Medizin und Aufklärung in Preußen im 18. Jahrhundert.* De Gruyter, 2000, Berlin, pp. 180-201.

31. Hoffmann F: *De fato physico et medico eiusque rationali explicatione disquisitio.* 1724, Halle.

32. Hoffmann F: *Commentarius de differentia inter ejus doctrinam medico-mechanicam, et Georgii Ernesti Stahlii medico-organicam.* 1746, Frankfurt; trad. it *Differenza tra la dottrina di Stahl e la mia in patologia e terapia*, a cura di Francesco Paolo de Ceglia. Plus, 2009, Pisa, p. 439.

33. Zelle C: *«Vernünftige Ärzte»: Hallesche Psychomediziner und die Anfänge der Anthropologie in der deutschsprachigen Frühaufklärung.* Niemeyer, 2001, Tübingen.

34. Nowitzki H-P: *Der wohltemperierte Mensch. Aufklärungsanthropologien im Widerstreit.* De Gruyter, 2003, Berlin, pp. 32-162.

35. van Hoorn T: *Entwurf einer Psychophysiologie des ganzen Menschen. Johann Gottlob Krügers «Grundriß eines neues Lehrgebäudes der Arzneygelahrtheit».* Wehrhahn, 2006, Hannover.

36. Platner E: *Anthropologie für Aerzte und Weltweise.* 1772, Leipzig.

37. Naschert G, Stiening G (a cura di): *Ernst Platner (1744-1818): Konstellationen der Aufklärung zwischen Philosophie, Medizin und Anthropologie.* Meiner, 2007, Hamburg.

38. Kant I: *De medicina corporis*, a cura di Vincenzo Bochicchio. Guida, 2007, Napoli (*Rede de medicina corporis, quae philosophorum est.* In *Kant's gesammelte Schriften*, a cura della Königlich Preussische Akademie der Wissenschaften (e prosecutori). De Gruyter, 1900-, Berlin-Leipzig; vol. XV: 939-53), p. 15.

LA VISIONE TOPOGRAFICA DELL'ANATOMIA IN MALACARNE

Serena Buzzi

Dipartimento di Scienze Chirurgiche - Università degli Studi di Torino
Dipartimento di Studi Umanistici - Università degli Studi di Torino

Parole chiave: *Malacarne*
Anatomia
Chirurgia
Anatomia topografica

Key words: *Malacarne*
Anatomy
Surgery
Anatomy topographic

Riassunto

Vincenzo Malacarne, oltre ad essere illustre studioso di chirurgia, ostetricia, morfologia del cervelletto, è anche un grande anatomico, particolarmente interessato allo studio dell'anatomia comparata e precursore di una svolta epistemologica dell'anatomia: il passaggio dall'anatomia descrittiva a quella topografica. Questa svolta concettuale, che si fonda sulla constatazione di uno stretto rapporto tra osservazione anatomica e pratica chirurgica, consiste nel concepire l'anatomia non come semplice conoscenza teorica, che si va arricchendo nel dettaglio, ma con finalità pratica, per favorire il corretto intervento della mano del chirurgo. L'opera di Malacarne *Ricordi d'anatomia traumatica pubblicati ad uso dei giovani chirurghi militari di terra e di marina* (1794) costituisce uno dei primi contributi che pone le basi dottrinali e metodologiche dell'anatomia topografica, intesa in questo senso moderno.

Abstract

Vincenzo Malacarne, besides being a famous scholar of surgery, midwifery, cerebellum's morphology, is also a great anatomist, particularly interested in the study

of comparative anatomy and precursor of an epistemological turning point of anatomy: the transition from descriptive anatomy to the topographical one. This conceptual turning point, which is based on the verification of a strict relation between anatomical observation and surgical practice, consists in seeing anatomy not as a mere theoretical knowledge, which is enriched in detail, but with a practical aim, in order to favour the correct intervention of the surgeon's hand. Malacarne's work *Ricordi d'anatomia traumatica pubblicati ad uso dei giovani chirurghi militari di terra e di marina* (1794) is one of the first contributions that puts the doctrinal and methodological basics to the topographical anatomy, seen in this modern meaning.

Introduzione

Nell'ultimo ventennio del '700 comincia a farsi strada la possibilità di nuove applicazioni tecniche e pratiche del sapere. In questo senso va la ricerca anatomica, che supera le vecchie visioni descrittive, fornendo al chirurgo nuovi strumenti operativi.

Se ad esempio da un lato gli studi di carattere anatomico del medico scozzese John Hunter[1,2,3,4] conducono ad una più definita ed organizzata visione teorica della fisiopatologia, come nuovo blocco concettuale, dall'altro con il medico italiano Vincenzo Malacarne la descrizione anatomica perde l'aspetto sistematico per privilegiare l'elaborazione e la raccolta di indicazioni operative.

Con Malacarne si assiste quindi a una tappa dell'evoluzione epistemologica dell'anatomia, che da osservazione descrittiva e morfologica come in origine, assume una veste più pratica in quanto anatomia per piani organici orizzontali sovrapposti o anatomia topografica, tappa propedeutica ed essenziale per giungere, alcuni decenni dopo, all'anatomia chirurgica, ovvero direttamente connessa all'esercizio della prassi chirurgica.

Vincenzo Malacarne, nato nel 1744 da Giuseppe Malacarne, chirurgo al servizio delle truppe del re di Sardegna, e da Angela Fortunata Garretti, di antica famiglia notarile, completa l'educazione con gli studi di Chirurgia nel "Collegio Reale delle provincie di Torino", dove entra nel 1762. Sotto la guida di Oliveri da Rivalta, si dedica allo studio dell'anatomia e accanto a Bertrandi e a Verna, "chirurghi in capo" dell'ospedale maggiore, pratica la clinica e la chirurgia.

Proprio dalla biografia del figlio Gaetano[5] si legge una significativa frase elogiativa del padre: «Michele Vincenzo Giacinto Malacarne è stato uno di quegli uomini ben avventurati che la divina provvidenza si compiacque di distinguere con una serie di favori e di disgrazie che, dandosi per così dire la mano vicendevolmente, ne rendono più interessante la narrazione. Felice chi sa approfittarsi de' primi, per il conseguimento della felicità, e delle seconde per utilmente erudirsi nella difficile "scienza di vivere nella società"». Si conoscono attraverso questo testo anche gli aspetti peculiari della sua personalità eclettica, di letterato oltre che di medico, del suo *entourage* culturale, delle sue amicizie. Caratteristica della personalità versatile di Malacarne è per esempio lo spiccato interesse per l'erudizione e la cultura umanistica, che comincia con la composizione di versi e rime bernesche in giovane età e prosegue con la stesura di un'opera poetica, in tre libri, nota col titolo di *Idrofobia*. Durante tutta la sua produzione Malacarne instaura un dialogo perenne tra le scienze biomediche e la riflessione filosofica, facendosi

ispirare anche dai rapporti amichevoli stretti con pensatori illustri ed eruditi come Cabanis, Bonnet, Daquin etc.

La consistenza del fondo Malacarne, presente nell'Accademia delle Scienze di Torino, è un indicatore eloquente dell'immensa opera compositiva dell'autore: nel fascicolo 1 del mazzo 730 si leggono titoli di opere datate dal '400 al '700 relative alla teologia, alla geografia, alla scienza etc. su cui l'autore ha fatto degli appunti e annotazioni di possesso. Dopo gli studi universitari, inizia la carriera che lo vede "ripetitore di notomia e d'istituzioni chirurgiche" all'Università di Torino nel 1769, come di consueto prima tappa della carriera universitaria, che tuttavia per cause a lui estranee non riesce a perseguire nella capitale sabauda. Sorgono dei contrasti in seno alla cultura ufficiale e l'attività del suo stesso maestro, Ambrogio Bertrandi, risulta osteggiata a causa dei suoi risvolti materialistici[6]. L'ostilità, la censura e l'emarginazione progressiva che subisce chiaramente ricadono sulla carriera dell'allievo Malacarne, che ripiega di necessità, nel 1774, sul posto di chirurgo militare maggiore e direttore delle Terme ad Acqui[7,8,9].

Successivamente all'esperienza militare, nel 1783, viene richiamato a Torino per ricoprire il posto di Chirurgo maggiore della città e della cittadella, dove però continua gli studi di anatomia e chirurgia, pubblicando notevoli contributi nel campo dell'ostetricia, delle malformazioni corporee[10,11,12,13] e della neuroanatomia umana, in particolare sulla morfologia del cervelletto di cui Malacarne intraprende uno studio approfondito.

La storiografia gli ha recentemente riconosciuto il ruolo di pioniere negli studi anatomici e funzionali dell'anatomia del cervelletto umano, determinando con precisione il numero delle lamelle che lo costituiscono. Conduce infatti importanti studi sul sistema nervoso centrale e periferico e, nel corso delle sue osservazioni anatomiche, arriva a individuare una minuscola porzione del verme cerebellare inferiore, lievemente prominente, che ancora oggi è nota come "piramide di Malacarne" o "eminenza crociata di Malacarne" perché emette, a livello della sua base, quattro prolungamenti a forma di croce[14,15].

In questo contesto Malacarne si presenta in linea con la concezione settecentesca della medicina, che vede l'uomo quale espressione della natura. Questo conduce a una forte storicizzazione delle discipline mediche, in particolare dell'anatomia. Dato che la medicina è naturalistica, l'anatomia si occupa dunque anche della visione comparata, ovvero non si dedica solo a uno studio delle componenti del corpo umano separate, ma si occupa dell'esame anatomico descrittivo delle strutture di tutti i viventi viste in raffronto funzionale.

Per capire l'importanza e la ricaduta di queste ricerche anatomiche si può ricordare che da lì a qualche anno, nel 1809, Lamarck pubblica la *Philosophie zoologique*, a conferma della concezione dell'uomo quale parte integrante della natura.

Malacarne in quanto anatomico è importante esponente anche di questo ramo dell'anatomia comparata[16,17,18,19], che comporta la raccolta dei casi e la realizzazione di studi morfologici esatti e precisi.

L'uso della pratica quotidiana delle osservazioni comparate emerge dalle sue lettere famigliari (conservate presso la Sezione Fondi Storici della Biblioteca Civica "Sacharov" di Saluzzo e di cui è attualmente in corso la pubblicazione) e in particolare da un'affermazione eloquente nella sua ironica polisemia (ep. 11): «Io ne faccio, o ne ripeto tutti i giorni delle osservazioni, ne faccio intorno ai cervelli dè cavalli, de' muli, degli asini, dei montoni, de'buoi, de'cani, de'gatti e de quegli altri animali, che si dicono uomini…».

L'indole di Malacarne e la sua vocazione per lo studio lo riconducono verso la carriera universitaria e lo spingono ad accettare il posto di docente di Chirurgia teorica e Ostetricia a Pavia nel 1789 e, infine, di Chirurgia teorica e pratica a Padova dal 1794 al 1806, anno in cui passa alle cattedre di Istituzioni chirurgiche e di Ostetricia, fino alla morte avvenuta nel 1816.

L'anatomia topografica

L'attenzione conferita agli studi di anatomia si spiega solo se si tiene conto dell'importanza assunta frattanto dalla chirurgia, che cerca la sua strada verso una sua autonomia, con un proprio statuto e una propria necessaria formazione, anche se tale obiettivo sarà raggiunto solo in epoca successiva, alla metà del XIX secolo, grazie alla risoluzione dei tre quesiti fondamentali su cui poggia la chirurgia: l'anestesia, l'asepsi e il controllo emorragico. Sebbene tali presupposti siano perseguiti più avanti, già con Malacarne si assiste ad uno sviluppo e ad un tentativo di codificare e regolamentare l'identità professionale del chirurgo.

Valga ad esempio la sua opera in latino dal titolo *Institutio chirurgica*, composta nel 1803, dove traccia in maniera completa e separata il quadro deontologico comportamentale, ma anche cognitivo e culturale del buon chirurgo, con distinzione fra la chirurgia maggiore e minore[21].

Sono prese in considerazione anche le ricadute operative del medico, con riflessioni di ordine giuridico e sociologico. Nella trattazione poi si toccano anche i temi relativi alle necessarie conoscenze veterinarie, chimiche,

farmaceutiche di un buon chirurgo, cui si richiede sia la capacità di fornire ricette terapeutiche in maniera immediata e corretta, sia la capacità di usare uno stile chiaro e preciso, in modo da non creare difficoltà interpretative e confusioni.

I *Ricordi d'anatomia traumatica pubblicati ad uso dei giovani chirurghi militari di terra e di marina* (1794) sono la prima opera in cui Malacarne giunge a una sintesi operativa tra conoscenze anatomiche generali e teoriche e una visione di utilità per il chirurgo, con un'anatomia non semplificata e resa più accessibile, ma concettualmente diversa, finalizzata cioè alla guida dello strumento del chirurgo. Questo lavoro mostra infatti la necessità imprescindibile di particolari conoscenze anatomiche, che consentano una visione topografica ai fini dell'operatività pratica. L'opera è articolata secondo una topografia per piani orizzontali, come si evince dal seguente schema strutturale del testo: *Ricordi d'anatomia traumatica intorno alla testa* (parte I); *Ricordi d'anatomia traumatica intorno al collo* (parte II); *Ricordi d'anatomia traumatica del petto e del dorso* (parte III); *Ricordi d'anatomia traumatica circa l'abdomine* (parte IV); *Ricordi d'anatomia traumatica intorno alle braccia* (parte V); *Ricordi d'anatomia traumatica intorno alle gambe* (parte VI).

Malacarne dedica l'opera alla "studiosa gioventù italiana", applicata all'esercizio della chirurgia, citando pure nell'introduzione maestri, qui ricordati in particolare in funzione delle loro scoperte morfologiche in ambito anatomico, quali Bertrandi, Morgagni, Lancisi, Asellio etc., dietro il cui modello si pone come allievo. Illustrando gli obiettivi del suo trattato usa queste parole (introd. XII-XIII; LXIII)[21]:

> Quando il chirurgo sa di quali parti distinte è composto il membro, stato dallo strumento feritore offeso, quando ne sa l'estensione, la direzione naturale e sforzata e in istato di quiete e in istato d'azione, se esplora con la delicatezza e con la fermezza possibile e necessaria la ferita mettendo in opera gli strumenti all'esplorazione opportuni, è difficile che la sbagli nel diagnostico, che non dia nel segno facendone il pronostico … ed è cosa naturale che tosto prenda la più conveniente delle indicazioni per guidarne a buono e laudevol fine la cura. Lo stesso dee dirsi per riguardo alle fratture e a' dislogamenti, perciocché conosciuto pienamente il complesso delle parti molli d'ogni genere che attorniano le ossa e le giunture, il chirurgo non ignaro della vera disposizione delle ossa sullo scheletro imparata e sul cadavere…. non è presumibile che non sia per intraprendere quelle operazioni e dar la preferenza a que' metodi che più sicuramente saranno per rimediar a' mali presenti, ed opporsi a' possibili». E infine conclude dicendo: «V'à egli delizia più soave per uno

> scrittore chirurgo della persuasione d'avere procurato a tutto suo potere di rendere più facile ne' casi più ardui e più spedito l'esercizio della propria professione a pubblica universale utilità.

Alla descrizione anatomica minuta e dettagliata segue sempre un'indicazione operativa, così da mettere in diretta connessione con l'intervento del chirurgo quanto prima illustrato teoricamente.

Valga ad esempio un passo tratto dalla parte seconda dei ricordi di anatomia traumatica intorno al collo e, nello specifico, dalla descrizione delle vene giugulari: affrontando le emorragie del collo Malacarne ricorda come sia importante conoscere la complessa anatomia della regione per porre rimedio.

Questa visione topografica di Malacarne è ancora embrionale in relazione alla chirurgia, tuttavia è chiara nell'ambito dell'argomento specifico del testo: le ferite da arma da fuoco. Il vantaggio e l'utilità per il chirurgo sono la chiara visione topografica del tragitto di un proiettile all'interno dei tessuti tra il foro d'entrata e il foro d'uscita. In questo modo il chirurgo è in grado di valutare quali strutture anatomiche possano essere state lese e quali risparmiate.

Il testo (parte II, c. XXXVII, XVI) dice:

> Le vene jugulari alla sommità della laringe ricevono una vena considerabile, ingrossata per concorso de' rami procedenti dalla faccia, dalla lingua, dalla stessa laringe, etc., discendono poi tra le carotidi interne e le ramificazioni delle esterne ed incontrano il paro de' nervi spinali che penetra ne' muscoli sterno-cleido-mastoidali. È bene che il chirurgo conosca queste complicazioni [= complessità] per sapere a cosa attribuire la grave e nojosa emorragia, che talvolta segue le ferite profonde di queste parti ed i sintomi nervosi che ne nascono, e come regolarsi con prudenza nella ricerca de' corpi stranieri che sospetta esserv' infissi e nell'applicazione de' mezzi e degli strumenti opportuni da farne l'estrazione.

Lo stesso principio vale nel caso di corpi estranei penetrati nel corpo, riconoscendo attraverso le minute osservazioni anatomiche la via migliore da percorrere per la rimozione.

Nella parte dei *Ricordi d'anatomia traumatica* intorno alle gambe (parte IV, c. LXXXIV-LXXXV, XL-XLI) si legge:

> Supponiamo una punta di coltello, una palla di piombo od altro corpo straniero incastrato in questa parte contro l'osso, ospite innocente non vi può restare a lungo; sicché converrà pure estrarlo alfine di liberare 'l ferito dalla convulsioni, dalle infiammazioni, dalle suppurazioni e dalla carie, di cui può essere vittima: e come penetrare sicuramente a

> tanta profondità, se s'ignora l'anatomia, onde schivare la recisione di quelle, dall'integrità delle quali dipende la vita di tutta l'estremità o dell'infermo, quali sono l'arteria e i nervi? La tenta scanalata adunque, e dopo di questa il dito del chirurgo portato fin contro al corpo straniero, ne riconoscerà la mobilità, indicando per qual verso dilatando con le dovute cautele la ferita si possa estrarre e spierà le parti essenzialissime suddette per evitarle tagliando.

Infine in un altro passo tratto dalla parte quinta dei *Ricordi di anatomia traumatica* intorno alle braccia (parte V, c. LXXXIV-LXXXV, XL-XLI) si parla del trattamento della lussazione della spalla, con il riconoscimento delle due forme cliniche, anteriore e posteriore. Giustamente Malacarne fa qui notare come la corretta diagnosi della varietà clinica implichi un differente trattamento. La descrizione anatomo-clinica della lussazione anteriore e posteriore, che richiede una trattamento di riduzione differente e che presenta vari gradi di complicanze è di estrema importanza dal punto di vista terapeutico.

> È già stato indicato ne' ricordi precedenti il sito de' muscoli grande e picciolo pettorali, che co' tendini loro concorrono a formare il margine anteriore delle ditella; del gran dentato e del sottoscapulare, su i quali s'appoggia la scapula; del trapezio, del sopraspinoso, del sottospinoso, del romboideo e dell'angolare, che la cuoprono e la circondano: sicché de' muscoli che servono alla spalla ed al braccio resta che additiamo il deltoide che cuopre tutto 'l convesso dell'articolazione dell'omero con la scapula e la due lunghe teste del bicipite che corroborano e difendono la stessa giuntura; il picciolo rotondo che fa un piano continuo col sottospinoso alla parte inferiore della scapula e che cuopre in parte la lunga testa del bracciale tricipite, poscia il gran rotondo, il tendine del quale unito con quello del gran dorsale da il margine posteriore delle ascelle. In queste suole cadere il capo dell'omero quando per qualche strana violenza si disloga, e secondo che resta nel centro dell'ascella o si porta in avanti, o va contro agli ultimi tendini mentovati e 'l margine anteriore della scapula, obbliga il chirurgo a muovere diversamente il braccio dislogato, seguendo la direzione che vede in ognuno de' casi suddetti avere il gomito del braccio dislogato. Vale a dire: nel dislogamento inferiore il gomito è scostato dalle costole, e non piega né davanti, né indietro. Allora dal chirurgo si fa trarre obliquamente in basso il braccio finché il capo dell'omero non ha acquisito quella mobilità, cui mediante, alzato dirimpetto alla cavità articolare della scapula con i mezzi dalle circostanze indicati, e fatta voltare destramente sul suo capo la scapula stessa, non si presentino l'una all'altra, nel che consiste la riduzione di questo dislogamento.

Conclusioni

Con Baglivi e Malpighi si era già passati a una visione funzionale dell'anatomia tradizionale, storicamente nota come anatomia statica, inanimata, e successivamente, con Malacarne si giunge ad un'interpretazione topografica.

Si pensi ad esempio agli studi sul cervelletto e sulle strutture cerebrali, che Malacarne descrive bene anche in senso comparatistico, inserendosi a pieno titolo nella scuola neuroanatomica torinese, rappresentata da illustri esponenti come il professore di anatomia Luigi Rolando (1773-1831)[22,23,24,25,26,27,28] e il medico piemontese Francesco Antonio Canaveri (1754-1836)[29,30,31]. L'esemplificazione di questi concetti trova conferma e manifestazione nei passi del testo anatomico riportati sopra.

In altre parole si può arrivare ad affermare che la descrizione anatomica non è solo una conoscenza teorica, che si va arricchendo nel dettaglio, ma viene condotta e concepita anche con una finalità pratica, per favorire l'intervento chirurgico.

L'opera *Ricordi di anatomia traumatica* costituisce allora un vero e proprio trattato di anatomia topografica concepita in senso moderno e uno tra i primi esempi dell'evoluzione dell'anatomia in senso clinico-chirurgico. Si tratta di un passaggio concettuale di non poco conto: l'anatomia topografica ora non è solo conoscenza delle strutture, ma consente l'orientamento consapevole della mano del chirurgo verso il bersaglio scelto. Essa è quindi la premessa imprescindibile di conoscenza della chirurgia moderna.

Assistiamo infatti in questo periodo alla formazione, in seno alla comune disciplina, di branche sempre più specializzate e qualificate quali l'anatomia chirurgica, l'anatomia patologica, l'anatomia comparata e ora anche l'anatomia topografica.

Proprio qui sta la grande novità ideologica di Malacarne, che mostra di giungere a proporre un concetto nuovo di anatomia rispetto a quello consueto all'epoca, pur senza rimarcarne coscientemente il carattere innovativo e innovatore. Sicuramente lo conducono verso questo risultato sia i suoi studi anatomici e chirurgici, condotti con meticolosità e osservazione obiettiva, sia il suo dichiarato intento di offrire studi anatomici con funzione didascalica e formativa.

Per arrivare alla definizione di anatomia topografica e successivamente di anatomia chirurgica bisogna attendere almeno una generazione, quando cominciano a diffondersi gli studi in questo settore. Il primo ad utilizzare questo termine sarà negli anni '30 dell'800 Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau (1795-1867) nelle opere come *Nouveaux elements de medecine operatoire* o

Traité complet d'anatomie chirurgicale generale et topographique, degli anni 1832/1834, seguito da Paul Jules Tillaux (1834-1904) con il *Traité d'anatomie topographique avec applications à la chirurgie*, degli anni 1875-77.

Malacarne con i suoi studi anatomici ha dunque aperto una strada, più o meno consapevolmente, nel campo dell'epistemologia anatomica. Egli è anticipatore di una linea di tendenza che si diffonderà ampiamente nel corso del diciannovesimo secolo. Il suo fondamentale contributo consiste nell'aver posto le basi dottrinali e metodologiche dell'anatomia topografica grazie all'intuizione, moderna e innovativa, che lo porta a cogliere un rapporto diretto tra osservazione anatomica e pratica chirurgica.

BIBLIOGRAFIA

1. Hunter J. *The natural history of the human teeth.* Ed. by J. Johnson J., 1771, London. 29. Canaveri FA: *De vitalitatis œconomia.* Ed. Buzan F. & C., 1802, Torino.
2. Hunter J. *A Treatise on the Venereal Disease.* Ed. by G. Nicol- J. Johnson, 1786, London.
3. Hunter J. *Observations on Certain Parts of the Animal Oeconomy.* Ed. by G. Nicol- J. Johnson 1786, London.
4. Hunter J. *A Treatise on the blood, inflammation, and gunshot wounds.* Nichol G., 1794, London.
5. Malacarne G. *Memorie storiche intorno alla vita ed alle opere di Vincenzo Michele Giacinto Malacarne da Saluzzo, anatomico e chirurgo.* Tipogr. del Seminario, 1819, Padova, p. 5.
6. Carpanetto D. *I luoghi del sapere, i luoghi della cura. La medicina piemontese nel secolo dei Lumi.* In "I luoghi delle cure. Storia e prospettive dei luoghi del curare dal XV al XXI secolo", 2004: 177-190, Celid, Torino.
7. Malacarne V. *Sull'uso dei rimedi termali d'Aqui a vantaggio degli erniosi.* Briolo G., 1776a, Torino.
8. Malacarne V. *Trattato delle regie terme aquesi.* Briolo G., 1778, Torino.
9. Malacarne V. *Corografia georgico-jatrica d'Aqui.* Briolo G., 1789, Torino.
10. Malacarne V. *De' mostri umani, de' caratteri fondamentali su cui se ne potrebbe stabilire la classificazione e delle indicazioni che presentano nel parto. Lezioni accademiche di Vincenzo Malacarne da Saluzzo.* Memorie di matematica e di fisica della Società italiana delle scienze. 1802; IX: 49-84.

11. Malacarne V. *Osservazioni anatomiche in conferma d'una proposizione circa alla origine de' mostri.* Memorie di matematica e di fisica della Società italiana delle scienze. 1805; XII: 164-178.

12. Malacarne V. *Casi d'ostetricia non comuni.* Memorie di matematica e di fisica della Società italiana delle scienze. 1807; XIII: 119-139.

13. Malacarne V. *Conferma della proposizione circa alla produzione de' mostri umani.* Memorie di matematica e di fisica della Società italiana delle scienze. 1811; XV, p. II: 15-19.

14. Malacarne V. *Nuova esposizione della vera struttura del cervelletto umano.* Briolo G., 1776b, Torino.

15. Malacarne V. *Encefalotomia nuova universale.* Briolo G., 1780, Torino.

16. Malacarne V. *Estratto delle lettere relative ad alcune osservazioni di ossificazione del cuore di un'anitra, degli umori degli occhi, ad alcune concrezioni lapidee seminali ed all'organo stentorofonico delle anitre.* Briolo G., 1777, Torino.

17. Malacarne V. *Esposizione anatomica delle parti relative all'encefalo degli uccelli.* Memorie di matematica e fisica della Società italiana delle scienze. 1782; I: 747-767.

18. Malacarne V. *Dei nervi che escono dalla cavità del cranio.* Memorie di matematica e fisica della Società italiana delle scienze. 1792; VI: 106-119.

19. Malacarne V. *Esposizione anatomica della origine e delle distribuzioni principali de' nervi che servono a' muovimenti de' globi degli occhi e ad altri organi della testa di alcuni uccelli presentata alla Società italiana delle scienze da Vincenzo Malacarne saluzzese.* Società Tipografica, 1804, Modena.

20. Malacarne V. *Institutio chirurgica pro candidatis in regio caesareo archigymnasio patavino.* Typis Seminarii, 1803, Patavii.

21. Malacarne V. *Ricordi d'anatomia traumatica pubblicati ad uso dei giovani chirurghi militari di terra e di marina.* Pezzana GA., Venezia, 1794.

22. Rolando L. *Anatomes physiologica comparata disquisitio in respirationis organa.* Ex. reg. typog., 1801, Torino.

23. Rolando L. *Sulle cause da cui dipende la vita negli esseri organizzati*, Moücke, 1807, Firenze.

24. Rolando L. *Saggio sopra la struttura del cervello dell'uomo e degli animali e sopra le funzioni del sistema nervoso.* Rist. anast., 1809, Sassari.

25. Rolando L. *Humani corporis fabricae ac functionum analysis adumbrata.* Ex typographia V. Bianco, 1817, Torino.

26. Rolando L. *Manuale di anatomia fisiologica.* Ex typographia V. Bianco, 1819, Milano.

27. Rolando L. *Ricerche anatomiche sulla struttura della midolla spinale.* Ex typographia V. Bianco, 1824, Torino.

28. Rolando L. *Della struttura degli emisferi cerebrali.* Stamperia Reale, 1830, Torino.

29. Canaveri FA. *De vitalitatis œconomia.* Ed. Buzan F. & C., 1802, Torino.

30. Canaveri FA. *Saggio sopra il dolore.* Ed. Guaita, 1803, Torino.

31. Canaveri FA. *Neuronomia.* Typ. Cassone, Marzorati, Vercellotti, 1836, Torino.

MENTE, ANIMA, SENSAZIONE. LE FONTI MEDICHE DELLA PSICOLOGIA DI THOMAS REID

Sebastiano Gino

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione
Università degli Studi di Torino

Parole chiave: *Mente*
Anima
Sistema nervoso
Riflessi

Key words: *Mind*
Soul
Nervous system
Reflexes

Riassunto

La ricerca medica nella Scozia settecentesca ha contribuito notevolmente allo studio analitico del sistema nervoso. I fisiologi scozzesi hanno fornito descrizioni accurate del sistema nervoso centrale e periferico, e su questa base hanno ritenuto il meccanicismo cartesiano incapace di dar conto dei più recenti risultati sperimentali. Pertanto, dal punto di vista fisiologico, essi sostituirono il concetto cartesiano di "macchina vivente" con quello di "essere senziente". Questo tipo di spiegazione venne pienamente accettato da Robert Whytt, professore di medicina a Edimburgo. Le sue tesi sui movimenti vitali, come ad esempio il movimento del cuore, influenzarono i filosofi, oltreché gli scienziati. Thomas Reid fece ampio ricorso alle idee di Whytt nel tentativo di difendere lo spiritualismo dagli attacchi dei materialisti che rifiutavano il concetto di anima immateriale. Sicché si può affermare che Reid si impadronì della fisiologia di Whytt per sostenere l'antropologia cristiana.

Abstract
Medical research in eighteenth-century Scotland contributed especially to the study of the nervous system. By providing accurate descriptions of both central and peripheral nervous system, Scottish physicians charged Cartesian mechanism with inconsistency, as it turned out incapable of accounting for recent experimental results. Thus, on the physiological level of analysis, they replaced Cartesian concept of "living machinery" with that of "sentient being". This kind of physiological explanation was wholeheartedly endorsed by Robert Whytt, professor of medicine in Edinburgh. His account of vital motions such as heartbeat influenced philosophers, as well as scientists. Thomas Reid made large use of Whytt's ideas when he defended spiritualism against materialist thinkers who denied man's possession of an immaterial soul. So we can claim that Reid advocated Whytt's physiology in order to sustain Christian anthropology.

Medicina e filosofia nell'Illuminismo scozzese: le ragioni di un confronto

I contributi più notevoli degli illuministi scozzesi vengono di solito identificati con l'elaborazione di teorie economiche e con l'applicazione delle scoperte scientifiche alle innovazioni tecnologiche, in un modo che ha favorito quel processo di trasformazione della produzione che si definisce "rivoluzione industriale". Minore importanza viene invece attribuita alle ricerche di filosofia naturale condotte in Scozia durante il Settecento, che pure venivano coltivate nelle università: i *curricula* accademici prevedevano infatti insegnamenti di "storia naturale", titolo generico che raggruppava discipline che oggi costituiscono materie di studio indipendenti[1]. Per chi si occupa di storia della medicina nella Scozia settecentesca, ciò che maggiormente salta agli occhi è la dimensione sociale della ricerca: a Edimburgo, che rimase la capitale culturale del paese dopo aver perso il ruolo di capitale politica, venne fondato nel 1729 il primo ospedale pubblico scozzese, interamente gestito da volontari, il quale ottenne la certificazione regia nel 1736 e prese il nome di Royal Infirmary of Edinburgh. L'obiettivo di favorire la concreta applicazione delle recenti acquisizioni scientifiche, e quindi promuovere su vasta scala la lotta contro le patologie più comuni all'epoca, come la gotta e i calcoli, era condiviso dai membri della Society for the Improvement of Medical Knowledge, che nel 1737 si trasformò nella Royal Society of Edinburgh. Fra i benemerenti contributori di questa società figura il nome di Alexander Monro *primus*, che inoltre promosse la riorganizzazione del *curriculum* scientifico all'Università di Edimburgo per quanto riguarda l'insegnamento della medicina. Nel 1726 venne infatti istituita la Facoltà di Medicina come struttura autonoma e, nel corso dei decenni successivi, la notorietà di questa scuola crebbe al punto da renderla competitiva coi maggiori centri di insegnamento sul Continente, cioè Leida e Montpellier[2,3].

Per quanto concerne i contenuti specifici della ricerca in campo medico nella Scozia settecentesca, i risultati più cospicui vanno rintracciati sul piano di quella oggi si chiama anatomia comparata: il livello analitico e descrittivo delle indagini sui corpi viventi si alza notevolmente e gli esperimenti condotti su diverse specie consentono di evidenziare le analogie strutturali e le differenze fra la specie umana e gli altri animali. In particolare, nell'ambito delle ricerche condotte alla Facoltà di Medicina dell'Università di Edimburgo, gli studi sul sistema nervoso conoscono un avanzamento notevole: gli scritti di Robert Whytt, William Cullen e Alexander Monro *secundus* danno un forte impulso alla ricerca neurologica e alla conoscenza delle interconnessioni fra sistema nervoso centrale e periferico[4]. Si può quindi affermare che l'anatomia

comparata incominciò a essere sistematicamente praticata prima di venir istituzionalizzata come disciplina specifica. Dal punto di vista fisiologico, invece, le soluzioni prospettate dai *physician* scozzesi appaiono più antiquate e più legate a dibattiti filosofici che nel secolo successivo perderanno importanza. La questione più discussa nel Settecento riguarda le cause della contrazione muscolare e la trasmissione degli impulsi nervosi ai muscoli. La relativa arretratezza delle teorie proposte dagli scienziati dell'epoca per dar conto di questi fenomeni non ci deve oltremodo stupire: infatti, le loro ricerche si muovevano in un orizzonte concettuale anteriore alle scoperte di Luigi Galvani, e l'applicazione dei risultati della chimica alla fisiologia animale prese avvio solo nell'ultimo quarto di secolo. Per questi motivi, il richiamo al movimento degli spiriti animali attraverso i nervi e l'appello a presunte anime sensitive sono ancora costanti, verso la metà del Settecento, in sede di discussione fisiologica[5].

L'importanza teorica delle ricerche condotte sul sistema nervoso e sul movimento muscolare in Scozia sta piuttosto nel tentativo di elaborare alternative concettuali al meccanicismo di Cartesio e alla tradizione iatromeccanica, ancora dominante sul Continente europeo. In questo contributo si intende presentare la teoria fisiologica dello scozzese Robert Whytt (1714-1766), che tenne l'insegnamento di medicina generale (*Institutions of medicine*, nel linguaggio dell'epoca) all'Università di Edimburgo fra il 1746 e il 1764, e metterla a confronto con una teoria filosofica coeva. Come si vedrà, la sua insistenza sull'anima sensitiva quale causa di tutti i processi che regolano la vita animale rende evidente la notevole ipoteca teorica che gravava sulla sua indagine: il rifiuto, cioè, di collocare la causa ultima dei fenomeni fisici in elementi materiali[6,7]. D'altra parte, i risultati di precisi esperimenti che egli condusse nel corso di laboriose ricerche lo portarono a sostenere la dipendenza dei riflessi nervosi dal midollo spinale, aprendo la strada a studi che troveranno pieno sviluppo solo con Marshall Hall nell'Ottocento.

Questa ambivalenza di fondo, dovuta al contrasto fra l'adozione di procedure epistemologiche espressamente naturalistiche (l'osservazione e l'esperimento scientifico) e la proposta di soluzioni teoriche ancora legate a una terminologia e a quadri concettuali derivati dalla tradizione filosofica, emerge anche in riferimento alla ricerca più propriamente filosofica che venne sviluppata dagli illuministi scozzesi. Uno dei maggiori lasciti della cultura scozzese del Settecento è la cosiddetta filosofia del "senso comune", vale a dire quell'indirizzo di indagine inaugurato negli anni Sessanta da Thomas Reid (1710-1796), professore di filosofia nelle Università di Aberdeen e, dal 1764, di Glasgow. La "scuola del senso comune" è più che altro un'etichetta

interpretativa, creata dagli studiosi per indicare uno specifico indirizzo teorico, cioè una forma di realismo gnoseologico: secondo Reid e i suoi seguaci, il pensiero umano e la realtà pensata (il mondo esterno) stanno in relazione immediata, e gli oggetti dei pensieri sono le cose stesse, anziché presunte rappresentazioni soggettive[8]. L'indagine cui Reid si dedicò fra gli anni Cinquanta e Ottanta del XVIII secolo verrebbe oggi catalogata come una ricerca di scienza cognitiva, giacché egli intese illustrare il modo in cui i processi di pensiero si formano a partire dal contatto fra gli organi di senso e gli oggetti della percezione. Nonostante le molte dichiarazioni programmatiche relative alla sua adesione al metodo sperimentale della scienza moderna, egli propose un modello di spiegazione in cui i pensieri costituiscono atti della mente, là dove "mente" (*mind*) significa ancora "anima" (*soul*), ossia un'entità spirituale capace di pensare e irriducibile al cervello.

Il confronto fra la struttura epistemologica del discorso scientifico di Whytt e la filosofia della mente di Reid si giustifica quindi per due motivi fondamentali. In prima istanza, il richiamo al paradigma scientifico induttivo-sperimentale è trasversale alle indagini di ordine anatomo-fisiologico e alle riflessioni filosofiche sulla mente nella cultura illuministica scozzese. Perciò fra i due ambiti di indagine c'è convergenza e anche una forma di continuità – nella misura in cui una comprensione esaustiva della costituzione del corpo è utile a spiegare come la mente interagisce con esso. In secondo luogo, si vedrà che questi due autori condivisero una medesima istanza, che si potrebbe definire apologetica: tacitamente sottesa a tutte le loro riflessioni, si può cogliere la loro convinzione che l'indagine scientifica non deve entrare in conflitto coi dogmi della fede cristiana, come l'immortalità dell'anima; sicché entrambi ritennero infondate tutte le teorie di sapore materialistico, che puntavano a escludere il concetto di "anima" dai discorsi scientifici.

I limiti del meccanicismo e la fisiologia di Robert Whytt

Dopo aver compiuto un viaggio sul Continente attraverso la Francia del Nord e l'Olanda, Whytt ritornò in Scozia nel 1737 e divenne famoso per aver proposto un rimedio contro i calcoli renali, basato su una soluzione saturata di idrossido di calcio. Grazie a questo successo, dal 1746 occupò una delle quattro cattedre alla Facoltà di Medicina di Edimburgo e solo a partire dalla fine degli anni Quaranta poté dedicarsi alla pubblicazione dei propri risultati sperimentali. Durante i suoi viaggi in Europa, Whytt era entrato in contatto con il celebre medico olandese Herman Boerhaave, famoso esponente della "iatromeccanica": il corpo umano, in linea con quanto aveva sostenuto

Cartesio, è per Boerhaave un complesso macchinario, in cui il passaggio di fluidi attraverso i vasi sanguigni, i vasi linfatici e i nervi da una parte, e i movimenti di tensione e rilassamento delle fibre organiche dall'altra, sono alla base di tutti i fenomeni vitali. In altri termini, i principi della meccanica classica, cioè la legge d'inerzia e la trasmissione della quantità di moto, sono sufficienti a spiegare la respirazione, il battito cardiaco, le contrazioni muscolari e in generale tutti i movimenti e le trasformazioni che intervengono nei corpi viventi.

Whytt si rese conto delle limitazioni inerenti a questo modello di spiegazione considerando i risultati di esperimenti condotti da altri medici e replicati da se stesso: le osservazioni di Stephen Hales e di John Keill avevano smentito la tesi di William Harvey e dimostrato che l'impulso impresso dalla sistole cardiaca sul fluido sanguigno non è sufficiente a fargli compiere un circolo completo nell'organismo. Whytt riprese i loro esperimenti e giunse a sostenere che il movimento del sangue nei capillari è dovuto ai movimenti oscillatori di questi[3,6,7]. In tal senso, egli si accostò al modello teorico dell'inglese Francis Glisson, secondo cui determinati tessuti dei corpi viventi posseggono un potere di irritabilità, ossia si mettono in movimento quando vengono stimolati in un certo modo, e non in quanto una certa quantità di moto viene loro trasmessa attraverso un urto. Whytt credette allora di poter affermare che le oscillazioni dei piccoli vasi sanguigni sono provocate dal sangue stesso, che esercita su di essi uno stimolo come sostanza calda e acida. Queste considerazioni vennero sviluppate in alcune conferenze tenute alla Philosophical Society di Edimburgo a metà degli anni Quaranta e, in certo senso, aprirono la strada all'elaborazione di un sistema completo di fisiologia, che Whytt espose in un *Essay on the Vital and other Involuntary Motions of Animals*, pubblicato nel 1751.

L'*Essay* costituisce l'opera fondamentale di Whytt e, analogamente ai manuali di fisiologia contemporanea, è suddiviso in sezioni che affrontano ciascuna la funzionalità e le operazioni di un organo diverso. Le spiegazioni di ordine meccanicistico vengono fatte oggetto di critica puntuale e le tesi di autori come Cartesio, Boerhaave e Friedrich Hoffmann vengono attaccate nei loro fondamenti. Per quanto riguarda la sistole cardiaca, ad esempio, la posizione cartesiana appare in contrasto coi dati sperimentali: «Cartesio, più versato in matematica che in fisiologia, attribuì i movimenti di quest'organo all'ebollizione del sangue che si riversa nei suoi ventricoli»[9]. Ma se è vero che il sangue non è in grado di entrare in ebollizione per provocare la sistole del cuore, la spiegazione più plausibile di questo fenomeno è analoga, secondo Whytt, a quella elaborata per dar conto dei movimenti nei capillari:

il sangue possiede proprietà chimiche tali per cui il suo contatto con le pareti cardiache provoca una stimolazione che, in ultima analisi, mette capo alla sistole. «Il sangue, in quanto contiene salii e olii acidi in quantità ridotta, è adatto a comunicare uno stimolo gentile a quei nervi sensibili che terminano sulla superficie interna degli atri e dei ventricoli del cuore»[10]. La causa della contrazione cardiaca va quindi rintracciata in una forma di sensibilità intrinseca alle papille nervose presenti sulla pareti interne del cuore, le quali, entrando a contatto con il fluido sanguigno, veicolano un impulso nervoso che si traduce nella sistole.

Whytt concepisce questo tipo di impulso come un "potere nervoso", capace di produrre movimenti spontanei delle fibre che compongono i muscoli. Questo schema teorico non vale solo per il cuore, ma coinvolge in generale tutti i movimenti degli organi corporei[6]. Infatti, «la causa immediata della contrazione muscolare […] pare trovarsi nel cervello e nei nervi», e a tale causa si può dare il nome di «potere o influenza dei nervi»[11]. Che non si tratti di un genere di "influsso" che opera meccanicamente, ossia attraverso l'impulso prodotto dall'urto fra particelle corporee, è reso evidente dagli esperimenti di vivisezione, in cui i muscoli vengono stimolati artificialmente. «Gli stimoli, quando vengono applicati a muscoli di animali messi a nudo, anziché produrre una sola contrazione che dura per un tempo considerevole, producono piuttosto movimenti alternati di contrazione e rilassamento, che si succedono l'un l'altro»[12]. Questo dimostra che la causa della contrazione non può essere meccanica, altrimenti la stimolazione e la risposta dovrebbero essere omogenee, giacché il movimento trasmesso da un corpo a un altro deve essere proporzionale alla forza con cui i corpi si urtano e orientato nella stessa direzione. D'altra parte, che le contrazioni muscolari derivino da un influsso nervoso, anziché da una causa meccanica, è provato dal fatto che spesso non c'è continuità spaziale fra l'elemento stimolante e le fibre muscolari che si contraggono:

> Poiché si osserva che i muscoli degli animali vengono messi in azione senza che le loro fibre siano irritate, ogniqualvolta uno stimolo viene applicato ai tessuti e alle membrane che rivestono i muscoli, ai nervi che giungono ad esse, o a qualche parte del corpo vicina o distante, appare irragionevole attribuire tale movimento all'azione meccanica di uno stimolo sulle fibre del muscolo[13].

I movimenti vitali, come il battito cardiaco, e quelli involontari, ossia le contrazioni muscolari di animali vivisezionati, sono radicati nella natura sensibile della materia nervosa: questa è la tesi centrale dell'*Essay* di Whytt, sicché le sue teorie danno complessivamente corpo a una dottrina vitalistica

del movimento animale. In realtà, la specificità della sua posizione emerge dal modo in cui egli concepisce la natura del "potere nervoso" che farebbe da veicolo per la sensibilità dei corpi animali: il vero soggetto di questa sensibilità organica non è la materia nervosa in se stessa, bensì un "principio senziente" (*sentient principle*) legato all'anima.

Richiamandosi a una tradizione che risale a Lucrezio, Whytt distingue due principi, o poteri, dell'anima: la capacità di pensare e le funzioni sensoriali, laddove il principio del pensiero prende il nome di *animus*, mentre l'*anima* è la fonte delle sensazioni. Tuttavia, di contro a quanto avevano immaginato gli epigoni britannici di Cartesio, come Thomas Willis, l'anima sensitiva non è un principio separato e autonomo rispetto al soggetto del pensiero: «sono portato a pensare – scrive Whytt – che l'*anima* e l'*animus*, come sono stati chiamati, o l'anima sensitiva e l'anima razionale, siano un unico principio che agisce secondo differenti facoltà»[(14)]. La vita dipende quindi da un essere spirituale, che opera in funzione delle stimolazioni della materia nervosa, e tuttavia non è riducibile a una mera proprietà materiale. È certo, infatti, che «i poteri e le facoltà della mente non si ritrovano nella materia, […] o negli elementi, di cui gli antichi e i moderni hanno pensato che essa consistesse»[(15)]. Pertanto è scorretto identificare la fonte della vita con un'anima "ignea", così come aveva fatto Willis, che sotto questo rispetto si riallacciava all'atomismo classico.

Simpatia organica e riflessi muscolari: un problema ontologico

La ragione per cui i corpi degli esseri umani e degli altri animali sono in grado di interagire funzionalmente con l'ambiente esterno consiste quindi nell'unione fra questi corpi e altrettante anime, che sono in grado di reagire alle stimolazioni che si producono sul sistema nervoso e rispondono ad esse in modo teleologico, cioè in vista della salvaguardia della salute e delle continuazione della vita:

> Tale è la costituzione della nostra struttura, e la legge della meravigliosa unione dell'anima e del corpo, che la prima, a fronte di una sensazione spiacevole, produce quei movimenti e cambiamenti nel secondo, che naturalmente e nel modo più efficace tendono a diminuirla o a espellere la causa irritante[(16)].

L'anima sensitiva degli animali è diffusa su tutto il loro sistema nervoso, nel quale, in un certo senso, risiede. Whytt sostiene che essa è coestensiva con il sistema nervoso centrale: «l'anima non è confinata in un punto indivisibile, ma deve essere presente, ad un tempo, se non in tutte le parti del corpo dove

si trovano i nervi, per lo meno alla loro origine, vale a dire che deve essere diffusa su gran parte del cervello e del midollo spinale»[17]. In base a questa supposizione, risulta più semplice spiegare i movimenti involontari di animali vivisezionati, di contro alle teorie meccaniciste. Whytt concepisce l'operatività dell'anima sensitiva sul corpo nei termini di un sistema di coordinazione fra stimolazioni periferiche e risposte centralizzate[18,19]. Per descrivere tale sistema, egli utilizza il concetto di "simpatia": «la simpatia […] che si osserva fra i nervi delle diverse parti del corpo non si spiega meccanicamente, ma va attribuita all'energia di quell'essere senziente, il quale […] attraverso i nervi vivifica l'intera macchina»[20]. Utilizzando espressioni quali *simpathy* o *consent* in riferimento ai legami fra le varie parti del sistema nervoso, Whytt si riallaccia alla tradizione ippocratica, in cui il senso di unità organica dei viventi veniva concepito in termini, appunto, simpatetici.

La teoria di Whytt rappresenta dunque una forma di animismo. Riportata all'attenzione degli scienziati dalla *Theoria medica vera* del tedesco Ernst Georg Stahl all'inizio del Settecento, la tematica del coinvolgimento dell'anima nei processi fisiologici viene ampiamente sfruttata da alcuni medici scozzesi per dar conto della vita animale[7]. Ciò che può apparire un mero residuo metafisico, o una funambolesca operazione finalizzata a colmare vuoti teorici altrimenti inaggirabili, si rivela in realtà un potente strumento interpretativo dei dati sperimentali. Whytt riporta infatti i risultati di esperimenti condotti su rane decapitate e le sue osservazioni hanno un forte potenziale innovativo, giacché mettono in luce il ruolo del midollo spinale nella produzione di quello che successivamente verrà chiamato "arco riflesso"[21,22]. Whytt nota che, a seguito della decapitazione, si produce uno shock nervoso: «quando le zampe posteriori di una rana vengono ferite, immediatamente dopo che la testa è stata tagliata, non si osserva nessun movimento nei muscoli stimolati delle zampe»[23]. Tuttavia, dopo che il corpo della rana ha recuperato il tono muscolare, i suoi muscoli sono nuovamente ricettivi rispetto agli stimoli e riprendono a contrarsi per la presenza di un residuo di potere nervoso nel midollo spinale – secondo la terminologia di Whytt. Egli sintetizza in questo modo il risultato di molti esperimenti:

> Quando un muscolo qualsiasi della zampa della rana viene compresso, molti muscoli delle zampe e delle cosce si contraggono, anche dopo la decapitazione, se il midollo spinale è rimasto integro; ma quando questo viene distrutto, benché le fibre del muscolo stimolato vadano soggette a un debole tremolio, nondimeno i muscoli vicini rimangono completamente immobili[24].

Come già si è osservato in apertura, il carattere particolarmente accurato di queste osservazioni pare contrastare con l'impianto di fondo del discorso di Whytt, in cui l'anima, concepita come un essere spirituale, occupa un posto centrale. Egli indubbiamente avvertiva l'esigenza di non ridurre la sensibilità dei tessuti organici a proprietà del mero composto materiale che costituisce il vivente. Tutte le sue spiegazioni relative ai riflessi muscolari e all'attività degli organi vitali sono formulate in accordo con un ben preciso presupposto filosofico: vale a dire la tesi ontologica che la materia è una sostanza qualitativamente unitaria, universalmente caratterizzata dalla passività (la *vis inertiae*), e perciò incapace di produrre spontaneamente qualsiasi mutamento fisico. Trattando della natura del principio senziente, Whytt argomenta che:

> se si immagina che [l'Autore della natura] ha attribuito alle fibre animali la capacità di sentire e generare il movimento, senza aggiungere e unire ad esse un principio attivo, che serva da soggetto e causa di questi [fenomeni], riteniamo che si tratti di una supposizione inammissibile; giacché supporre che la materia possa, di per sé, attraverso una modificazione delle sue parti, divenire capace di sensazione o movimento, pare altrettanto irragionevole quanto ascriverle il potere di pensare[(25)].

Di sicuro, l'aderenza di questo schema teorico alle risultanze sperimentali diminuisce notevolmente quando si considerano casi di altro tipo, ossia le contrazioni dei muscoli presenti su arti amputati. Whytt parla di residui di potere nervoso nei nervi degli arti recisi dal corpo, ma la sua spiegazione si dimostra molto debole: se l'attivazione delle risposte muscolari dipende in ultima analisi dall'attività di un centro nervoso, l'arto amputato non dovrebbe contrarsi, poiché l'anima rimane legata al corpo che ha subito l'amputazione e non si frammenta in due principi separati. Le contrazioni dei muscoli esportati dall'organismo si spiegano meglio seguendo le teoria di Albrecht von Haller (1708-1777), il quale riteneva che le fibre muscolari fossero in se stesse irritabili, indipendentemente dall'anima e dal legame col sistema nervoso centrale. Haller è infatti stato un detrattore delle idee di Whytt e lo ha aspramente criticato in scritti composti tra gli anni Cinquanta e Sessanta[(26)].

In conclusione si può osservare come il problema di fondo della fisiologia di Whytt consista nel tentativo di mantenersi fedele a una concezione tradizionale dell'anima, quella cioè di ascendenza platonica che la identifica con un essere spirituale auto-sussistente, immortale, unitario e separabile dal corpo, mentre, al contempo, la nozione di "spirito sensibile" viene impiegata per dar conto delle funzioni di un corpo vivente e di una

materia organica[5,18,27]. Rispetto a questa ambiguità e a tutte le difficoltà che conseguono alla teoria dell'anima vitale e coestensiva col corpo, Whytt mette in campo un argomento di sapore teologico, tendente al panteismo: «così come Dio è presente ovunque e agisce in parti infinitamente distanti dello spazio, […] non possono le anime degli animali essere presenti ovunque nei loro corpi, muoverli e renderli vivi, contemporaneamente in tutte le loro membra?»[28].

Dalle anime degli animali al pensiero umano

La filosofia scozzese del senso comune ebbe un forte impatto sulla cultura accademica non solo britannica: nella prima metà del XIX secolo essa costituì il riferimento teorico principale per l'insegnamento della filosofia nei college americani, in particolare all'Università del New Jersey – poi rinominata Princeton – ove era stata importata dalla scozzese John Witherspoon. La visione del mondo che emerge dagli scritti di Reid viene costruita con l'intento di armonizzare le credenze dell'uomo comune (*plain man*) con la concezione scientifica della realtà, vale a dire il sistema della fisica moderna. In questo progetto rientra anche la considerazione filosofica delle scienze della vita e dei recenti progressi della medicina. Questa riflessione non ha tuttavia trovato spazio nelle sue opere edite ed è rimasta in forma manoscritta fino a pochi anni fa, quando i suoi appunti di scienza naturale sono stati pubblicati in edizione critica[29].

Come è stato mostrato dai suoi interpreti, le considerazioni che Reid dedica al problema della vita e della costituzione dei corpi animali risentono della lezione dei fisiologi della Facoltà di Medicina di Edimburgo e ci sono testimonianze della lettura da parte del filosofo scozzese dell'*Essay* sulla fisiologia animale di Whytt durante gli anni Cinquanta[30,31]. Si può ragionevolmente affermare che Reid si impossessò delle teorie sul principio vitale immateriale per impiegarle contro le tesi dei materialisti: la tradizione del materialismo britannico, che andava da Hobbes a Collins, veniva difesa nella seconda metà del Settecento dal chimico Joseph Priestley (1733-1804), il quale avversò apertamente la filosofia scozzese del senso comune. Secondo Priestley, tutti i fenomeni fisici e biologici risultano dall'interazione di atomi materiali, fra i quali si instaurano specifici rapporti di carattere energetico. Rispetto alla questione della vita e del pensiero, egli difendeva una forma di emergentismo: la capacità di sentire e pensare "emerge" dalla stessa costituzione materiale dei corpi viventi, sicché non ha nulla a che vedere con una supposta anima immateriale. Reid entrò in polemica con questa posizione

tra gli anni Settanta e Ottanta in una serie di appunti manoscritti, in cui emerge con chiarezza la sua adesione a una dottrina analoga a quella di Whytt:

> [Rispetto alla questione] se il principio della vita consista in una sostanza indivisibile unita al corpo durante la vita e separata da esso al momento della morte, oppure se tutti i fenomeni della vita risultino dalla particolare organizzazione del corpo o di una parte di esso, e la morte [consista] nella rottura di alcuni ingranaggi o nel danneggiamento di parti essenziali della macchina; [di fronte a tale problema] non vedo ragionevoli congetture contro la prima di queste ipotesi[32].

Reid è quindi pronto a riconoscere che esiste «una differenza specifica fra la materia animata e quella inanimata»[33], ma questa differenza non dipende dalla materia stessa e della sua particolare disposizione, bensì dal fatto che «la materia animata possiede un principio della vita (*principle of life*) congiunto con essa, il quale pervade l'intero animale o vegetale, e lo rende un essere unitario»[34]. Il regno dei viventi in generale si caratterizza quindi per la presenza di una componente spirituale presente in ogni organismo, le cui parti interagiscono in modo funzionale proprio in virtù di questo spirito. La spiritualità, agli occhi di Reid, è ciò che costituisce l'anello di congiunzione fra gli esseri umani e le altre specie animali, in quanto l'unione fra gli spiriti vitali e i corpi viventi è analoga all'unione fra l'anima e il corpo umano: «sia gli animali, sia i vegetali sono uniti ad alcunché di immateriale, grazie a una connessione analoga a quella che concepiamo fra l'anima e il corpo»[35]. In Reid il concetto di "spirito" è dunque più esteso e ha un significato più ampio rispetto a quanto riteneva Cartesio: esso infatti investe anche i regni animale e vegetale, oltreché la specie umana, e soprattutto gli spiriti vengono considerati responsabili non solo del pensiero razionale, ma anche delle funzioni vitali. Come è stato giustamente rilevato, una delle fonti principali delle riflessioni di Reid su queste tematiche è proprio la trattazione fisiologica di Whytt[19,30].

L'idea di una connessione fra l'anima e il corpo caratterizza anche le riflessioni di Reid sulla genesi dei pensieri e sul rapporto fra organi di senso e intelletto. Un tratto comune a tutte le ricerche dei pensatori scozzesi di quest'epoca è il richiamo al metodo induttivo e sperimentale come l'unica via d'accesso legittima ai fenomeni mentali. Quella che all'epoca di Reid veniva indicata come "pneumatologia" e che oggi verrebbe probabilmente rubricata sotto le indagini di scienza cognitiva è quindi un tipo di ricerca empirica, basata sull'osservazione dei fatti psicologici e sull'introspezione[36]. Questa struttura epistemologica non impedisce tuttavia a Reid di tracciare un confine netto fra le operazioni ascrivibili alla materia e gli atti dell'intelletto.

Gli *Essays on the Intellectual Powers of Man* (1785) si soffermano a lungo sul problema della percezione sensibile e a proposito delle condizioni necessarie affinché questa si verifichi, Reid afferma:

> L'oggetto, o immediatamente o attraverso un certo mezzo, deve produrre un'impressione sull'organo. Senza questo, un'impressione non potrebbe imprimersi sul nervo e senza il nervo essa non potrebbe imprimersi sul cervello. Qui finisce il ruolo della materia o, quanto meno, non possiamo seguirla oltre; il resto spetta all'intelletto[37].

Reid pensa quindi che la consapevolezza introspettiva di un soggetto percipiente, così come tutte le altre operazioni intellettuali superiori – il ragionamento, la deduzione logica, la concezione di entità astratte e così via – necessitino di una mente immateriale come loro soggetto, ossia di un'anima. Che quest'anima e il corpo interagiscano, e che le percezioni sensoriali non sarebbero possibili in una mente disincarnata, appaiono a Reid tesi solidissime, perché confermate dai fatti di esperienza. Infatti, se «l'anima e il corpo operano l'una sull'altro secondo stabili leggi di natura», il compito del filosofo consiste nello «scoprire queste leggi attraverso l'osservazione e l'esperimento»[38]. La necessità di ammettere un'anima spirituale per dar conto del pensiero si associa, in Reid, a una critica di tutte quelle correnti filosofiche che tendevano invece a escluderla dai discorsi scientifici. Nel Settecento britannico avevano avuto una vasta eco le teorie associazionistiche di David Hartley (1705-1757), difese anche dal già citato Priestley: costoro ritenevano che il pensiero si formasse per l'associazione delle vibrazioni di una sostanza eterea presente nei nervi. In risposta alle loro speculazioni, Reid afferma che «niente si può immaginare di più ridicolo del fatto che il movimento o una modificazione materiale possa produrre il pensiero»[39]. La stessa teoria delle vibrazioni nervose è ascientifica, perché non trova conferma nelle dissezioni anatomiche dei medici, cosa che proprio Whytt aveva notato. Nel suo saggio di fisiologia, egli aveva infatti osservato che le contrazioni dei muscoli «non possono essere dovute a vibrazioni elastiche eccitate nelle loro fibre o nel fluido nervoso presente in esse»[40].

È chiaro che tanto Whytt quanto Reid favorivano un'interpretazione dei risultati sperimentali in chiave apologetica, ossia tendevano a costruire sistemi scientifici allineati con l'antropologia cristiana, secondo cui l'essere umano è costituito da due principi irriducibili. Il medico e il filosofo condividevano infatti un medesimo presupposto teorico, l'idea cioè che la materia fosse fonte di mera passività – ciò che essi esprimono attribuendole semplice *vis inertiae*, ossia l'effettiva mancanza di potere attivo – mentre l'attività e la capacità di dare inizio al movimento sono prerogative dello spirito. L'impalcatura

epistemologica di questo discorso è radicata in una visione gerarchica della realtà, in cui la "catena dell'essere" si determina in base alla maggiore o minore prossimità a Dio, concepito come puro spirito. Nei manoscritti di Reid dedicati alla critica del materialismo di Priestley si afferma che «non c'è ragione di pensare che [Dio] abbia creato solo un tipo di sostanza», giacché è più coerente con quanto si osserva in natura ritenere che «egli abbia creato diversi tipi [di esseri], distinti secondo il rango e la dignità, e che i più bassi siano subordinati ai più alti»[41].

Conclusione

Le posizioni dei due autori che si sono presentate permettono di trarre alcune conclusioni di carattere generale. In primo luogo, si può notare come nel contesto dell'Illuminismo scozzese le discussioni di ordine anatomo-fisiologico si riallacciassero a dibattiti di più ampia portata, che coinvolgevano questioni antropologiche, filosofiche e religiose. D'altronde, i risultati di un autore come Whytt, che li presentò in forma sistematica appoggiandosi su precise basi speculative, contribuirono essi stessi a plasmare le discussioni che i filosofi intrattenevano nelle accademie, nei club privati e nelle università. Tutto questo ci porta a sostenere che, se è vero che nel Settecento il richiamo al metodo sperimentale era comune a intellettuali impegnati in ricerche di varia natura, lo stesso appello ai "fatti" si intrecciava sovente con ben precise assunzioni di natura metafisica, come per esempio l'immaterialità del pensiero e della causa della vita.

In secondo luogo, dalla ricostruzione proposta nei paragrafi precedenti emerge un'istanza che caratterizza buona parte del movimento illuministico in Scozia: di contro a quanto avvenne in Francia, e con la pur notevolissima eccezione di Hume, gli intellettuali scozzesi del Settecento tentarono di non contraddire la tesi di una piena convergenza fra ragione naturale e rivelazione. Per questo motivo le teorie fisiologiche di Whytt presentano una singolare affinità con un sistema filosofico come quello di Reid: entrambi concepirono l'anima in termini sostanzialistici, benché sul piano descrittivo essi dichiarassero di mantenersi fedeli a un modello naturalistico, ossia la scienza sperimentale di Galileo e Newton. D'altronde, secondo Reid, il fatto che piante e animali posseggano un'anima, analoga, seppur inferiore, allo spirito umano, rientra nel quadro generale di una filosofia che dovrebbe rispecchiare le credenze del senso comune[42]. Ma questo concetto di "senso comune" è declinato secondo precise credenze religiose.

BIBLIOGRAFIA

1: Sher RB: *Science and Medicine in the Scottish Enlightenment.* In "The Scottish Enlightenment: Essays in Reinterpretation", 2000: 99-156, University of Rochester Press, Rochester.

2. Emerson RL: *The Founding of the Edinburgh Medical School.* Journal of the History of Medicine and Allied Sciences 2004; 59, 2: 183-218.

3. Paoletti C: *Studi medici e discussione filosofica.* In "La difesa dell'errore. Senso comune e filosofia positiva in Thomas Brown", 2006: 61-104, CLUEB, Bologna.

4. Rocca J: *William Cullen (1710–1790) and Robert Whytt (1714–1766) on the Nervous System.* In "Brain, Mind and Medicine: Neuroscience in the 18th Century", 2007: 85-98, Springer, New York.

5. Wright JP: *Metaphysics and Physiology: Mind, Body and the Animal Oeconomy in the Eighteenth-Century Scotland.* In "Studies in the Philosophy of the Scottish Enlightenment", 1990: 251-301, Clarendon Press, Oxford.

6. French RK: *Robert Whytt, the Soul, and Medicine.* The Wellcome Institute of the History of Medicine, 1969, London.

7. Wright JP: *Materialism and the Life Soul in Eighteenth-Century Scottish Physiology.* In "The Scottish Enlightenment: Essays in Reinterpretation", 2000: 177-197, University of Rochester Press, Rochester.

8. Lehrer K: *Thomas Reid.* Routledge, 1989, London and New York.

9. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 16.

10. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 27.

11. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 6.

12. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 129.

13. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 132.

14. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 148.

15. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 147.

16. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 101.

17. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, pp. 201-2.

18. Bassiri N: *The Brain and the Unconscious Soul in Eighteenth-Century Nervous Physiology: Robert Whytt's Sensorium Commune.* Journal of the History of Ideas 2013; 74, 3: 425-448.

19. Maione M: *Scienza, linguaggio, mente in Thomas Reid.* Carocci, 2001, Roma.

20. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 98.

21. Canguilhem G: *La formation du concept de réflexe aux XVIIe et XVIIIe siècles.* Presses Universitaires de France, 1955, Paris.

22. Wübben Y: *Transhumane Physiologie. Bilder und Praktiken des Reflexes (Thomas Willis, Robert Whytt, Marshall Hall).* In "Transitions and Borders between Animals, Humans and Machine: 1600-1800", 2010: 105-121, Brill, Leiden.

23. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 501.

24. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 510.

25. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 128.

26. Duchesneau F: *Sensibilité et structure organique: l'alternative Whytt - Haller.* In "La physiologie des Lumières: Empirisme, Modèles et Théories", 1982: 171-234, Nijhoff, The Hague.

27. Wright JP: *Substance versus Function Dualism in Eighteenth-Century Medicine.* In "Psyche and Soma", 2000: 237-254.

28. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 203.

29. Wood PB: *Thomas Reid on the Animate Creation: Papers relating to Life Sciences.* Edinburg University Press, 1995, Edinburgh.

30. Paoletti C: *Thomas Reid e le scienze mediche.* Rivista di storia della filosofia 2006; 61, 2: 317-343.

31. Wood PB: *Thomas Reid and the Culture of Science.* In "The Cambridge Companion to Thomas Reid", 2004: 53-76, Cambridge University Press, Cambridge.

32. Wood PB: *Thomas Reid on the Animate Creation: Papers relating to Life Sciences.* Edinburg University Press, 1995, Edinburgh, pp. 236-7.

33. Wood PB: *Thomas Reid on the Animate Creation: Papers relating to Life Sciences.* Edinburg University Press, 1995, Edinburgh, p. 232.

34. Wood PB: *Thomas Reid on the Animate Creation: Papers relating to Life Sciences.* Edinburg University Press, 1995, Edinburgh, p. 224.

35. Wood PB: *Thomas Reid on the Animate Creation: Papers relating to Life Sciences.* Edinburg University Press, 1995, Edinburgh, p. 218.

36. Ducheyne S: *Reid's Adaptation and Radicalization of Newton's Natural Philosophy.* History of European Ideas 2006; 32, 2: 173-189.

37. Reid T, Haakonssen K, Brookes DR: *Essays on the Intellectual Powers of Man.* Edinburgh University Press, 2002, Edinburgh, p. 75.

38. Reid T, Haakonssen K, Brookes DR: *Essays on the Intellectual Powers of Man.* Edinburgh University Press, 2002, Edinburgh, p. 283.

39. Reid T, Haakonssen K, Brookes DR: *Essays on the Intellectual Powers of Man.* Edinburgh University Press, 2002, Edinburgh, p. 87.

40. Whytt R: *The Works of Robert Whytt.* Balfour, 1768, Edinburgh, p. 131.

41. Wood PB: *Thomas Reid on the Animate Creation: Papers relating to Life Sciences.* Edinburg University Press, 1995, Edinburgh, p. 234.

42. Paoletti C: *Thomas Reid naturalista.* Dianoia 2001; 6: 163-183.

ENTIA MORBORUM O NOMI? UN'ANALISI FILOSOFICA DELLE MALATTIE

Germana Pareti

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione
Università degli Studi di Torino
Ibfm, CNR - Segrate (MI)

Parole chiave: *Malattia*
Causa
Ontologia

Key words: *Disease*
Cause
Ontology

Riassunto

Le ontologie mediche contemporanee risalgono al dibattito tra essenzialisti e nominalisti tra Sette e Ottocento. I medici francesi e i naturalisti della *naturhistorische Schule* si stavano affrancando dalle tassonomie, ma reificavano ancora le malattie, sovente confondendole con le cause. A poco a poco funghi, parassiti, lieviti assunsero il ruolo di nuovi enti. Movendo dalle premesse ontiontologizzanti e anticontagioniste dei suoi studi giovanili, sul finire dell'Ottocento Virchow recepì la portata delle scoperte di Koch e Pasteur. Con l'introduzione della patologia cellulare e della batteriologia, cellule e microrganismi rimpiazzarono i vecchi enti della filosofia naturale.

Abstract

Contemporary medical ontologies date back to the debate between essentialism and nominalism in the 18th and 19th centuries. At that time, even though Bichat, Broussais and the exponents of *Naturhistorische Schule* were dropping out taxonomies, they were still in the process of reifying diseases, often confusing them with causes. Gradually, fungi, parasites, yeasts gained the role of new essences.

Moving from the antiontological and anticontagionist conception of his youthful studies, at the end of the nineteenth century Virchow recognized the value and the extent of Pasteur and Koch's discoveries. Through the introduction of the cellular pathology and bacteriology, cells and microrganisms replaced the old *entia* of the natural philosophy.

Introduzione

Le ontologie mediche sono oggi uno strumento imprescindibile nella pratica sanitaria e nel *semantic web*. Creando vocabolari che integrano in uno schema unitario le informazioni di centinaia di biblioteche, consentono di evitare errori ed eterogeneità in materia di definizioni, di immagazzinare, riorganizzare, condividere e comunicare terminologia e conoscenze scientifiche[1]. Storicamente, in ontologia medica è prevalsa una concezione "essenzialistica", secondo la quale le malattie sarebbero *entità* responsabili di una discontinuità tra gli stati di salute. Benché possa apparire anacronistico, l'essenzialismo non è scomparso in medicina. Con una classificazione delle malattie esplicativa più che descrittiva, il nuovo essenzialismo si propone di «costruire ontologicamente le malattie» come fecero i grandi medici dell'età moderna[2,3,4]. Persino Claude Bernard aveva classificato le malattie come 1. entità reificate, 2. cambiamenti nei tessuti, 3. obbedienti alle leggi della fisiologia che stabiliscono relazioni causali tra ambiente esterno e strutture fisico-chimiche interne.

Tuttavia, quando le malattie vengono sostanzializzate, la questione si fa complessa. Accade non di rado che le malattie siano confuse con le *cause*. Ha fatto scuola il caso dell'asma: essendo riconducibile a molte cause differenti, secondo alcuni l'asma non esiste[5]. Difatti i medici essenzialisti incontrano difficoltà a considerarla un'entità a sé stante, giacché non possono identificarne neppure una caratteristica specifica. Nel 2006 un editoriale di «The Lancet» suggeriva di "liberarsi" da quel termine[6]. E chi propone di mantenerlo, lo ritiene utile soprattutto per identificare rapidamente le malattie a fini di cura.

L'eccesso di reificazione ha creato non poche frizioni tra medici e filosofi, ai quali si fa notare che l'analisi filosofica non basti a formulare una diagnosi. Il vocabolario filosofico appare datato. Nozioni come "necessario", "sufficiente", "rapporto causale" sono ritenute responsabili di una rappresentazione ontologica del mondo che lo fa sembrare costruito con blocchi statici, rigidamente fissati e incollati dal cemento causale[7]. Il vocabolario essenzialista è accusato di esser figlio di una visione statica, pre-darwiniana, della natura, di un mondo gerarchicamente organizzato, nel quale le entità di malattia sono tipi separati[8]. C'è chi sostiene invece che le malattie sono entità evolventisi, "astrazioni" da tipi patologici variabili e passibili di sviluppo. Altri attacchi contro l'essenzialismo provengono oggi da ambienti sensibili alle implicazioni etico-sociali della biomedicalizzazione. L'«ostinazione dell'essenzialismo» viene stigmatizzata negli ambienti gay, dove non è passata inosservata la sostanzializzazione dell'entità patologica

identificata con il paziente, al quale si dice «You are HIV» e non «You have HIV»[9].

Ciononostante l'essenzialismo sembra ancora in grado di offrire risposte ai problemi semantici della diagnosi. Trent'anni fa John G. Scadding (professore emerito di Medicina all'Università di Londra) prendendo l'avvio da una *lecture* del filosofo morale Richard M. Hare presentata nel simposio *What can philosophy do for medicine?*, rovesciava i due termini della relazione, domandandosi che cosa potesse fare la medicina per la filosofia[10,11]. In quel contesto emergeva l'importanza del nominalismo ai fini della diagnosi. Anche Karl Popper era convinto che, limitandosi a stabilire una correlazione tra nomi e fenomeni, il nominalismo evitasse di cadere nella trappola di dover rivelare l'essenza del *definiendum*. Di conseguenza, non risparmiava critiche alle definizioni essenzialistiche che "sembravano" a enunciati scientifici, ma trovavano posto solo in letteratura, retorica e politica[12]. A distanza di anni – osservava Scadding – i medici continuano a ritenere le definizioni nominalistiche strumenti utili per sintetizzare in un solo nome l'insieme degli enunciati finalizzati alla diagnosi[13]. Quando si usa la parola "influenza", si dà per scontato che si alluda a un'affezione causata da un *virus*.

Discussioni di questo genere riflettono una concezione *causale* della malattia: se la diagnosi consiste nell'identificazione della malattia, allora la possibilità di successo terapeutico vale per le sole affezioni delle quali è nota la causa. Così si dimentica che (semmai) la malattia è l'*effetto* di una causa. Siccome purtroppo non sempre il processo diagnostico mette capo a un esito indubbio, si guarda con speranza all'analisi nominalistica, dalla quale potrebbero derivare implicazioni fattuali utili.

Per quanto possa essere epistemicamente sbagliata, l'identificazione della malattia con la causa è prassi abituale nel *dialogo* tra medico e paziente, che però non è scevro da equivoci. Pertanto Scadding proponeva quattro modi di definizione della malattia: attraverso la descrizione *clinica* dei *sintomi*; con il riferimento a un'alterazione *anatomica* oppure a un'anomalia *funzionale*; laddove sia nota la *causa*, accettando per comodità la definizione in termini causali. In sostanza, nella *definizione* di malattia si fa riferimento a un insieme di fenomeni anomali che, presentandosi in uno o più organismi, li mettono in condizione di «differire dalla norma» della loro specie, ponendoli in uno stato di svantaggio biologico[14,15].

Scadding era del parere che la medicina potesse ancora rendere un servizio alla filosofia. Il fatto che medici e filosofi morali condividano l'idea che il concetto di "definizione" sia «il termine più comune dalla logica

aristotelica che sopravvive nel linguaggio medico contemporaneo» mostra che i due saperi si sono fatti vicendevolmente da sponda[16], come si evince dalla medicina ottocentesca, nella quale ebbe luogo il passaggio a un nuovo paradigma.

Voci fuori dal coro

La ripartizione introdotta da Scadding (segni, strutture, funzioni, cause) corrisponde grosso modo alle tappe delineate da Michel Foucault in *Nascita della clinica*[17]. Nel Settecento, osservava Foucault, la malattia si presentava come sintomi e segni, al di là dei quali «non c'è più essenza patologica». Con l'esplorazione dello spazio corporeo, la medicina dei sintomi fu superata da quella degli organi, dei focolai, delle cause. L'anatomia patologica di Bichat non escludeva però l'ordine delle classificazioni. L'idea che la malattia disponesse di un "luogo solido" poneva l'interrogativo se *tutte* le malattie avessero un correlato lesionale. Nel terzo passaggio, della medicina fisiologica, furono ammesse malattie *senza* lesioni come le febbri e le nevrosi. Broussais circoscriveva la fisiologia del fenomeno morboso all'irritabilità. Nel 1816, anno di pubblicazione dell'*Examen de la doctrine généralement admise*, scomparve l'*essere* della malattia, rimpiazzato dalla "sofferenza organica". Ma questa idea implicava che ci fosse un rapporto tra l'organo e l'agente, e nella quarta fase si introdussero le cause, gli agenti di perturbazione. In questa epoca ebbe origine la medicina degli agenti patogeni destinata a dominare il secondo Ottocento.

Mentre Foucault si fermava agli inizi del secolo, chi ne seguì gli sviluppi nella medicina positivistica fu il suo maestro Georges Canguilhem, il quale assegnò un posto di rilievo a Bernard, che vide nella malattia un disordine funzionale[18]. Partendo da osservazioni sulla glicosuria, Bernard si era convinto della continuità tra processi normali e patologici. Salute e malattia non sono due principi distinti; ma tra essi sussistono impercettibili differenze di grado. L'idea di una sostanziale armonia tra i fenomeni viventi non impediva però a Bernard di farsi campione del determinismo, concetto che si vantava di aver introdotto nelle scienze della vita. Ma, secondo Canguilhem, il dissolvimento del patologico non poteva valere nel caso delle malattie infettive e nervose. Altrettanto illegittima gli appariva la riduzione degli aspetti qualitativi a quelli quantitativi dei fenomeni viventi, che finiva per essere una negazione della qualità. Si palesavano invece distinzioni *qualitative* tra il normale e il patologico: la malattia è privazione e perdita, scomparsa di un ordine fisiologico, financo apparizione di un nuovo ordine vitale. Era naturale che

queste riflessioni sull'esperienza del soggetto malato preparassero il terreno alle ricerche di Foucault sul rapporto tra vita e morte, sulla follia, sulla medicina sociale ecc.

Enti o cause?

Già Platone e Aristotele nelle loro teorie etiche stabilivano paralleli tra le condizioni di salute e di bontà dell'uomo. L'iscrizione di Delo citata nell'*Etica Nicomachea* recitava che è «ottimo essere in salute». Ma oggi, quando si parla di malattia, il quadro si complica perché sovente i vocabolari presentano una ridondanza terminologica. In quello anglosassone a *disease* e *illness* si aggiungono *sickness* e *disturbance*. Un paziente affetto da diabete (*disease*) non si sentirà *ill* se seguirà una terapia e una dieta adeguate.

Ancora in un recente passato si obiettava che le malattie non sono oggetti fisici, ma entità diffuse e nascoste. Due secoli fa, lo *status* ontologico delle malattie non era ben definito. Diverse tendenze si profilavano nelle scuole mediche tra Sette e Ottocento, in particolare tra quella di Parigi e quella tedesca, le quali avevano condiviso l'impostazione vitalistica. A cavallo tra i due secoli non si era esaurito lo sforzo di "irreggimentare" le malattie, sia pure anche soltanto nominandole e classificandole, come Linneo aveva fatto con le piante e gli animali.

Ma ora le cose stavano per cambiare. Bichat non inseguiva più il miraggio di un unico principio vitale; semmai indagava le varie funzioni vitali insite nei diversi organi e tessuti[19,20]. Il suo successore Broussais si spingeva a correlare processi generali come le febbri alle condizioni *locali* degli organi interni. Egli lamentava che i quadri nosologici fossero «pieni» di classi, generi e specie, senza che fosse riconosciuto il ruolo del «circolo indivisibile delle funzioni»[21,22]. Le classificazioni venivano riformulate *sine die* fino a provocare il caos: i "classificatori" attribuivano il nome di *esseri essenziali* a semplici sintomi e cadevano nelle più assurde contraddizioni. Incurante della dottrina browniana, Broussais si opponeva all'idea che "forza" e "debolezza" fossero «due esseri che si dividono l'impero delle malattie», ed esortava a «fissare l'attenzione sugli organi». Nessuna febbre sfuggiva alla smania di trovare *génies*, *élémens*, «legioni di esseri astratti più o meno intellegibili» che facevano passare lo stato degli organi in secondo piano, come effetto dell'influenza «maligna» di un qualche principio. Le malattie "essenziali", che pure «dovrebbero esistere di per sé», come potevano essere indipendenti dalle irritazioni locali?

Ancor più che in Francia, nella Germania del primo Ottocento il vitalismo della *Naturphilosophie* si era diffuso dalle scienze della natura vivente alla medicina. Ma ora si respirava aria nuova, grazie anche alla contaminazione con la scuola parigina. La nascita dei laboratori sperimentali coronò la marcia di sviluppo della medicina tedesca, che si andava lentamente affrancando dalle dottrine idealistiche della natura.

Frattanto, il dilagare delle malattie infettive esigeva interventi ben più radicali delle tassonomie. Occorreva una spiegazione unitaria, nella quale potessero trovare posto le differenze che si manifestavano tra le malattie epidemiche. Se pure l'idea che esseri organizzati microscopici sono responsabili di contagi e infezioni era già stata avanzata a partire dalle osservazioni condotte tra Sei e Settecento da Leeuwenhoek, il concetto di "germe" in medicina si limitò in un primo momento al significato che aveva in botanica, cioè di un essere in grado di dar vita a un'altra entità simile a esso. Nell'Ottocento, invece, l'idea del germe si trasformò in quella di un vero e proprio microrganismo patogeno. Ma ne era la causa o un effetto, ovvero era un parassita che prolifera su un tessuto di per sé già malato? La malattia era qualcosa di proveniente dall'esterno o una reazione dell'organismo? Contagio e infezione potevano considerarsi lo "stesso" fenomeno?

La mescolanza tra istanze tassonomiche, interpretazione "parassitica" e ricerca di entità autosufficienti di malattia caratterizza la concezione di Johannes Lucas Schönlein, docente di patologia speciale a Friburgo, fautore della duplice transizione nella medicina tedesca del primo Ottocento, da un'impostazione storico-naturalistica a una filosofica e, in seguito, scientifica. Schönlein, Karl W. Stark e Ferdinand Jahn furono i principali rappresentanti della *Naturhistorische Schule*. L'impostazione empirica dei clinici aderenti a questa scuola non impedì loro di elaborare un insieme di quadri clinici astratti che costituirono il fondamento di un sistema "naturale" di tipi e famiglie di malattie concepite come processi locali. Quando, nel 1895, Rudolf Virchow delineò il panorama storico di «cent'anni di patologia generale», la confusione da lui definita «senza speranza e senza fine» tra enti e cause di malattie volgeva al termine[(23)]. Si aveva ormai la certezza che la cellula era l'unità vivente e che le cellule non si formano in un citoblastema indifferenziato, ma quelle nuove nascono dalle vecchie e i processi plastici seguono le leggi della riproduzione ereditaria. L'entità morbosa andava ricercata nella cellula o un insieme di cellule alterate.

Tuttavia, quando nel '40 Virchow muoveva i primi passi nella professione medica tra i minatori dell'Alta Slesia affetti da tifo, la patologia doveva ancora fare piazza pulita di molte idee dei filosofi. Il manuale di patologia di

Hermann von Lotze era un esempio dell'influenza pervasiva della medicina filosofica: pur confutando il concetto di forza vitale, e nonostante il rinvio ai principi della meccanica, Lozte considerava il corpo malato come un "tutto" e – commentava Virchow – non era progredito di un solo passo sulla strada della medicina positiva. In realtà Lotze aveva attribuito priorità alle *parti* più che all'organismo inteso come "tutto"[24]. Lo squilibrio tra le parti nel corpo è causa della malattia, che ha origine quando l'organismo non riesce più a contrastare il propagarsi dell'alterazione nella struttura e tra le funzioni dei suoi elementi.

Una selva di enti

Per Virchow ogni parte alterata del corpo è in relazione *parassitica* con le parti sane, perché vive a loro spese. A monte di questa tesi si intravedono ben *tre* idee differenti di parassitismo. La scoperta di svariate malattie micotiche aveva svelato la compresenza di due forme di vita, fianco a fianco. Ma la teoria parassitica ottocentesca che sottendeva un'analogia tra parassiti e tumori era ben diversa sia dall'antica concezione di Paracelso, che vedeva nel parassita un'organizzazione secondaria che *nasceva* nel corpo malato, sia dalla dottrina delle *Pilzkrankheiten* dei naturalisti storici tedeschi. Schönlein e i patologi della scuola naturalistica avevano scoperto che certi esantemi erano causati da un fungo. Da quel momento, una serie di piante parassitarie fu considerata all'origine delle più svariate malattie nell'uomo e negli animali. Ma i patologi della prima metà del secolo confondevano ancora *l'ens* con la *causa morbi*. Il parassita poteva sì essere causa, ma non era *la* malattia. A poco a poco, gli enti si trasformarono in cause e i medici cominciarono a vedere le «entità parassitiche» come cause di malattia: «Il parassita era dunque non *la* malattia, bensì un organismo estraneo al corpo, che viveva "sul, nel e con il" corpo»[25]. Anche per il patologo di Jena Karl Stark, *Krankheit is Leben*: la "vera" malattia è un processo vitale, una condizione "positiva" interna della vita. Il carattere "parassitico" non è peculiare al solo stato morboso, ma è una proprietà che spetta «a ogni vita», una condizione relativa e temporanea, come è nelle piante e negli animali che possono ospitare parassiti. Lo stesso accade nel corpo sano, nel quale, sebbene agiscano patogeneticamente, i parassiti possono rimanere silenti.

Pertanto non potevano ritenersi del tutto soddisfacenti le ipotesi sia di *analogie* tra parassiti e neoformazioni tumorali sia di un "attacco" di microrganismi esterni. Da un lato, era improbabile che in uno stesso corpo convivessero due cose distinte: la *causa viva* e *l'ens morbi*. E da un altro lato,

benché fosse esaltante la metafora della battaglia tra cellule e batteri, era però evidente che non sempre i microrganismi da soli bastavano a provocare una malattia. Un'alternativa era rappresentata dalle dottrine chimiche, secondo le quali la fermentazione era all'origine di molti effetti dannosi. Difatti questo processo era innescato dall'attività di enti microscopici che potevano essere totalmente inoffensivi nei corpi umani, ma anche esercitare un'azione velenosa. Occorreva però un intermediario, e lo si trovò nelle sostanze nocive prodotte dai microrganismi e dai "funghi fermentativi". Insieme con le tossine e le ptomaine già note in chimica farmaceutica, queste sostanze dagli effetti tossici contribuirono ad accrescere il numero delle malattie, destinato ancora ad aumentare.

La concezione che esistessero microrganismi patogeni per *tutte* le malattie era fortemente ontologizzante. Tuttavia anche chi come Virchow aveva sostenuto con il passare del tempo convinzioni sempre più ontologizzanti, ammetteva che, nonostante i progressi della medicina, non era possibile trovare agenti patogeni per *tutte* le malattie contagiose. Le stesse formazioni tumorali sfuggivano alle reti dell'ontologia. Carcinomi e sarcomi, encondromi e mixomi, si comportavano come malattie infettive, ma senza essere causati né da funghi né da germi. A un certo punto, la stessa ipotesi parassitica sembrò inefficace nella spiegazione delle malattie infettive. Persino chi ne era convinto, ne riconosceva i limiti. Nell'*Allgemeine Pathologie* Stark aveva combinato in maniera curiosa elementi della vecchia dottrina delle infiammazioni con la dottrina delle idiosincrasie. Alle (pre)disposizioni faceva risalire l'insorgenza dei diversi tipi di reazione, secondo la sensibilità individuale. In effetti, quando alludeva alle *Anlagen* (qualitative, quantitative, della vecchiaia, della specie ecc.) Stark mostrava di non essersi liberato della dottrina dei temperamenti e di interpretare in termini di costituzione anche le risposte immunitarie dell'organismo. Per chi invece era scettico sull'efficacia delle disposizioni, l'immunità era «l'eccezione», anche se, dopo un *contagium*, era rara «la predisposizione ad ammalarsi dello stesso»[26].

Di fatto il contagio sembrava esistere e propagarsi anche per vie misteriose. E questa era una spina nel fianco per Virchow, che non risparmiava critiche alla dottrina del *contagium vivum*, della quale – a metà secolo – era ancora appassionato sostenitore Jacob Henle. Maestro di Robert Koch, Henle era altresì un valente anatomico e istologo microscopista, ma pur di mantenersi fedele al principio del *contagium animatum* fu restio ad accogliere le scoperte che si stavano accumulando nell'ambito della patologia. Nel suo saggio del 1840 sui miasmi e i contagi, la materia del contagio è descritta non soltanto come materia organica, ma è altresì *vivente*, «animata» come un organismo

parassitico. Le unità organiche contagiose sono elementi autoriproducenti e costituiscono sia il germe sia la causa della malattia[27,28]. Ma "contagio" denotava anche l'idea del miasma inteso come veicolo infettivo. Ogni malattia è attivata dal *proprio* materiale specifico, il quale agisce sotto forma di contagio se ha origine per contatto *diretto* da una persona infetta. Se invece non proviene da umani, si tratta di un miasma. Il *contagium animatum* avviene allora per emissione di decomposizione organica dalla terra o dall'acqua sotto forma di gas ed è caratterizzato da un andamento epidemico. Henle, che aveva condotto osservazioni su esantemi, sputo, emorragie, escrezioni nelle malattie contagiose, sudore ecc., dubitava che l'urina contenesse «la specifica *materia peccans* della febbre contagiosa, che è il *contagium*». Nella sua grandiosa rappresentazione si mescolavano troppe cose, il che favorì un altro imminente avvicendamento ontologico. Di lì a breve difatti le idee sul contagio diffuso dai miasmi sarebbero scemate. Nuovi enti minacciosi stavano per prendere il posto delle arie infette all'origine delle malattie. A dare man forte nell'operazione di annientamento di quelle cause "fantasiose" contribuì però anche il movimento anticontagionista che si andava sviluppando in Europa e in America.

Chimica e anticontagionismo

Per lo storico Erwin Ackerknecht quel movimento "rivoluzionario" non poteva non incontrare le simpatie del giovane radicale Virchow, impegnato a ricercare le cause "sociali" delle malattie[29,30]. Già François Magendie aveva sostenuto che quattro *maladies quarantenaires* (lebbra, tifo, febbre gialla e colera) non erano contagiose, mentre era in dubbio sulla peste[31,32]. Sotto la sua influenza, molti medici francesi sottoscrissero nel '48 una dichiarazione anticontagionista nei riguardi del colera. Dopo aver enumerato svariate possibili cause dell'epidemia, da quelle telluriche e geografiche a quelle morali, in *Du choléra épidémique* Ambroise Tardieu liquidava l'ipotesi del contagio, portando numerose prove a suo sfavore, compreso il caso di un gruppo di pellegrini musulmani che, ammalatisi alla Mecca, non avevano però diffuso il flagello[33]. Le varie epidemie che si abbatterono sull'Europa fino agli anni 50 non registrarono un declino dell'anticontagionismo. Anzi. In genere l'anticontagionismo si accompagnava a una vivace opposizione alla quarantena e alla sporcizia. L'evidente miglioramento nelle condizioni di vita dopo l'eliminazione del "sudiciume" induceva a stabilire un nesso causale stretto tra sporcizia e malattia. Sempre nel '48, a proposito dell'epidemia di tifo in Alta Slesia, Virchow dichiarava che «non esistono fatti che dimostrino

il contagio, mentre certe esperienze depongono a sfavore [di questa ipotesi] e quasi tutti i processi trattati qui di seguito si possono spiegare con l'endemicità della causa della malattia»[34]. *Non* era perciò il contagio a insorgere endemicamente, con uniformità temporale e spaziale; endemica era la *causa* delle malattie.

Quali potevano esser le ragioni del successo del movimento anticontagionista? Da una parte, le conquiste della chimica organica di Liebig avevano inferto un duro colpo al vitalismo. La tesi dell'insostenibilità di una forza vitale si abbattè anche sul *contagium vivum*, e si cominciò a dubitare che le epidemie avessero natura contagiosa. Da un'altra parte, l'ascesa di una classe borghese e liberale, rappresentata tra i medici progressisti, consolidò l'idea che i fattori economici e sociali fossero l'unica causa delle epidemie. La visione sociologica delle epidemie è stata invocata per spiegare l'iniziale riluttanza dello stesso Virchow ad accettare la teoria batteriologica. Le nuove scoperte di microrganismi e batteri tardarono a imporsi anche in Francia, dove i medici restavano convinti che soltanto la *civilisation* avrebbe debellato peste e colera.

L'atteggiamento antiontologico e anticontagionista condiviso da molti medici non si fondava però su ragioni esclusivamente ideologiche. Nel caso di Virchow, lo scetticismo circa l'esistenza di germi colerici era alimentato anche da osservazioni di vibrioni che gli sembrarono "identici" nelle feci tanto dei colerosi quanto della comune dissenteria e nei casi di avvelenamento da arsenico[35]. Poco più tardi Virchow ammise il proprio errore e abbracciò la dottrina del "fungo" come causa del colera. Le simpatie anticontagionistiche sul tifo manifestate nel 1848 vennero abbandonate vent'anni dopo. Altrettanto oscillante fu il suo interesse per la teoria chimica, tant'è che nel 1880 Virchow simpatizzò per la teoria "catalitica" delle malattie epidemiche, "opposta" a quella del *contagium vivum*[36].

Curioso fu l'utilizzo delle scoperte della chimica organica da parte degli anticontagionisti, specialmente dei cosiddetti "contingenti", i quali, pur rifiutando la teoria dei germi, riammisero le cause miasmatiche. Soprattutto in Inghilterra, dove aveva preso piede la dottrina zimotica della malattia, le malattie infettive furono per un certo tempo considerate causate da un principio morbifico analogo al processo fermentativo, anche a distanza, nell'aria, ma particolarmente attivo su individui dalla costituzione predisponente, nei quali provocava un "veleno organico". Da un lato, la teoria della fermentazione era sfruttata contro la tesi del contagio da parte di organismi viventi. Da un altro lato, invece, non sembrava che vi fosse troppa differenza tra l'azione microbica e quella dei fermenti. Anzi, chi studiava l'azione dei lieviti quasi

sempre ipotizzava nel processo fermentativo la presenza di microbi. E gli stessi lieviti erano organismi viventi. Nel 1837 anche Theodor Schwann, l'antesignano della teoria cellulare, divenne sostenitore della teoria del fungo e descrisse la morfologia di un lievito da lui osservato, il fungo dello zucchero (di canna).

Nell'universo degli enti, per un certo periodo la scoperta dei lieviti creò ulteriore scompiglio. Difatti, la dicotomia "vivente/non vivente" poneva problemi ai biologi e ai chimici, i quali all'inizio del secolo erano restii ad abbandonare l'idea di un principio vitale. Seguendo Berzelius, per il quale non c'era nulla di vivente nel lievito, Liebig, Wöhler e i chimici si opponevano alla tesi che i lieviti fossero organismi viventi, poiché la fermentazione avveniva anche in loro assenza. Era chiaro che si trattava di un cambiamento chimico *catalizzato*, cioè accelerato per effetto del lievito, che agiva da attivatore in grado di provocare rapidamente l'innesco della reazione. Ma il punto critico era rappresentato proprio dal processo di catalizzazione, perché la catalisi poteva avvenire anche nelle reazioni prodotte artificialmente in laboratorio. Perturbava l'idea che certi processi potessero svilupparsi sia nei corpi animali e vegetali sia in presenza di sostanze chimiche che non appartenevano al dominio vivente. In sostanza, era arduo accettare l'idea che fenomeni vitali *fossero* processi chimici. E per tornare alla questione dei microbi, essi agivano "direttamente" o, come avveniva per la tossina dell'antrace, vi era un'interposta formazione di sostanze velenose? Ecco un altro circolo vizioso, se era vero, come credeva Virchow, che l'azione delle tossine, o comunque dei prodotti metabolici, rassomigliava a quella dei veleni. La loro produzione rimetteva in gioco l'ipotesi chimica.

Si evince dunque che l'universo delle essenze continuava a essere molto affollato. Talvolta si trattava di sostanze rarefatte: "male" arie, cattivi odori, esalazioni putride, condotte immorali, non meglio definite costituzioni o predisposizioni. Gli agenti infettivi apparivano tutt'al più come «fattori secondari» delle malattie, e persino un esperto microscopista come Virchow, per un certo tempo, ai batteri preferì funghi, parassiti e veleni animali o vegetali. Gli stessi fondamenti della patologia cellulare si sono interpretati come espressione di un suo rifiuto della batteriologia, in quanto si ispiravano a concetti come costituzione, predisposizione, reazione ecc., nozioni intorno alle quali era possibile modulare l'idea di cambiamenti, trasformazioni, alterazioni di stato senza doversi impegnare nella creazione di enti *ad hoc*. Benché il concetto di "infezione" risultasse compromesso dall'eredità della dottrina umorale, le cose stavano cambiando sotto l'incalzare della patologia cellulare e della batteriologia.

I "nuovi" enti

Verso la fine del secolo, anche chi in gioventù aveva professato il credo antiontologista dovette arrendersi all'evidenza. Ora, grazie a Pasteur, tra le "piante microscopiche" si distinguevano organismi simili a granelli e a bastoncelli o catene: l'"*élite*" delle malattie infettive[37]. Riconosciuta l'azione dei processi di fermentazione e putrefazione, il merito di Pasteur era di averne stabilito la dipendenza dai microbi. L'«ulteriore storia» della vita di questi organismi ne faceva emergere il potere di produrre sostanze chimiche o fisico-chimiche attive. La malattia dipendeva dalla reazione di organi e tessuti attaccati dai batteri o dai loro prodotti metabolici. *Inficere* significa *polluere*, cioè imbrattare, e la *res inficiens* è un'*impuritas*, che produce *materiae putridae*. Lo stesso vale per il termine "miasma" derivante dal greco *μιαίνω*. Sono parole che rinviano ad agenti contaminanti, infettanti, inquinanti. Per Henle la materia delle malattie era "specifica", poiché i morbi hanno caratteristiche proprie e originano una diffusione epidemiologica tipica per ogni forma patologica. Ma restava convinto che non fosse realizzabile *l'*esperimento *ad hoc* che consentisse di stabilire una corrispondenza precisa tra agente contagioso e malattia né tantomeno una relazione causale. Questo traguardo sarebbe stato raggiunto da Koch e, per altre vie, da Pasteur, il quale – indagando la fermentazione – riconobbe la somiglianza tra microbi e lieviti: a loro modo, le malattie microbiche "erano" fermentazioni. Come esisteva un "germe" specifico per ogni processo fermentativo, così doveva essere anche per le malattie.

Non poche affinità sussistevano anche tra cellule e microbi: entrambi organismi viventi indipendenti, secernevano fluidi o sostanze chimiche. La metafora ottocentesca del corpo come struttura sociale in continua trasformazione si accompagnava all'idea che quegli esseri producessero fluidi che entravano in circolo, causando cambiamenti, discrasie; gli organismi elementari «impiantati» nel corpo potevano aumentare di numero, provocando tumori. Ma due principi restavano inattaccabili: ogni crescita cellulare ha inizio con un processo formativo a partire da cellule *parentali* e si tratta sempre di un fenomeno con origine *locale*. Destreggiandosi tra l'idea che i fluidi tissutali e i secreti potessero dar luogo a cambiamenti nella composizione del sangue, e il principio dell'azione locale delle cellule, Virchow si sforzava di conciliare l'eredità del passato con le scoperte in patologia cellulare. Nasceva così un nuovo essenzialismo temperato da decenni di battaglie antiontologiche che, in medicina e in politica, avevano segnato l'esperienza di molti giovani medici. Eppure, se da una parte la lotta contro gli enti si rivelava più strenua del previsto, da un'altra parte l'universo delle patologie non reificabili non sembrava destinato a ridursi.

Quel che rimane

Che i germi siano sempre e soltanto buoni, e che sia il corpo a "creare" condizioni di patogenesi per qualcuno è una tesi ancora attuale. C'è chi sostiene che occorre un ambiente inquinato, affinché un germe nocivo possa esistere. Stati di "avvelenamento sistemico" creano le condizioni per una coltura di germi specifici nei "luoghi" ove il corpo ha accumulato rifiuti e scorie. Si tratta di convinzioni, gravide di divieti, che per lo meno ci ricordano l'importanza di una condotta di vita sana[38].

A differenza del passato, gli *entia* oggi andrebbero cercati tra le proteine e le strutture subcellulari, laddove avvengono funzioni biochimiche fondamentali, si realizzano trasformazioni molecolari, si legano sostanze, si operano combinazioni, reazioni specifiche, si attivano molecole con funzione di segnali. I recettori favoriscono o inibiscono il rilascio di molecole essenziali per l'attività cellulare, individuano molecole alterate, espresse quando la cellula va incontro a un danno. Paradigmatico è il caso dell'infiammazione, termine polisemico per eccellenza, che nell'Ottocento si attribuiva a ogni sorta di malattia. Per Cruveilhier, Bouillaud, Andral tutto era flogosi. Oggi le quattro caratteristiche canoniche di Celso (più la *functio laesa* aggiunta da Virchow) sono rappresentate per mezzo di un modello, nel quale si dà conto di localizzazione, agenti, fattori concomitanti ecc. dell'infiammazione[39]. Non meno significativo è il rapporto tra infiammazione e aterosclerosi. I modelli ontologici tuttavia non bastano, perché soltanto l'approfondimento delle strutture molecolari potrà far luce sui processi morbosi. Più che le categorie dei filosofi conteranno le scoperte della biologia molecolare!

Proponendosi di fare chiarezza in materia di definizioni, la medicina mette in guardia dalle rozze e pasticciate alternative dei filosofi. Da sempre l'ontologia ha aspirato a fornire una teoria generale della realtà, diffondendo l'idea che si debba avere un quadro di ciò che c'è prima di parlare delle cose che ci sono. Inducendoci a credere che occorra un'ontologia, i filosofi trascurano che le spiegazioni sono date dalle teorie scientifiche e che è possibile fare ragionamenti corretti senza doverli controllare a ogni piè sospinto con la logica o con l'ontologia. Liberandoci da questa griglia, potremo sbarazzarci della vecchia "topologia" filosofica, che sovrapponeva l'ontologia alle discipline, e non dovremo più curarci delle sterili dispute filosofiche, non ultima la diatriba sul realismo che infiamma oggi il dibattito tra i teoretici.

BIBLIOGRAFIA

1. Paslaru Bontas E, Tietz S, Tolksdorf R, Schrader T. *Generation and Management of a Medical Ontology in a Semantic Web Retrieval System,* in Meersman R, Tari Z. *On the Move to Meaningful Internet Systems 2004: CoopIS/DOA/ODBASE 2004*, LNCS 3290. Springer, 2004: 637-653, Berlin.
2. Delkeskamp-Hayes C, Gardell Cutter MA. *Science, Technology, and the Art of Medicine: European and American Dialogues.* Kluwer, 1993, Dordrecht.
3. Pellegrino ED, Thomasma DC. *A Philosophical Basis of Medical Practice: Towards a Philosophy and Ethics of the Healing Professions.* University Press, 1981, Oxford.
4. Pellegrino ED, Thomasma DC. *The Virtues in Medical Practice.* University Press, 1993, Oxford.
5. Hargreave FE, Leigh R, Parameswaran K. *Asthma as a Disease Concept.* Lancet 2006; 368: 1415-1416.
6. The Lancet. *A Plea to abandon Asthma as a Disease Concept.* 2006; 368: 705.
7. Jensen UJ. *A Critique of Essentialism in Medicine*, in Nordenfelt L, Lindahl BIB: *Health, Disease, and Causal Explanations in Medicine.* Reidel, 1984: 63-73, Dordrecht.
8. Sulmasy DP. *Diseases as Natural Kinds.* Theor. Medic. Bioethics 2005; 26: 487-513.
9. Flowers P, Davis M. *Obstinate Essentialism: Identity Tranformations amongst Gay Men Living with HIV.* Psych. Sexuality 2013, 20: 3-20.
10. Scadding JG. *Health and Disease: What Can Medicine do for Philosophy?* J. Med. Ethics 1988; 14: 118-124.
11. Hare RM. *Health.* J. Med. Ethics 1986; 12: 174-181.
12. Popper KR. *The Open Society and Its Enemies*, Kegan Paul, 1945, London.
13. Scadding JG. *Essentialism and Nominalism in Medicine: Logic of Diagnosis in Disease Terminology.* Lancet 1996; 348: 594-596.
14. Hofmann B. *Complexity of the Concept of Disease as Shown through Rival Theoretical Frameworks.* Theor. Med. 2001; 22: 211-236.
15. Campbell EJM, Scadding JG, Roberts RS. *The Concept of Disease.* Brit. Med. J. 1972; 2: 757-762.
16. Downie RS. *Definition.* J Med Ethics 1994; 20: 181-184.
17. Foucault M. *Naissance de la clinique. Une archéologie du regard médical*, Presses Universitaires de France, 1963, Paris.
18. Canguilhem G. *Le normal et le pathologique.* Presses Universitaires de France, 1966, Paris.
19. Bichat FX. *Anatomie générale.* Brosson, Gabon, 1801, Paris.
20. Bichat FX. *Recherches physiologiques sur la vie et la mort.* Brosson, Gabon, 1800, Paris.
21. Broussais FJV. *Examen de la doctrine médicale généralement adoptée et des systèmes modernes de nosologie…* Gabon, 1816, Paris.

22. Broussais FJV. *Histoire des phlegmasies ou inflammations chroniques.* Gabon, Crochard, 1808, Paris.

23. Virchow R. *Hundert Jahre allgemeiner Pathologie.* Hirschwald, 1895, Berlin.

24. Lotze RH *von. Allgemeine Pathologie und Therapie als mechanische Naturwissenschaften.* Weidmann, 1842, Leipzig.

25. Stark KW. *Allgemeine Pathologie oder allgemeine Naturlehre der Krankheit.* Breitkopf u. Härtel, 1844, Berlin.

26. Bauer A. *Die Krankheitslehre von Karl Wilhelm Stark (1787-1845): Ontologische Pathologie als Analogiemodell.* Sudhoff's Arch. 1985; 69: 129-153.

27. Henle FGJ. *Pathologische Untersuchungen*. Hirschwald, 1840, Berlin.

28. Henle FGJ. *Allgemeine Anatomie: Lehre von den Mischungs- und Formbestandtheilen des menschlichen.* Körpers. Voss, 1841, Berlin.

29. Ackerknecht EH. *Anticontagionism between 1821 and 1867.* Int. J. Epidem. 2009; 308: 7-21.

30. Ackerknecht EH. *Rudolf Virchow and Virchow-Bibliographie 1843-1901.* Arno Press, 1981, New York.

31. Magendie F. *Leçons sur le choléra-morbus.* Mequignon-Marvis, 1832, Paris.

32. Théodoridès J. *Magendie et la pathologie infectieuse.* Communication presentée à la séance du 19 novembre 1983 de la Société française d'histoire de la médecine.

33. Tardieu A. *Du choléra épidemique.* Baillière, 1849, Paris.

34. Virchow R. *Mittheilungen über die in Oberschlesian herrschende Typhus-Epidemie.* Reimer, 1848, Berlin.

35. Virchow R. *Choleraänlicher Befund bei Arsenikvergiftung.* Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histol. 1869; 47: 524-526.

36. Tauber AI, Chernyak L. *Metchnikoff and the Origins of the Immunology: From Metaphor to Theory.* University Press, 1991, New York–Oxford.

37. Virchow R. *Die neueren Fortschritte in der Wissenschaft und ihr Einfluss auf Medicin und Chirurgie.* Berl. klin. Wochensch. 1898; 41: 897-900; 928-934.

38. Marshall J. *Germ Theory of Disease is One of the False Foundations of Modern Medicine*, www.aerzte-ueber-impfen.org/articoli/Germ%20theory.html.

39. Pisanelli D, Gangemi A, Battaglia M, Catenacci C. *Coping with Medical Polysemy in the Semantic Web: the Role of Ontologies.* Medinfo 2004: 416-419.

IL COSTITUZIONALISMO: L'ULTIMO DEI SISTEMI O PRELUDIO ALLA GENETICA MEDICA?

Alessandro Bargoni

Università degli Studi di Torino

Parole chiave: *Costituzionalismo*
Achille De Giovanni
Antropometria

Key words: *Costitutionalism*
Achille De Giovanni
Anthropometry

Riassunto

Alla concezione ontologica della malattia, che progressivamente prende piede nel corso del secondo quarto del XIX secolo con l'avvento delle teorie microbiche (oppure contagistiche), si contrappone un modello clinico che si orienta verso la specificità individuale, rivelata dalla varianza dagli indici antropometrici. Il fenotipo, quindi, viene concepito come espressione di variabilità funzionali. Specularmente la patologia umana è conseguenza delle caratteristiche genotipiche, biochimiche e funzionali che caratterizzano la specificità dell'individuo. La clinica costituzionale nasce come "programma di ricerca" molto complesso e molto vasto in grado di correlare i fattori individuali con i principali biotipi. L'antropometria, dai primi passi del tedesco Friedrich Wilhelm Beneke, nel corso degli anni '70 dell'Ottocento, alle ricerche di De Giovanni e della scuola italiana, passa da funzioni puramente descrittive a vero strumento diagnostico in grado di incidere nella sfera della profilassi e della prevenzione. Nel frattempo la biologia recupera e approfondisce gli studi sul gene che viene a colmare quegli aspetti "intuiti" da De Giovanni ma dimostrati scientificamente dalla risoluzione del modello di trasmissione genetica dei caratteri.

Abstract
The ontological conception of the illness, that becomes progressively established in the second quarter of the Nineteenth Century with the arrival of the microbic theories, is opposed by a clinical model that orientates to the individual peculiarity revealed by the variance of anthropometric indexes. Therefore the phenotype is conceived as an expression of functional variability. Specularly, human pathology, is the consequence of the genotypical, biochemical and functional characteristic that distinguish the spcificity of a person. Constitutional clinic arises as a wide and very very complex "research program" able to connect individual factors with the principal biotopes. Anthropometry conceived as a purely descriptive function by the first studies of Friedrich Wilhelm Beneke of the late Nineteenth Century and the studies of De Giovanni and the Italian school becomes a true diagnostic tool capable of affecting the field of prevention and prophylaxis. Meanwhile biology retrieves and deepens the studies on the gene and fills the gap of the "intuitions" of De Giovanni but only scientifically demonstrated by the model of genotypic transmission of the characters.

Con l'avvicinarsi del traguardo della fine del XIX secolo, nel campo della medicina, vanno accumulandosi contraddizioni sempre più evidenti tra la massa ingente di nuove acquisizioni sperimentali di fondamentali osservazione teoretiche biologiche, e la loro ardua applicabilità in campo clinico, il loro problematico inquadramento nei sistemi nosologici e fisiopatologici. Parallelamente si manifesta la inadeguatezza di queste verità scientifiche a rappresentare verità assolute, come invece faceva intendere la visione scientista positivista. Attendibili ricostruzioni storiografiche hanno sottolineato la gradualità e la complessità del riconoscimento di queste contraddizioni e delle trasformazioni da queste indotte, che, è bene chiarire, non assunsero mai le caratteristiche di una crisi improvvisa né tantomeno ebbero riflessi sui concetti di razionalità e oggettività della scienza[1]. Si tratta piuttosto di un lavorio di aggiustamento di quadri di riferimento, profondo e talvolta radicale, che investe in particolare le discipline "scientifiche" della medicina come la fisiologia, l'embriologia, la batteriologia, una vera riscrittura di quadri teorico-pratici che trovano una certa difficoltà ad essere ricompresi in paradigmi teorici, applicabili alla clinica, o anche solo come modelli fisiopatologici complessi.

Si pensi ad esempio, all'affacciarsi in ambito clinico della microbiologia e delle conseguenti teorizzazioni ontologiche cui va incontro la malattia infettiva alla fine degli anni '70, o la configurazione di una pervasiva etiologia microbica data come chiave interpretativa, quasi universale, di tutte le patologie. Se vogliamo portare un esempio particolarmente calzante a questo proposito è emblematica l'interpretazione della pellagra che viene vista in modo irriducibile in chiave contagista, microbica, contro le evidenti, ragionevoli tesi maidiche, desunte da interpretazioni antropologiche, storiche e epidemiologiche. Progressivamente si afferma la consapevolezza che la scienza non è in grado di fornire verità di carattere assoluto e che tutt'al più essa può condurre a conoscenze relative, rese il più ampie possibili, attraverso il concorso di più saperi che forniscono di conseguenza visioni composite della realtà, e sostanzialmente non riducibili ad un unico principio. Si viene progressivamente a concretizzare una convergenza di diversi orizzonti scientifici su determinati e specifici temi, una complessa integrazione epistemologica, volta non a costruire l'organico edificio del sapere, ma a vantaggio dello sviluppo di determinate branche della scienza[2]. Questa tendenza è anche alla base del Costituzionalismo, che pone in modo evidente i suoi principi fondanti sulla biologia, sulla antropologia descrittiva, sulla matematica e il calcolo statistico, sulla genetica, sull'embriologia e la morfologia.

Questa corso darà frutti straordinari in particolare a partire dalla fine del secondo decennio del '900 in cui, ad esempio, l'intersezione tra fisica e biologia consentirà di approfondire lo studio sulla natura del gene fino a giungere alla comprensione del meccanismo del controllo della trasmissione dei caratteri e del modello strutturale del DNA e gemmerà una nuova branca della biologia, la biofisica. Tuttavia dobbiamo concentrare il nostro sguardo sulla clinica, a cui le discipline di base come la fisiologia, la biochimica, la fisica, tutte fortemente sperimentali e scientifiche nella loro struttura, hanno fornito il prerequisito fondamentale per la sua organizzazione scientifica[3].

La medicina scientifica, invocata da Clude Bernanrd negli anni '50 dell'Ottocento, diventa finalmente una conquista operativa in Italia con il clinico positivista Arnaldo Cantani, che dalla cattedra di Napoli la organizza come disciplina sperimentale. La sua prelezione ai corsi di Clinica medica del 1868 è un vero manifesto del materialismo scientifico e del naturalismo positivo: dice Cantani *«L'uomo […] anch'egli non è – che una forma transitoria – nell'eterno circolo della natura […] la vita dell'universo avanza imperturbabile sopra il suo cadavere, […], e torna a trasformarsi in quelli stessi corpi che già fornirono il materiale elementare di costruzione della sua macchina organica»*[4]. Questa dichiarazione riecheggia le parole di Jakob Moleschott nel "Der kreislauf des lebens", la *Circolazione della vita*, del 1852, quasi un manifesto del materialismo scientifico positivista. Tuttavia, nei tardi anni '80, il modello biologico di riferimento della clinica non è più quello naturalistico della medicina positiva, ma quello antropologico, o per usare la definizione di De Giovanni, zoologico-antropologico. Ma anche l'idea di malattia è mutata, questa da evento biologico cui solo la limitatezza delle conoscenze scientifiche non consente il porvi rimedio, diventa la consapevolezza delle limitazioni delle possibilità scientifiche della medicina e della complessità dei modelli di patologia con cui viene a confronto.

Questa valutazione pessimistica delle possibilità terapeutiche ultime, come fa notare Giorgio Cosmacini[1], spinge progressivamente la clinica, nel corso dei primi decenni del '900, a ricorrere sempre più, ad una tecnoprassi operativa. Inevitabilmente, con il crescere progressivo dell'impiego della tecnologia, la clinica va escludendo dal suo ragionamento le cause psico-sociali, delle patologie del singolo, e quelle politico-economiche delle patologie sociali. Il credo dello scienziato monista materializzato nelle parole di Moleschott secondo cui nell'uomo: «in eterno movimento si rincorrono sentimenti e pensieri, volontà ed azioni. E tutto avviene soltanto nella materia»[5]. Questo credo, questa fede, muta coi primi anni del secolo, col tramonto della stagione del meccanicismo e del naturalismo di Moleschott,

così come appare dalle parole pronunciate dal più promettente tra i suoi allievi, Angelo Mosso: «Tocca a noi fisiologi, che eravamo creduti fautori del materialismo, di affermare che nell'agitazione moderna soffia un vento impetuoso di alte idealità morali: perché l'uomo colla sua intelligenza è un organismo diverso dagli altri, perché in lui venne innestato, sopra un animale, un essere superiore e quasi divino»[(6)].

Si indebolisce così negli scienziati la fiducia dell'esistenza del paradigma scientifico del positivismo, contribuendo ad allontanare nella cultura l'ideale di un riduzionismo scientifico estremizzato, e a rigettare la pregiudiziale diffidenza verso il mondo astratto del pensiero e della fantasia.

Si riaffaccia nella cultura europea la necessità della riflessione filosofica, con nuovo convincimento nella sua portata conoscitiva, disprezzata prima come "astratta metafisica". Su nuove basi ci si interroga sulle implicazioni della scienza con la società, con l'etica e perfino con la religione[(3)].

In questo mutato scenario culturale, si trova ad operare la clinica, in particolare quella italiana, alle soglie dell'ultimo decennio del XIX secolo. E il nostro sguardo si focalizza sulla clinica.

Le misurazioni del corpo umano sono state oggetto di discipline diverse e in epoche anche anteriori alla nascita del costituzionalismo, tuttavia presupposti e risultati di queste misurazioni non hanno nulla in comune con le misure della medicina. Basti dire, per semplificare, che l'Antropologia utilizza i dati per trovare tratti che accomunano gli individui in gruppi, che li raccolgono in popolazioni organiche, mentre all'opposto, la misura clinica serve invece per distinguere gli individui tra loro, per separare e comparare quantitativamente le differenze individuali. L'antropometria clinica, strumento operativo della clinica Costituzionale, dunque è cosa distinta e assai lontana dal programma antropologico. Essa è orientata «a risolvere il problema di valutazione funzionale degli individui» come ricorda Landogna Cassone l'ultimo dei Costituzionalisti a metà anni '50 del XX secolo[(7)],: la varianza fenotipica è varianza funzionale in grado di spiegare tutta la patologia umana, attraverso le sue correlazioni con caratteristiche genotipiche, biochimiche e funzionali, precisamente determinate e valutate nella loro varianza.

La clinica Costituzionale nasce fin dal suo primo esordio con le caratteristiche di un vero "programma di ricerca" vasto, complesso e articolato, con l'intento di porre in relazione coerente tra loro fattori apparentemente distinti come l'individualità fisica e psichica, la variabilità della reattività dei meccanismi di aggiustamento e di difesa, l'empirica evidenza di particolari condizioni del corpo umano favorenti l'insorgenza di alcune malattie specifiche e perfino le differenze biochimiche metaboliche.

L'idea di valutare il fattore costituzionale come agente in grado di favorire determinate patologie specifiche, parte dal mondo della ricerca patologica tedesca con gli studi di Friedrich Wilhelm Beneke (1824-1882), patologo a Marburg, che nel corso degli anni '70 dell'Ottocento compie accurate misurazioni comparative tra organi interni e misure somatiche su centinaia e centinaia di cadaveri, nel tentativo di trovare fattori ordinativi in grado di interpretare la molteplicità dei dati. In primo luogo le limitazioni delle misurazioni condotte sul cadavere a dati puramente quantitativi, e altri fattori tecnici minori, consentono al massimo valutazioni descrittive ma non un apprezzamento corretto delle funzioni fisiologiche e soprattutto è resa problematica la trasposizione di questi dati derivati dal cadavere sulla struttura vivente[8]. È con Achille De Giovanni, e la scuola italiana alla fine degli anni '70, che l'antropometria abbandona la funzione descrittiva per assumere la valenza di strumento diagnostico e come tale entrare nella sfera della profilassi e della prevenzione. De Giovanni deriva i fondamenti dell'indirizzo morfologico comparativo, dal suo maestro, l'anatomico di Pavia, Bartolomeo Panizza. Di salute compromessa per la tisi polmonare che trascinerà per tutta la vita, in uno dei lunghi periodi di convalescenza subito dopo la laurea, approfondisce lo studio della Philosophie zoologique di J.B. de Monet de Lamarck che influenzerà profondamente il suo pensiero biologico-filosofico, in cui risulta evidente, configurata in forma scientifica, la concezione del trasformismo biologico che rappresenta il retroterra delle sue teorie sullo sviluppo biologico dell'uomo[9].

Lo storico della medicina Loris Premuda[10], ha sintetizzato mirabilmente il programma di De Giovanni con queste parole: «La sua ambizione era quella di cambiare la medicina clinica, con l'aiuto dei numeri e delle misure, da una empirica conoscenza a una scienza esatta». Partendo da questo programma, e rimanendo aderente ad una linea scientifica di osservazioni e di raccolta di dati sul campo, al letto del malato, De Giovanni trova conferme sperimentali e oggettive sul fatto che le varianti fenomeniche individuali, di fronte alle svariate cause morbose non sono né caotiche né innumerevoli, ma al contrario in numero limitato, preordinate dalla natura, in cui ricorrenza e incidenza è possibile determinare con precisione attraverso il calcolo statistico e probabilistico. Il suo programma di indagine è basato sull'osservazione sperimentale di innumerevoli casi clinici secondo uno sviluppo strettamente scientifico[11]. Tuttavia non rappresenta solo una raccolta di osservazioni bensì lo sforzo di legare la conoscenza delle leggi della organizzazione con quella dell'evoluzione degli organismi e la patologia, anzi con la clinica. Infatti nella visione del costituzionalismo l'individualità è il punto centrale più

importante. La caratteristica individuale, specifica e univoca, nega l'esistenza della malattia intesa in senso ontologico e invece prevede soggetti, con diverse predisposizioni ad ammalarsi e che manifestano quadri sintomatologici e clinici molto diversi. Il programma grandioso che De Giovanni ha tracciato, mira a condurre la clinica ad una visone biologica, ben diversa e scientifica rispetto al vecchio naturismo, in cui l'individualità geneticamente determinata giuoca un ruolo decisivo.

Ma quale genetica e che cosa allora la biologia sapeva sulla trasmissione dei caratteri e sulla modalità di azione della memoria genetica? La morfologia, il fenotipo, per De Giovanni hanno un significato sia anatomico quanto funzionale, e attorno al suo determinarsi ruota sia l'aspetto fenomenico quanto quello concettuale del suo costituzionalismo. A questo proposito nel '91 scriveva: «La morfologia con le leggi sull'organizzazione, con i principi dell'evoluzione, delle correlazioni, della trasformazione, detta non solo il metodo della osservazione dello sperimento, ma anche il principio filosofico e l'indirizzo logico del ragionamento»[(12)]. Ponendo come determinanti della morfologia dell'individuo gli errori di sviluppo, in senso sia iper che ipotrofico e le loro combinazioni, egli interpreta questi errori come espressioni delle molte variabili dell'evoluzione ontologica alla quale giungono i diversi soggetti.

Dalla fine del XIX secolo si incomincia ad esplorare la possibilità di dare spiegazioni causali, confortati dal metodo sperimentale, ai molti quesiti della biologia che fino ad allora era stata fondamentalmente una scienza descrittiva. Inizialmente questa attività interessa l'embriologia, l'organizzazione somatica, e successivamente si estende alla ereditarietà, all'evoluzione e al comportamento animale. Le direttrici di studio si polarizzano sostanzialmente lungo due fronti, quello morfologico-descrittivo e quello sperimentale. Gran parte delle energie dei ricercatori sono convogliate verso il fronte sperimentale a sostegno di un lungo processo di revisione critica, dialettica e metodologica della biologia, che dura un trentennio, fino agli anni venti del '900, in cui si procede definitivamente ad una sintesi, e alla definizione di un vero nuovo paradigma della biologia[(13)]. Nel corso della prima decade del 900 l'ereditarietà diventa la questione centrale, cruciale, della biologia. Gli studi e gli esperimenti di Hugo de Vries conducono alla nozione che ogni singolo carattere è trasmesso da singole unità di materiale cromosomico, il pangene. L'attenzione dei ricercatori è fortemente concentrata su queste strutture. Queste questioni non coinvolgono esclusivamente gli aspetti teorici della biologia, ma trovano vasta eco nelle discipline collaterali come la citologia, l'embriologia, la fisiologia, la biometria, la storia naturale, perfino le tecniche

per la produzione animale e con più ritardo la medicina. L'atteggiamento positivo e deterministico, soprattutto delle nuove leve di ricercatori orientati verso lo sperimentalismo e il riduzionismo, progressivamente si diffonde in tutti i campi della biologia. Questa separatezza delle ricerche, e l'insieme frammentario di dati che da esse derivano, non trovano un contesto scientifico adatto in cui, attraverso l'integrazione di queste conoscenze, si possa realizzare la ricomposizione in un unico disegno. Questa difficoltà di ricomposizione delle ricerche sull'ereditarietà a partire dalla citologia, nell'ambito più vasto della biologia, è espressa dalle parole del grande biologo americano Edmund Wilson pronunciate nel 1914 alla Royal Society in una lettura sullo stato dell'arte della ricerca sull'ereditarietà cellulare: «Le nostre conoscenze sull'organizzazione cellulare, come quelle sullo sviluppo e sull'ereditarietà, sono ancora in divenire. Non è ancora giunto il tempo in cui possiamo tentare, con buona sicurezza, di fornirne contorni ben definiti»[14]. A sottolineare questa frammentarietà nell'ambito della biologia solo nel 1915 Thomas Hunt Morgan, pubblica con Hermann Joseph Muller, Alfred Henry Sturtevant e Calvin Bridges, The Mechanism of Mendelian Inheritance, imponendo così alla maggior parte dei biologi l'accettazione della teoria cromosomica e giungendo alla definizione dei geni come responsabili dell'ereditarietà e definitivamente collocati sui cromosomi[15].

Queste nuove idee trovano nei biologi fortissime resistenze ad essere accettate. Lo stesso Morgan ha militato in campo avverso, per più di una decina d'anni, prima di far proprio il principio della genetica in chiave mendeliana, che in seguito l'avrebbe condotto agli onori del premio Nobel. E' assai importante sottolineare, ai fini della comprensione delle vicende del Costituzionalismo e della clinica di De Giovanni, come fino agli anni '20 rimanessero però ancora oscure, per la maggioranza dei biologi, le connessioni con la selezione naturale e l'evoluzione graduale darwiniana[16].

L'originalità dell'opera di De Giovannni, rispetto ai costituzionalisti tedeschi e ancor più francesi, sta nell'aver colto da un lato, il fermento sul tema della ereditarietà e dei cromosomi del mondo della biologia ormai definitivamente orientato verso una metodologia rigorosamente sperimentale, e dall'altro concepire una clinica che si correlasse ad una stretta visione di tipo biologico. Le incertezze epistemologiche sul complesso dell'ereditarietà della biologia e le medesime incertezze, invece di natura pratica della clinica, ammaliata dal travolgente eziologismo esterno dei microbi, e dalle tendenze tecno-pratiche che l'allontanavano dall'ammalato, trovano una possibile via di composizione nell'idea del costituzionalismo di matrice italiana[1,17]. L'originalità della scuola costituzionalista italiana rispetto a quella antropometrica tedesca,

risiede principalmente nel concetto di individualità e la determinazione di fornirne una dimostrazione scientifica. Nel 1880 De Giovanni afferma che: *«la medicina, come parte della zoologia applicata all'uomo, richiedeva un metodo per arrivare alla conoscenza scientifica del Individualità senza il quale, costituzione, temperamento, predisposizione, sarebbero rimaste sempre espressioni vane, assai oscuri problemi»*[(12)].

Ma che cosa intende per individualità biologica? Oggi sappiamo che l'individualità degli organismi biologici è garantita da due raffinati e potenti sistemi: i geni e il sistema immunitario[(18)].

Sebbene entrambi questi meccanismi erano in via di precocissima definizione nel periodo in cui si svolge l'attività scientifica di Achille De Giovanni, tuttavia questi concetti erano nell'aria ed erano oggetto di dibattito e di discussione in fase di ipotesi, non solo nell'ambito dei biologi. L'impianto metodologico di tutta l'indagine costituzionalistica di De Giovanni è rigorosamente scientifico, tuttavia certi presupposti, certi scenari di contesto che compaiono nei suoi scritti, che fanno riferimento all'ereditarietà e all'immunologia, si basano su intuizioni, brillanti e verosimili ma non a reali fatti sperimentali e scientifici. È pur vero che alcuni suoi dati in ipotesi si tramuteranno nel corso della sua vita stessa, in realtà scientifiche, tuttavia la presenza di una componente ipotetica della sua costruzione, non smorza il rigore della metodologia di indagine impiegato per edificare la grandiosa costruzione biologico-scientifico-clinica del costituzionalismo[(19)].

Questa capacità di vedere oltre, è citata con ammirazione dall'allievo e continuatore dell'opera sua, il piemontese Giacinto Viola, clinico medico a Bologna, che dice del Maestro: «Nella precisa visione del problema costituzionale egli designò le differenti direttive della ricerca, con la forza possente dell'intuizione .... » ma lo stesso Viola vede anche il limite della costruzione scientifica del Maestro basata su questa forza dell'intuizione, oltre ad una carenza di analisi matematica, «... l'abuso di tanta intuizione, adoperata per ordinare una raccolta immensa di materiale, lo spirito contrario dei tempi, furono precipui fattori dell'ostilità aspra, malevola ... dei patologi contemporanei»[(20)]. Secondo il pensiero di De Giovanni, la stessa relazione causale esistente tra l'individualità e la costituzione genetica del soggetto, esiste tra forma e funzione, e di conseguenza, a squilibri morfologici corrispondono disfunzioni fisiologiche. Questo conduce dunque ad una stretta relazione tra morfologia e patologia. Da queste correlazioni biunivoche deriva che tutto ciò che determina una disarmonia morfologica nell'individuo, sia di tipo ereditario che di tipo acquisito, può essere causa di malattia. La misurazione, la comparazione e la classificazione consentono da un lato di individuare

gruppi con caratteristiche morfo-funzionali simili e dall'altro permettono di poter utilizzare questi valori di deviazione statistica quali parametri di classificazioni[21]. Naturalmente le deviazioni non sono interpretate come cause di malattia ma come fattori favorenti specifiche patologie. La monumentale dottrina di morfologia clinica ideata e raccolta da De Giovanni viene portata avanti da Giacinto Viola che utilizza una assai più congrua applicazione di metodi matematico-statistici[22].

Il grande merito di Viola è aver dimostrato come le fluttuazioni individuali, rispetto ad un tipo medio di riferimento, non sono caotiche ma ordinabili in campi, definiti campi di variabilità. L'applicazione della legge degli errori accidentali di Quetelet-Gauss a questi campi di variabilità, da parte di Viola, consente di ottenere una legge che governa deviazioni della morfologia e patologie nei singoli tipi biologici, definita di deformazione del tipo, o legge di bipolarità ectipologica[23].

Con i seguaci di seconda e terza generazione del Costituzionalismo, come Castellino e soprattutto Nicola Pende, l'interesse a trovare una spiegazione scientifica dell'individualità si riduce a favore di un incremento dell'attenzione sui valori antropometrici, somatici e splancnici, sempre ricondotti a modelli o tipi di raffronto. L'indagine antropometrica perde il significato della ricerca delle caratteristiche dell'individualità secondo gli intendimenti del Maestro Achille De Giovanni, a favore di elementi utili ad accomunare i vari soggetti in biotipi omogenei. Il costituzionalismo scivola gradatamente verso la biotipologia, a partire dalla metà degli anni '20 ad opera di un brillante allievo di Viola, Nicola Pende[24]. Si crea una soluzione di continuo tra il principio del Costituzionalismo e dell'individualità, quale chiave per la comprensione delle differenti risposte alle noxae patologiche, e la raccolta di dati per l'aggregazione di individui in tipi biologici con caratteristiche comuni. Nel giro di una quindicina d'anni, con l'introduzione di ulteriori determinanti, psichici e soprattutto ormonali, ad integrazione di quelli somatici, la biotipologia spinta dai principi del darwinismo sociale, diventa scienza della razza nel contesto ideologico del fascismo e del nazismo[25,26]. Ma al di là delle derive razziali, imposte da Pende e dal suo gruppo, si era smorzata già nel corso dell'opera di Giacinto Viola l'interesse originario per la dimostrazione scientifica dell'individualità, perché ormai immunologia e genetica, a partire dalla fine degli anni '20, lasciano progressivamente intravedere come le differenze individuali siano una realtà biologica concreta e universale, da ricercare nei componenti biochimici da loro determinati nell'organismo. La rapida scomparsa di interesse verso il costituzionalismo, frutto promettente di una breve, fortunata quanto effimera stagione italiana, corrisponde al mutamento

epistemologico che va producendosi con lo spostamento della concezione della malattia dal piano cellulare a quello chimico – molecolare. Malattia non più ontologicamente intesa come *ens morbi* secondo la definizione di Rudolph Virkow, ma malattia come risultante di un difetto del programma biologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Cosmacini G: *Medicina, ideologie, filosofie nel pensiero dei clinici tra Ottocento e Novecento.* In "Storia d'Italia. Annali 4: Intellettuali e potere" a cura di Corrado Vivanti. Einaudi, 1981, Torino.
2. Canguilhem G: *Ideologia e razionalità nella storia delle scienze della vita.* Traduzione di P. Jervis. La Nuova Italia, 1999, Milano.
3. Ungerer E: *Fondamenti teorici delle scienze biologiche*, a cura di F. Mondella. Feltrinelli, 1972, Milano.
4. Cantani A: *Il positivismo nella medicina ed altri scritti*, a cura di Antonio Borrelli. Denaro libri, 2010, Napoli.
5 Moleschott J, Lombroso C: *La circolazione della vita: lettere fisiologiche di Jac. Moleschott in risposta alle lettere chimiche di Liebig.* Gaetano Brigola, 1869, Torino.
6. Mosso A: *Vita Moderna degli Italiani.* Treves, 1905, Milano.
7. Landogna Cassone F: *La costituzionalistica nel suo sviluppo e negli aspetti antropologici.* Ed. Bonacci, 1955, Roma.
8. Beneke FW: *Die anatomischen Grundlagen der Konstitutionsanomalien des Menschen.* N. G. Elwert'sche Verlagsbuchhandlung, 1878, Marburg.
9. Dalla Volta A: *Ricordo di Giacinto Viola.* Bullettino delle scienze mediche. 1975; 174: 46-62.
10. Premuda L: *Medicina tra realtà e storia. Memorie in libertà di un medico mitteleuropeo.* Editore Marsilio, 2003, Padova.
11. De Giovanni A: *Commentari di clinica medica desunti dalla morfologia del corpo umano.* Hoepli, 1904, Milano.
12. De Giovanni A: *Morfologia del corpo umano*, Urlico Hoepli, 1891, Milano.

13. Allen GE: *Mechanicism, vitalism and organicism in late nineteenth and twentieth-century biology: the importance of historical context.* Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci. 2005; 36: 261-283.

14. Wilson EB: *Croonian Lecture: The Bearing of Cytological Research on Heredity.* Royal Socety, 1914, London.

15. Morgan TH, Sturtevant AH, Muller HJ e Bridges CB: *The Mechanism of Mendelian Heredity,* Henry Holt ed., 1915, New York.

16. Garland E. A.: *Thomas Hunt Morgan: The Man and His Science.* Princeton University Press, 1978 Princeton, N. J.

17. Pende N: *La biotipologia umana (Scienza della individualità). I suoi fondamenti, le sue applicazioni*, Prometeo, 1924, Palermo.

18. Morelli M: *L'individualità biologica.* In "Saperi umani e consulenza filosofica" a cura di Gessa Kurotschka V., Cacciatore G. Meltemi editore, 2005, Roma.

19. Albrizio A: *Biometry and Anthropometry: from Galton to Constitutional Medicine.* Journal of Anthropological Sciences Vol. (2007); 85: 101-123.

20. Viola G: *Achille de Giovanni: commemorazione nel decimo anniversario della sua morte.* Tip. L. Cappelli, 1926, Rocca S. Casciano.

21. Galdi F: *Idee programmatiche di clinica medica.* Jovene, 1926, Napoli.

22. Viola G: *L' antropometria a scopo fisiognostico, discussa nei concetti e nelle obbiezioni fondamentali: le leggi di correlazione morfologica dei tipi individuali.* Ed. Prosperini, 1908, Padova.

23. Viola G: *La costituzione individuale: dottrina, metodo, tipi morfologici.* L. Cappelli Edit. Tip., 1920, Bologna.

24. Castellino P: *La costituzione individuale. La personalità.* Idelson, 1927, Napoli.

25. Pende, N: *Trattato di biotipologia umana, individuale e sociale: con applicazioni alla medicina preventiva, alla clinica, alla politica biologica, alla sociologia.* F. Vallardi, 1939, Milano.

26. Pende N: *La politica fascista della razza.* Tip. Operaia romana, 1940, Roma.

ESSERE O AVERE.
UNO SGUARDO STORICO ALLA DIAGNOSI

Giuseppe Armocida, Marta Licata

Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita
Università dell'Insubria - Varese

Parole chiave: *Malattia*
Diagnosi
Scienze umane

Key words: *Disease*
Diagnosis
Medical humanities

Riassunto

La didattica delle Scienze Umane ha il dovere di preparare lo studente di medicina al ragionamento clinico, istruendolo sulle problematiche del procedimento diagnostico. La formazione medica ha privilegiato l'approccio analitico mediante la dissezione di strutture e l'indagine di singole funzioni, ma ora una nuova pedagogia medica si orienta anche in altre direzioni. I processi mentali che portano alla definizione diagnostica di una malattia non sono frutto solo del bagaglio nozionistico scientifico del medico ma derivano anche da procedimenti argomentativi di altre discipline. Si invita anche ad una riflessione nuova sul modo di intendere la malattia.

Abstract

The Medical Humanities didactic must prepare the medical student to clinical reasoning, to instruct him on the diagnostic procedure problems. Medical education has favored the analytical approach by dissection of structures and by investigation of single functions, but now a new medical education is oriented to other directions. The mental processes that lead to the diagnostic definition of a disease are not only the result of the medical studies but also of the argumentative processes of other disciplines. The aim of this paper is to offer a new reflection on the understanding of the disease.

Introduzione

Affrontare il tema della nosologia potrebbe significare mettere in discussione l'intero apparato concettuale della medicina, le leggi generali della malattia, il fine del giudizio clinico. E dunque anche lo stesso ragionamento clinico, espressione con la quale intendiamo sia l'insieme delle inferenze razionali che il medico compie per diagnosticare e curare i fenomeni patologici osservati, sia il complesso degli atti mentali impiegati per spiegare e comprendere la situazione del paziente. Ovvero, il processo mentale del medico che giunge alla definizione diagnostica in un procedimento che formula ipotesi e conclusioni, con argomentazioni che fanno parte della logica, ma che possono pure entrare a far parte di discipline diverse, sino alla retorica e all'ermeneutica.

La classificazione delle malattie, tesa alla individuazione di classi di individui malati, fu un programma ambizioso affacciatosi alla medicina di due secoli fa nel tentativo di riconoscere come verità o entità costanti le patologie conosciute. Dando valore a una nuova concezione, si consegnarono agli archivi della storia le precedenti visioni dei quadri morbosi intesi come squilibri generali e sistemici di tutto l'organismo. L'affermazione della malattia vista nelle modificazioni patologiche degli organi, descrivibili e misurabili su un piano anatomo-patologico, con alterazioni connesse al funzionamento e il modello localistico, fattosi storicamente dominante, ha fornito le basi per lo studio della patologia, diventando la peculiare prospettiva nella classificazione dei quadri morbosi[1,2]. Partendo da una medicina che aveva assolto il suo compito per secoli e secoli senza formulare diagnosi, si era giunti alla ricerca dell'essenza delle malattie (nosologia) come entità unitarie e quindi alla loro descrizione più fedele (nosografia) con un modello che ha costituito la base concettuale della classificazione diagnostica. Dunque, da circa duecento anni i concetti di malattia e di diagnosi si sono definiti in forme forti, ma si ha l'impressione che quando si afferma che la parte più difficile e più importante dell'attività clinica è il procedimento diagnostico si esprime una dichiarazione ideologica, più che scientifica. Si deve ammettere che un velo di finzione inganna sulla idealizzazione della diagnosi e della sua dogmatizzazione. Il momento diagnostico sovrasta il rapporto del medico con la malattia, ma da qualche parte addirittura si domanda se è realizzabile l'idea stessa di diagnosi e se il designare univocamente una situazione clinica, classificandola, garantisca senza dubbi la procedura verso la terapia e consenta di evitare fraintendimenti.

Il concetto di tante malattie distinte, ognuna con una propria autonoma identità, aveva permesso l'avvio di un processo davvero convincente,

capace di riconoscere un fenomeno e spiegarlo con le leggi naturali in base a segni caratteristici. Tuttavia, fin dagli inizi, la coerenza interna di questo modello era stata messa in dubbio da tante variabili. I sistemi diagnostici erano costruzioni artificiali che riflettevano lo stato momentaneo del sapere, strumenti in gran parte provvisori, da usare con cautela. Proponevano dei cataloghi delle infermità umane in forma di tabelle, ma nei quadri clinici non tutto si può disegnare nettamente e definire con poche parole e le diagnosi non costituivano sempre una denominazione esatta dell'evento conosciuto, né una spiegazione. Non si definivano nel senso paradigmatico scientifico convenzionale, ma piuttosto in un compromesso derivante dalla esigenza di tipizzare ed individualizzare, interpretazione di fenomeni derivanti da particolari punti di vista prognostici e terapeutici. Se si dice che la malattia, in senso generico, è un termine linguistico usato per definire fenomeni che richiedono spiegazioni, le diagnosi servono a dare indicazioni ragionevoli di condotta, ma la loro attendibilità deve essere controllata per catamnesi.

La pratica e la confidenza con modelli diagnostici e classificazioni non devono impedire un atteggiamento riflessivo e problematico che ci porta nel campo del linguaggio e della comunicazione, affacciato sulla comprensione tra medico e malato, sulle parole e sulle frasi. Localizziamo le malattie nelle sedi colpite: "abbiamo" una malattia in un organo o un apparato del nostro corpo e se nel linguaggio comune usiamo generalmente l'ausiliare "avere" per definirci malati, non stiamo compiendo una scelta semplicemente linguistica, perché piuttosto potremmo anche intenderla nel senso semantico. L'ausiliare "avere" suggerisce l'immagine non di un io malato, ma di una malattia che prendo o che mi prende, quasi una malattia con una propria esistenza, esistente in sé e in sé conclusa. Ossia, in una essenza che paradossalmente potrebbe intendersi indipendente dai singoli malati in cui si manifesta. La malattia esiste, evidentemente, tuttavia non è corretto darle significato ontologico. In questo senso si potrebbe persino insinuare l'affermazione che una malattia è un'idea, un'idea provvisoria da accettare per cogliere e interpretare la realtà empirica. Ma le stesse idee si trasformano anche profondamente quando variano i punti di riferimento e i linguaggi del dottrinario scientifico. Si tratta di equilibrismi insidiosi, perché i nomi cambiano e anche i significati delle diagnosi cambiano. E allora cosa dobbiamo pensare oggi delle malattie vecchie e delle tante malattie nuove? Si vedono continuamente delle malattie nuove e qualche malattia vecchia riesce a passare da poche righe nei trattati specialistici alla più vasta e generalizzata notorietà, mentre occorrerebbe chiedere dove son finite, invece, certe malattie che una volta ci assillavano e delle quali quasi non si parla più[(3)]. Non sembra ancora arrivato il momento

per la revisione storica del concetto di diagnosi, ma una parte riflessiva della medicina ha cominciato a chiedersi se è davvero indispensabile derivare sempre le strategie terapeutiche e gli interventi di cura dal preliminare sforzo di raggiungere una diagnosi. Dunque, una parte della medicina si chiede se l'idea di diagnosi, come concetto chiave di medicina razionale, è autenticamente realizzabile e come si possono designare univocamente le malattie, chiarirle e classificarle. Per sottoporre a critica questo concetto e tutto il complesso del ragionamento clinico, occorre però compiere il tentativo di anatomizzare e spiegare la formalizzazione delle operazioni mentali del medico diagnosta.

Qual è il processo mentale seguito dal medico educato a questo modello?

Una *teoria della medicina* tiene conto dell'anatomia del giudizio clinico e degli elementi che sostengono una teoria del giusto pensare e del giusto agire. Se identifichiamo il ragionamento clinico con il ragionamento scientifico, dobbiamo richiamare il canone della scienza biomedica che vincola al metodo, alla logica induttiva, ai dati verificati e a teorie fondate sui dati. Per quanto l'idea che il ragionamento rigoroso sia imprescindibile nella clinica, pochissima attenzione viene riservata alla trattazione esplicita delle regole delle argomentazioni diagnostiche. Una trentina di anni fa, riprendendo un antico ammaestramento di Richard Cabot (*The anatomy of clinical judgements*, 1916), Edmund Pellegrino rifletteva sul processo della diagnosi clinica e notava con quanta diffidenza o resistenza i medici tendessero a sottrarsi al ragionamento sulla formalizzazione delle loro operazioni mentali[(4)]. Oggi si è pronti a prendere nuova consapevolezza di fronte a queste idee, interrogandosi su quale può essere il grado di conoscenza certificato dalle verità delle asserzioni che interessano l'oggetto di conoscenza medico-scientifica per spiegare il processo della diagnosi. Si chiede qual è lo statuto epistemologico della medicina o, in altre parole, quale è il livello di verità, di certezza al quale la medicina può tendere o aspirare, se molto si cela ancora nei misteri esclusivi dell'arte e dell'intuizione del singolo, mai eliminati totalmente dall'opera del medico. La medicina è stata sempre reputata un'arte razionale, tuttavia la razionalità può assumere gradi e forme diverse. Si coglie una tensione di confronto tra un modello scientifico probabilistico e un modello artistico intuitivo: se da un lato si opera una analisi formale in termini di logica probabilistica, verso una teoria delle decisioni, dall'altro le sfumature del giudizio sono coltivabili con esercizio ed esperienza soggettiva. Il procedimento diagnostico si può adattare al paradigma scientifico: i

dati di ingresso vengono osservati e standardizzati per giungere a diverse concatenazioni di insiemi e sottosistemi che conducono a conclusioni. Ma, pur applicando esattamente le regole della logica probabilistica, le condizioni rigorose sono raramente soddisfatte nella realtà sicché spesso le conclusioni diagnostiche restano aperte, come ipotesi di lavoro. Molte malattie si colgono attraverso sfumature impercettibili che talvolta è difficile riconoscere e ognuno dei differenti modi di ragionare del procedimento diagnostico, degli assunti epistemologici e delle operazioni logiche, è adatto ad ottimizzare forme diverse di incertezze. Il clinico che sente di non soddisfare tutti i criteri necessari alla conclusione diagnostica, si accontenta dei dati sufficienti ad una azione ottimizzante. Del resto, ammette i concetti di vaghezza quando classifica le diverse diagnosi ammissibili: di partenza, iniziale, fittizia, presunta, di stato, provvisoria, localistica, eziologica, *ex juvantibus*, per esclusione etc., fino al concetto di *diagnosi differenziale* che linguisticamente appare un pleonasma. Le diagnosi differenziali sono scelte tra le più probabili ed adeguate, con una graduatoria di argomenti in ordine di probabilità positive o negative. La scelta non risulta dall'applicazione di leggi di probabilità statistica, perché è simile piuttosto al procedimento di dialettica classica. Si assume una probabilità e la si valuta confrontandola con le altre e con la propria coerenza interna. Così, la natura dialettica della diagnosi differenziale si svela nella dimensione di mutua persuasione, con una discussione di mosse e contromosse, sfida tra diverse ipotesi interpretative. Il procedimento non è dunque scientifico-probabilistico, ma retorico e dialettico, come bene appare nel tradizionale consulto clinico, nel quale le regole della dialettica sono senza dubbio le più pertinenti. Lo sforzo consiste nel rendere una diagnosi sufficientemente persuasiva rispetto alle altre. Uno sforzo simile è riconoscibile anche nel processo dei soliloqui interni dei singoli diagnosti impegnati su un caso. Quando non vi sono altre oggettive possibilità di osservazioni, la diagnosi è qualcosa di intermedio fra la valutazione di una situazione e un'ipotesi verificabile circa quella situazione. Così, nell'incertezza di riconoscimento della realtà, si rendono inevitabili certi compromessi. Il procedimento completo è una successione di passi orientati ad un fine che richiede diversi tipi di ragioni e di ragionamenti, eliminando le deviazioni di incertezza, ma nel succedersi dei passi variano gli strumenti logici usati. C'è il momento in cui è più efficace il ragionamento deduttivo e induttivo e l'altro in cui prevale la forza del ragionamento etico, dialettico o retorico. L'oggettività e l'interpretazione sono le polarità metodologiche e sarebbe quindi indispensabile distinguere in medicina le argomentazioni basate sulle prove da quelle basate sulla retorica. La prova autentica è costituita da un'argomentazione rigorosa capace di fornire motivi

validi per credere ad una certa affermazione, ma anche i modi classici di persuasione retorica si ritrovano nell'impresa medica.

Non serve qui riprendere la storia del primo affacciarsi della *Medicina basata sulle evidenze* come paradigma emergente per la pratica clinica, ovvero la sua definizione che nel 1996 spiegava quello che poteva o non poteva essere[(5)]. La *Evidence-Based Medicine* si è posta come il sistema migliore per fare una buona clinica, affermando una concezione metodologica secondo la quale in medicina deve vigere una razionalità rigorosa, fondata sulla utilizzazione delle *prove* fornite da sperimentazioni cliniche controllate. Esiste una cosiddetta "piramide" delle evidenze, dalla quale si generano linee guida e raccomandazioni. Tuttavia fin dall'inizio si poteva leggere la provvisorietà del concetto di evidenza che è valido solo trattandosi di una "evidenza attuale" e siamo tutti d'accordo che quel che si rivela efficace oggi può non esserlo più domani. Nell'esperienza di ciascun professionista si sono affacciate valide alternative agli schemi probabilistici sui quali è basata la medicina che convince attraverso le prove e le evidenze. È per questa ragione che intervengono nuovi strumenti di sintesi: la meta-analisi che combina i dati provenienti da diversi studi e le revisioni sistematiche che guidano tutti gli operatori, medici ed infermieri, che si occupano del governo clinico, coinvolti nei lavori delle *consensus conferences*. Si torna quindi al problema da considerare: nelle argomentazioni che costituiscono il ragionamento clinico, possono trovare posto anche argomentazioni non razionali? La formazione medica ha privilegiato l'approccio analitico mediante la dissezione di strutture e l'indagine di singole funzioni, ma ora la pedagogia medica si orienta anche in altre direzioni. Suggerisce che l'argomento dialettico di una esercitazione clinico-patologica si approssima al procedimento clinico di una diagnosi differenziale, più che al modello scientifico della valutazione di ipotesi in serie. Dunque, il problema della razionalità della medicina non si pone nei termini di una dicotomia drastica e semplice[(6)]. Per quanto sia certamente possibile analizzare in termini puramente logici molti dei discorsi che i medici fanno per diagnosticare, spiegare e curare, è anche evidente che non tutti i discorsi clinici sono riconducibili ad argomentazioni esclusivamente logiche. Non si vuole discutere se nell'attività clinica possano trovare posto atteggiamenti empatici, ma piuttosto se nell'attività diagnostico-esplicativa del medico si possano usare argomentazioni ermeneutiche, strumenti di un pensiero diverso da quello razionale.

A questo punto, forse non è secondario chiedersi come, nel percorso di istruzione professionale del medico, debbano essere coltivate le abilità richieste per padroneggiare un ragionamento dialettico e retorico, con una

educazione più esplicita anche sul percorso non scientifico del ragionamento clinico. La capacità di governare ragionamenti dialettici e retorici garantisce un'attitudine mentale più libera ed aperta nel prendere decisioni cliniche e terapeutiche. L'insegnamento universitario che istruisce sulle modalità con le quali devono venire raccolti i segni e i sintomi, a nostro parere, non può lasciare che lo studente divenga medico senza essere educato sulle nozioni fondamentali della logica e su tutte le argomentazioni utilizzate nell'attività clinica per collegare i fatti tra loro. Forse la didattica delle Scienze Umane, etichetta con la quale oggi si insegnano la Storia della Medicina e la Bioetica, dovrebbe affinarsi ed affermarsi maggiormente nell'educazione medica per preparare meglio alla disciplina del ragionamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Hartmann F: *Il concetto storico di diagnosi e il suo sviluppo.* Sanità Scienza e Storia, 1987; 2: 3-14.
2. Zampieri F: *Malattia chimica, malattia molecolare e patologia molecolare. Excursus storiografico.* Rivista di Storia della Medicina; 2011; XXI; 1-2: 113-132.
3. Armocida G: *Diagnosi e malattia. Quel che ci suggerisce la trilogia di Calvino.* Rivista di Storia della Medicina; 2010, XX; suppl. al n. 1-2: I-II (Atti del convegno primaverile della Società Italiana di Storia della Medicina, Dogliani Castello 24-26 giugno 2010).
4. Pellegrino EE: *Anatomia del giudizio clinico.* Sanità Scienza e Storia; 1987; 1: 3-37.
5. Rigo GS: *Restituire un senso al concetto di "evidenza" o cambiare senso al concetto di "efficacia".* Rivista di Storia della Medicina; 2010; XX; 1-2: 117-122.
6. Genoni L: *L'unicità del paziente. L'ettagono di Ippocrate.* Armando editore, 2014, Torino.

Accademia di Medicina di Torino

LIBRI ANTICHI
DELLA BIBLIOTECA

LIBRI ANTICHI NELLA BIBLIOTECA DELL'ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO

UN PATRIMONIO DA VALORIZZARE

Inizia con questo 177º volume del Giornale dell'Accademia una rubrica dedicata a testi preziosi, pubblicati nell'arco temporale dei secoli XVII – XVIII e XIX, e attualmente conservati nella nostra importante Biblioteca. Sono tesori (come altrimenti chiamarli?) da riportare alla luce e offrire all'attenzione/ammirazione degli studiosi interessati e di un più vasto pubblico di persone colte. La rubrica vuole ospitare contributi eterogenei, finalizzati tutti alla valorizzazione di "pezzi pregiati" del nostro patrimonio. Potranno essere schede editoriali esplicative, oppure brevi saggi sul significato storico e sull'originalità dei contenuti scientifici, e anche di costume sociale, nel contesto delle vicende politico-religiose che investirono in quei secoli l'Italia e l'Europa.

La rubrica, ovviamente, è aperta alla collaborazione dei Soci e dei non-Soci, di quanti, cioè, frequentando la Biblioteca potranno sentirsi stimolati a condividere con i lettori del Giornale uno specifico approfondimento culturale.

Siamo molto onorati dell'adesione a questo progetto di un illustre classicista, Carlo Carena, che ha voluto tenere a battesimo l'iniziativa. Una lunga vita, la sua, tuttora attivissima e feconda di successi, straordinariamente ricca di realizzazioni "di riferimento" nelle traduzioni e cure editoriali di classici greci e latini, fra cui Virgilio, Orazio, e poi Sant'Agostino e l'amatissimo Erasmo, fino agli approdi di letteratura francese, Pascal in primis e, del tutto recentemente, La Rochefoucault. Innumeri gli articoli di critica letteraria, frutto della sua collaborazione al supplemento domenicale del "Sole 24 ore". Né va sottaciuto come il legame con Torino sia testimoniato dalla pluridecennale presenza nel ristretto cenacolo di esperti redattori e consiglieri della Casa Editrice Einaudi, nelle cui collane si ritrovano molte delle sue traduzioni. Per quanto riguarda l'Accademia e il suo Giornale, la disponibilità di Carena viene di lontano. È stato, infatti, relatore su Ippocrate in una seduta scientifica di inizio secolo ("Ippocrate: la scienza dell'uomo" – *Giornale dell'Accademia 2002, 165: 205-217). E degli* Aforismi e Giuramento *di Ippocrate ha dato un'edizione in collaborazione con Alberto Angeli (ed. Tallone, Alpignano, 1989).*

Il Consiglio di Presidenza

UNA SCORRIBANDA PER BIBLIOFILI NELLA BIBLIOTECA DELL'ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO

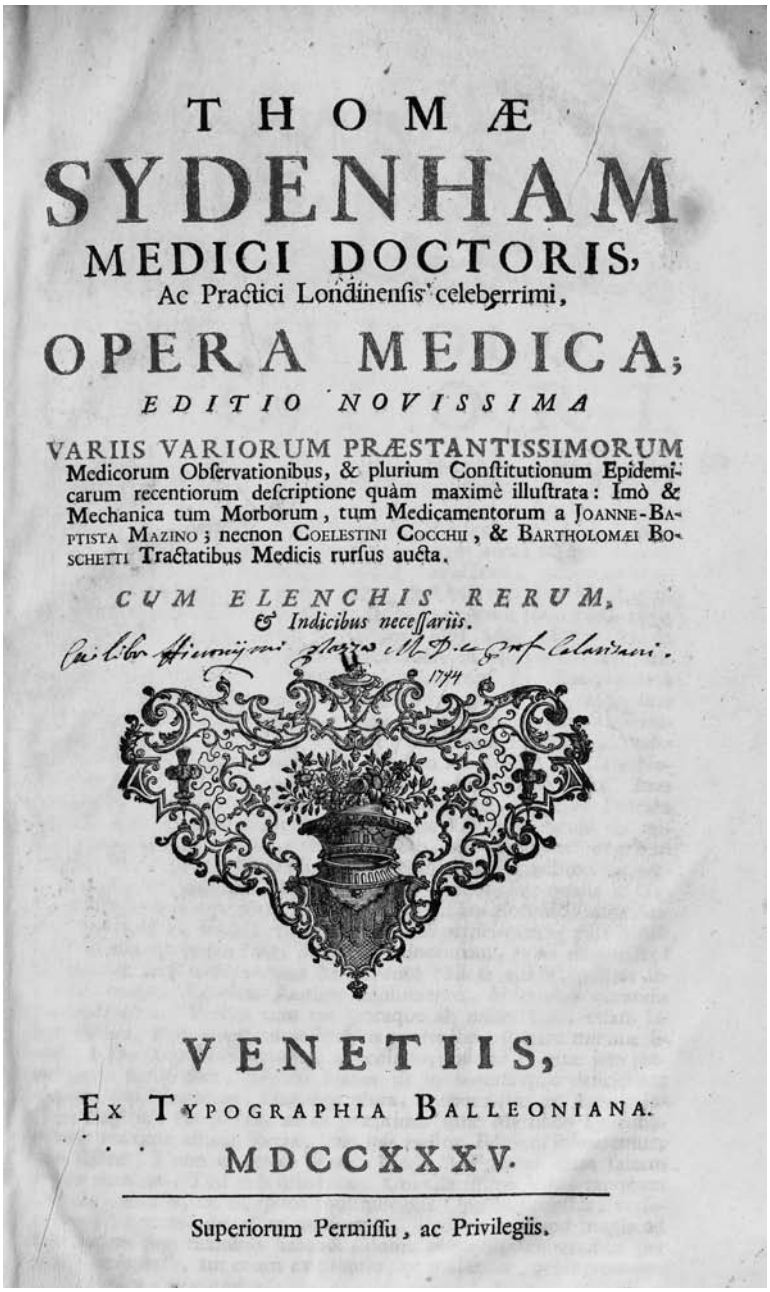
L'ANTICO *INNO ALLA SALUTE* TRASCRITTO SU UNA COPIA DELL'OPERA MEDICA DI THOMAS SYDENHAM (1735)

Carlo Carena

I bibliofili appassionati di quei libri antichi, che sono testimonianze preziose della cultura e dell'arte tipografica dei secoli trascorsi, sono ancora in discreto numero, anche se emarginati dal turbinio mediatico della società d'oggi. Una nicchia di studiosi intellettuali, che cercano tesori del passato nelle biblioteche e nelle librerie antiquarie. La curiosità, ovviamente, è una loro prerogativa, giudicateli come volete. Invitato a prendere visione di alcuni volumi di indubbio valore, conservati nella bella e nobile Biblioteca dell'Accademia di Medicina di Torino, mi sono imbattuto in un testo che ha stimolato la mia curiosità. Di lì è iniziata una piccola avventura culturale, aneddotica se volete, ma anche emblematica di simpatiche opportunità di ricerca, che la biblioteca in questione può offrire.

Ecco, quindi, il libro da cui si parte. Un ponderoso volume settecentesco. Solleviamo la ruvida copertura della rilegatura in cuoio. Il frontespizio già affascina. L'eleganza della raffigurazione centrale richiama sùbito gli splendori della Venezia settecentesca, e certo la Typographia Balleoniana nel 1735 non poteva non ritenersi erede di una tradizione gloriosa che da Aldo Manuzio in poi aveva fatto sì che la Serenissima fosse non solo la regina dei mari ma anche la regina dell'editoria. Un testo molto importante, per la scienza medica di allora: l'*Opera Medica* del londinese Thomas Sydenham, sùbito definito celeberrimo (Figura 1).

Thomas Sydenham (Windford Eagle 1624 - Londra 1689), in effetti, ebbe grande successo come medico pratico, non solo per la sua abilità diagnostica, ma per aver affermato la validità dell'osservazione clinica diretta, già sostenuta da Ippocrate. Considerato il maggiore esponente della medicina inglese del suo secolo, fu detto l'"Ippocrate inglese". Tra i suoi maggiori contributi sono ricordati studi e descrizioni della gotta, della scarlattina, degli aneurismi aortici e di varie cardiopatie, raccolti in *Opera Universa Medica*, edita nel 1685. Il nome di Sydenham è stabilmente legato alla *chorea minor*, appunto detta corea di Sydenham (il cosiddetto ballo di



THOMÆ
SYDENHAM
MEDICI DOCTORIS,
Ac Practici Londinensis celeberrimi,
OPERA MEDICA;
EDITIO NOVISSIMA
VARIIS VARIORUM PRÆSTANTISSIMORUM Medicorum Observationibus, & plurium Constitutionum Epidemicarum recentiorum descriptione quàm maximè illustrata: Imò & Mechanica tum Morborum, tum Medicamentorum a JOANNE-BAPTISTA MAZINO; necnon COELESTINI COCCHII, & BARTHOLOMÆI BOSCHETTI Tractatibus Medicis rursus aucta.
CUM ELENCHIS RERUM, & Indicibus necessariis.
1744
VENETIIS,
EX TYPOGRAPHIA BALLEONIANA.
MDCCXXXV.
Superiorum Permissu, ac Privilegiis.

Figura 1. Thomas Sydenham, Opera medica*, esemplare della Biblioteca dell'Accademia di Medicina di Torino:* frontespizio.

San Vito o di Saint-Guy), manifestazione oggi assai rara e per lo più tardiva della malattia reumatica causata dallo streptococco β-emolitico di gruppo A. La corea in questione è caratterizzata da contrazioni muscolari involontarie che persistono anche nello stato di riposo (scompaiono nel sonno), e che provocano una successione di movimenti disordinati, rapidi e vistosi. Nella Londra di Sydenham la casistica di bambini e adolescenti reumatici certo non mancava. La loro vista impressionava: le braccia "sfarfallavano" in modo incoordinato e imprevedibile; il volto era alterato da tic, spasmi e "boccacce"; l'eloquio frammisto alle smorfie era limitato ed "esplosivo".

Torniamo al nostro libro. La sorpresa è sulla prima pagina a sinistra, il frontespizio. Vi leggiamo, vergata con mano ferma e con inchiostro che resiste ai secoli, una ode in versi latini che inneggia alla salute (Figura 2).

In calce appare anche l'indicazione dell'autore: Ariphron Scijonius. Chi era costui? Qual era la fonte?

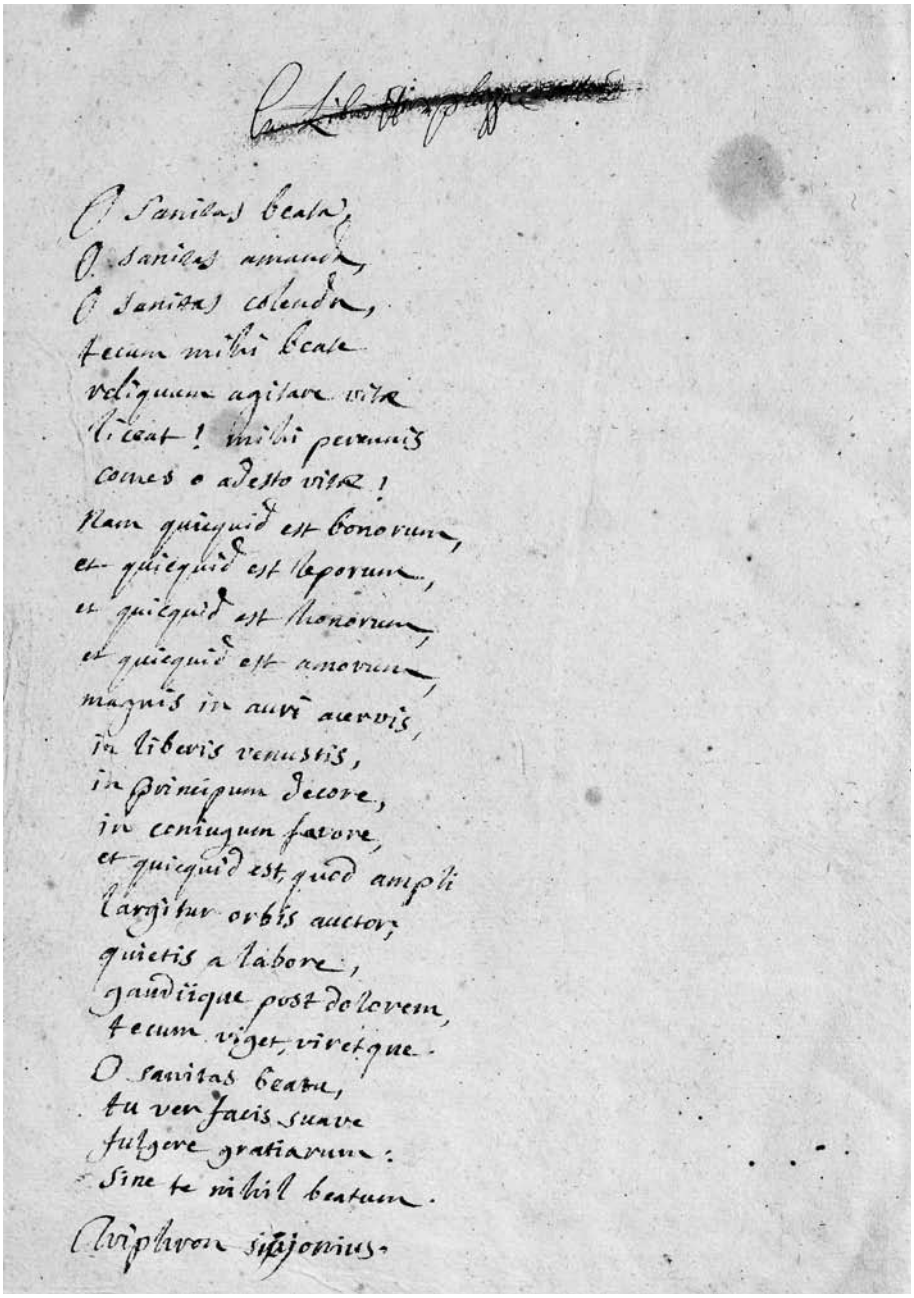
Il percorso avventuroso che porta a risposte certe va molto a ritroso nel tempo, e svela interessanti (e anche singolari) scenari di erudite opere di divulgazione medica nonché inaspettate citazioni letterarie. Vale la spesa, innanzitutto, di fermare l'attenzione sull'inno.

O Sanitas beata

Inno alla Salute trascritto in apertura di una copia dell'*Opera Medica, editio novissima variis variorum praestantissimorum Medicorum Observationibus […] quam maxime illustrata* di Thomas Sydenham *Medici Doctoris, Ac Practici Londinensis celeberrimi*, Venetiis, Ex Typographia Balleoniana, MDCCXXXV, conservato nella Biblioteca dell'Accademia di Medicina di Torino con nota di possesso in frontespizio: *Ex libris Hieronymi Plazza, M. D. et Prof. Calanzani 1794*[1]

O Sanitas beata,	O Salute beata,
O Sanitas amanda,	o Salute amabile,
O Sanitas colenda,	o Salute venerabile,
tecum mihi beate	con te mi sia concesso
reliquum agitare vitae	trascorrer beatamente
liceat! mihi perennis	il resto della vita!

[1] Analoga iscrizione, successivamente cancellata, si trova in testa alla pagina con l'Inno alla Salute: *Ex Libris Hier. plazza M. D.*



O sanitas beata,
O sanitas amanda,
O sanitas colenda,
tecum mihi beate
reliquum agitare vitae
liceat! mihi perennis
comes o adesto vitae!
Nam quicquid est bonorum,
et quicquid est laborum,
et quicquid est honorum,
et quicquid est amorum,
magnis in auri aureis,
in liberis venustis,
in principum decore,
in coniugum favore,
et quicquid est, quod amplis
largitur orbis auctor,
quietis a labore,
gaudiique post dolorem,
tecum viget, vivetque.
O sanitas beata,
tu ver facis suave
fulgere gratiarum:
Sine te nihil beatum.

Auiphron sifajonius.

Figura 2. Thomas Sydenham, Opera Medica*, esemplare della Biblioteca dell'Accademia di Medicina di Torino:* pagina con la trascrizione manoscritta dell'Inno alla salute.

comes o adesto vitae!	Sii sempre al mio fianco,
Nam quicquid est honorum,	accompagna la mia vita!
et quicquid est leporum,	Perché qualsiasi bene,
et quicquid est honorum,	e qualsiasi piacevolezza,
et quicquid est amorum,	e qualsiasi onore,
magnis in auri acervis,	e qualsiasi amore,
in liberis venustis,	tra grandi mucchi d'oro,
in principum decore,	tra figli leggiadri,
in coniugum favore,	tra lo splendore dei principi,
et quicquid est, quod ampli	tra l'affetto delle spose,
largitur orbis auctor;	e tra ogni grandezza
quietis a labore,	largita dal Creatore,
gaudiique post dolorem,	riposo da fatiche,
tecum viget, viretque.	sollievo dal dolore,
O Sanitas beata,	con te fiorisce e prospera.
tu ver facis suave	O Salute beata,
fulgere gratiarum	tu fai splendere soave
sine te nihil beatum	primavera di grazie:
	senza te non vi è beatitudine.
Ariphron Sicyonius	Arifrone Sicionio

Si tratta del peana in onore di Igea dea della salute, di Arifrone di Sicione, sec. V – IV a. C., autore di inni e lui stesso maestro di cori. Accennare al culto di Igea significa fare riferimento anzitutto al più importante *Asklepieion* del mondo greco, cioè al tempio-santuario dedicato al culto del dio Asclepio ad Epidauro. Quanto ai suoi fedeli, si spazia da persone presumibilmente di umile o media condizione a personaggi d'alto rango, sacerdoti, un medico (*hiatra*) e, infine, un console rappresentante del potere di Roma. Del peana di Arifrone Sicionio, restano ad Epidauro incisi su pietra dieci versi. Igea vi è invocata come la dea "più venerabile", con la quale condividere quanto rimane della vita; più importante di ricchezze, figli, potere, amore o altri piaceri; senza di lei nessuno può ritenersi felice. È plausibile che il peana del maestro del coro fosse un pezzo forte della liturgia giornaliera di Epidauro; che accompagnasse le libagioni rituali e fosse fra i canti che accompagnavano l'apertura del tempio al levar del sole, insieme ad altri inni mattutini per Asclepio. In ogni caso, questo peana fu celebre e diffuso in canti corali e

in iscrizioni votive nei templi ad Atene ed Epidauro[2]; e fu tramandato da Ateneo al termine della sua opera, *I sapienti a banchetto*, XV. 702ab (*ed. princeps* 1514 presso Aldo Manuzio, a cura di Marco Musuro) come canto conclusivo del festino e invocazione del bene più desiderato:

> O salute, la più venerata degli dèi, con te possa io abitare nel rimanente della vita, e tu sii provvida ospite della mia casa. | Perché, se vi è qualche diletto nella ricchezza e nei figli, | o nel regnare, che uguaglia gli uomini agli dèi, o nei desideri | che cerchiamo di catturare con le occulte reti di Afrodite, | o se altra gioia o sollievo alle pene è stato rivelato agli uomini dagli dèi, | è col tuo aiuto, o Salute beata, | che tutto ciò fiorisce e risplende nei discorsi delle Grazie. | Senza te nessuno è felice.

I vv. 3 s. sono citati da Plutarco, *De virtute morali*, 450a; *De fraterno amore*, 479a; i vv. 1 s. in Luciano, *Pro lapsu*, 6 con questa glossa:

> Non occorre che io menzioni il notissimo passaggio che è sulla bocca di tutti: "O Salute, la più venerabile dei Beati, con te io possa vivere il resto | della vita". Dunque la Salute è la più venerabile dei Beati e ciò che essa produce, la buona salute, è da anteporre agli altri beni.

Nella traduzione latina dell'opera di Ateneo: *Dipnosophistarum [*sic*] sive Coenae sapientium Libri XV Natale de Comitibus Veneto nunc primum e Graeca in Latinam Linguam vertente* (1556, molte edizioni in tutta Europa[3])

> Peana alla Salute composto da Arifrone di Sicione. Salute, la più antica dei Beati, oh potessi abitare con te per il resto della mia vita, e tu fossi nella mia casa risolutamente. Infatti se vi è piacevolezza nelle ricchezze, o nei figli, o nella maestà del felice governo degli uomini, o nei desideri che cerchiamo di catturare con le nascoste reti di Venere, o altro godimento elargito agli uomini dagli dèi, o se mai si trovò un respiro dai travagli, tutto prospera con te, felice

---

[2] Cfr. Th. Bergk, *Poetae lyrici Graeci*, II XL; G. Kaibel, *Epigrammata Graeca ex lapidibus collecta*, 1027; W. Schmid - O. Stählin, *Geshichte der griechischen Literatur*, I, 4, München, C.H. Beck, 1959, p. 503. Ampie notizie su Igea a Epidauro, e sull'Inno e il suo autore in T. Alfieri Tonini, *Il culto di Igea nelle iscrizioni greche,* "Lanx" 10 (2011), pp. 37-40.

[3] In *Athenaei Dipnosophistarum sive Coenae Sapientum Libri XV*, Parisiis, Apud Franciscum Barptolomaei Honorati, MDLVI, pp. 897 s; ecc.

> Salute. E la primavera delle Grazie rifulge con te, nessuno senza te è felice[4].

Accanto all'Inno di Arifrone sono da porre questi versi di un Licimnio di Chio[5]

> O luminosa, somma madre, | potente regina dell'augusto trono di Apollo, | dolce ridente Salute. […] | Qual è infatti la grazia di ricchezze o di figli | o della regalità che uguaglia gli uomini agli déi? | Senza di te nessuno è fortunato.

La versione trascritta nell'*Opera medica* di Sydenham della Biblioteca dell'Accademia torinese è tratta dal *De febribus Libri IV Autore Daniele Sennerto*, seconda edizione accresciuta, Wittebergae, Sumptibus Viduae et Haered. Zachariae Schüreri Senioris, M D XXIIX[6]. Copia del volume si trova presso la stessa Biblioteca torinese nel secondo tomo delle opere di Sennert edite a Lione nel 1650: *Sennerti Vratislaviensis, Doctoris, et Professoris Medicinae in Academia Wittebergensi, Operum Tomus Secundus: quo continentur De Febribus, Libri IV, Necnom Practicae Liber I. II. & III., Lugduni,* Sumptibus Ioannis Antonii Huguetan Filij, & Marci Antonii Ravaud. M. DC. L. (Figura 3). La nota di possesso, manoscritta sul recto del foglio antistante il frontespizio del volume reca: *Ex libris I […* séguito illeggibile per sovrascrittura di *Georgi Massimiani ...] medicinae Doctoris.*

All'inizio della Dedica dell'opera Sennert traccia questa parafrasi dell'Inno:

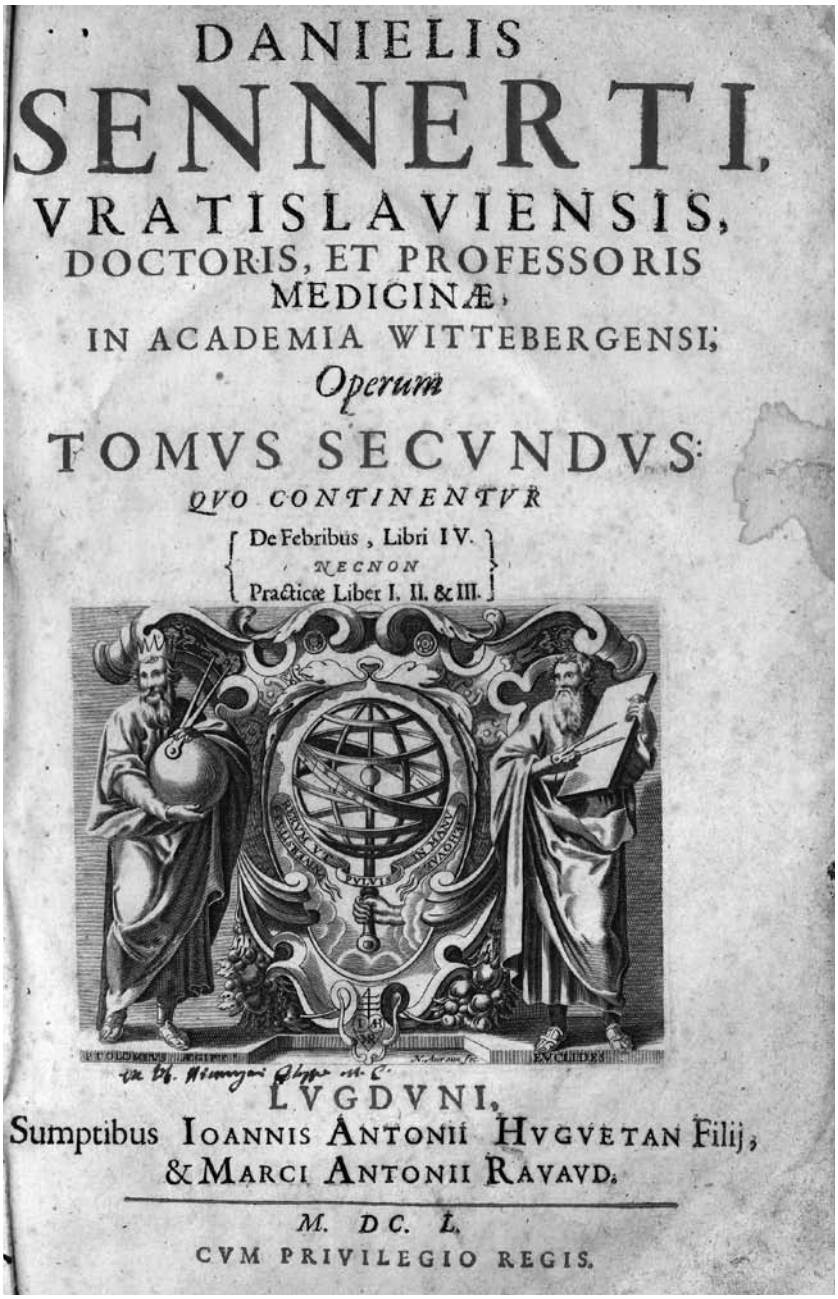
> L'eccellenza della Salute è infatti tale, che tutti gli altri beni dei mortali, onori, nobiltà, cultura, ricchezze e invero ogni fortuna traggono solo da costei la gradevolezza e l'importanza che hanno. […] Per cui c'è questo peana in lode della buona salute di Arifrone

---

[4] *Paeana in Sanitatem composuit Ariphron Sicyonius, Sanitas antiquissima beatorum, utinam tecum habitem reliquum meae vitae atque prompte mea sis domestica. Nam si qua est divitiarum gratia, vel filiorum, felicisque hominibus imperii dignitatis, vel desideriorum, quae latentibus retibus Veneris venamur, vel siqua est alia a Deis hominibus concessa oblectatio, aut si respiratio laborum apparuit, tecum omnia florent felix Sanitas. Atque ver Charitum tecum splendet, nullus sine te est felix.*

[5] Tramandati da Sesto Empirico, *Contro i matematici*, XI 49, 556 (fr. 4 Bergk; e vedi *ibid.*, III, p. 1249).

[6] Daniel Sennert (Breslavia 1572 - Wittenberg 1637), professore all'Università di Wittenberg, godette di grande reputazione non meno per la generosità nella cura dei malati umili che per l'originalità dei suoi studi, in cui associò la chimica alla medicina; incorse però anche in accuse di empietà per le sue idee sull'anima.



DANIELIS
SENNERTI,
VRATISLAVIENSIS,
DOCTORIS, ET PROFESSORIS
MEDICINÆ,
IN ACADEMIA WITTEBERGENSI,
Operum
TOMVS SECVNDVS:
QVO CONTINENTVR
De Febribus, Libri IV.
NECNON
Practicæ Liber I. II. & III.

LVGDVNI,
Sumptibus IOANNIS ANTONII HVGVETAN Filij,
& MARCI ANTONII RAVAVD.

M. DC. L.
CVM PRIVILEGIO REGIS.

Figura 3. Daniel Sennert, Operum tomus secundus: quo continentur De Febribus, Libri IV *ecc., esemplare della Biblioteca dell'Accademia di Medicina di Torino:* frontespizio.

Sicionio, giudicato da G. C. Scaligero[7] festevolissimo e colmo di grazie[8].

Segue il testo greco in 13 versi, quindi: *Quem his Anacreonticis* (dimetri ionici) *Latine reddidi*[9] (Figura 4).

Nello stesso giro di anni l'Inno gode nuovamente di grande notorietà e diffusione ed è spesso occasione di altri elogi dell'arte medica. Lo si trova in

---

[7] Cfr. *Orphei et Ariphronis Hymni in Aesculapium et Sanitatem Ex Jos. Scaligeri et Fed. Morelli Interpretatione*, Parisiis, Ex Typographia Ioann. Libert, M DC XV. L'opuscolo rarissimo oggi (esemplare alla Bibliotèque Mazarine di Parigi, n. 39.954) contiene una *Invocazione* in greco a Esculapio attribuita a Orfeo, con trad. latina di Giuseppe Scaligero (metà sec. XVI): *Cunctorum Aesclapi Iuturne, salutifer, alme* | *Morborum omnigenum mulcens contagia iniqua.* | *Mulciber excellens ades huc comitatu' Salute,* | *Mortiferae cohibens incendia pestilitatis:* | *Vesticipes, verrunce, rei largitor opimae:* | *Februi Apollineris viridans et honora propago,* | *Morbi perduellis, coniuxque Salutis anoenae:* | *Huc o Sospes ades aevi dans prospera fata* ("O Esculapio, medico salutare, sublime, | Che plachi le perfide infezioni di ogni morbo. | Domatore eminente, accorri in compagnia della Salute, | Soffocando i focolai delle pesti mortali: | Giovanile estirpatore dei mali e donatore del benessere: | Fresco e augusto virgulto di Febo Apollo, | Avversario delle malattie, sposo della deliziosa Salute. | Qui, o Salvatore, accorri, donando un prospero avvenire"). Inno che si ritrova nella collezione degli Ορφει Αργοναυτικα υμνοι και περι λιθων *Orphei Argonautica hymni et de lapidibus curante Andrea Christiano Eschenbachio* ⌈…⌋ *Accedunt Henrici Stephani in omnia et Josephi Scaligeri in Hymnos Notae,* Trajecti ad Rhenum, Apud Guglielmum van de Water, M DC LXXXIX; sezione *Orphei Indigitamenta deorum*, p. 164, seguito dall'Inno a Igea con, p. 165, trad. latina dello Scaligero.
A quello di Orfeo segue nell'opuscolo l'*Ariphronis Sicyonii Paean seu Canticum in Sanitatem.* Fed. Morelli [Frédéric Morel, umanista parigino, m. 1617] *Interpretum Reg. Decanus anapaesticis numeris espressit*, testo greco da Ateneo e traduzione latina in questi termini egregi: *Divarum antiquissima Sanitas* | *Utinam semper tecum habitarem,* | *Animus dum meus hos reget artus.* | *Placeant nostri tibi Diva Lares.* | *Nam si gratia opum est aut sobolis,* | *Superisque homines reddentis pares* | *Regalis honoris, amorumque* | *Occultis quos Veneris laqueis* | *Carpimus: Aut si qua viris a Deo* | *Missa voluptas, requies ve mali est:* | *Ubi ades cumque alma favens Sanitas* | *Florent omnia: Charitum Ver nitet.* | *Te sine nulli esse beato licet* ("O delle dee la più antica, Salute, | possa io sempre abitare con te, | finchè il mio spirito reggerà queste membra. | Ti sia gradita, o Dea, la mia casa. | Infatti, se vi è piacevolezza nell'opulenza o nella prole, | e nell'onore della regalità che pareggia | gli uomini agli dèi, e negli amori | che afferriamo con gli occulti lacci | di Venere; o se mai agli uomini fu concesso da Dio | un godimento o un sollievo dai malanni: | ovunque tu sei benevola, o vitale Salute, | tutto prospera: primavera di Grazie risplende. | Senza di te non può esservi alcuna beatitudine").

[8] *Ea enim est sanitatis praestantia, ut omnia reliqua mortalium bona, honor, nobilitas, eruditio, divitiae, fortunaeque adeo omnes, eam, quam habent, gratiam et dignitatem ab hac una mutuari. […] Qua de re in bonae valetudinis laudem Ariphronis Sicyonii iucundissimus et plenissimus gratiarum, magni illius I. C. Scaligeri iudicio, hic Paean exstat.*

[9] Uniche varianti rispetto al testo trascritto nel volume dell'Accademia di Medicina: *Autor* al v. 17 e *Gratiarum* maiuscolo al v. 23. Segue a sua volta questo commento: "Poiché dunque nulla si può pensare di più piacevole e gradito della salute in questa vita mortale, e nulla di più prezioso si può desiderare e chiedere, perciò l'Arte medica, regolatrice della salute, viene giustamente considerata somma fra tutte, giacchè rende possibile agli uomini il godimento piacevolissimo del sommo bene della salute e li affranca dalle molestie, dagli insulti e dai tormenti delle malattie, che li precipitano dalla massima felicità nella peggiore delle condizioni che possano toccare nella vita mortale".

Quem his Anacreonticis Latinè reddidi.

O ſanitas beata,
O ſanitas amanda,
O ſanitas colenda,
Tecum mihi beatè
Reliquum agitare vitæ
Liceat ! mihi perennis
Comes ô adeſto vitæ!
Nam quicquid eſt bonorum,
Et quicquid eſt leporum,
Et quicquid eſt honorum,
Et quicquid eſt amorum,
Magnis in auri aceruis.
In liberis venuſtis,
In Principum decore,
In coniugum ſauore,
Et quicquid eſt, quod ampli
Largitur orbis Author,
Quietis à labore,
Gaudiique poſt dolorem,
Tecum viget, viretque.
O ſanitas beata,
Tu ver facis ſuaue
Fulgere Gratiarum:
Sine te nihil beatum.

Vt ergo ſanitate in hac mortali vita nihil iucundius & gratius cogitari, nihil pretioſius exoptari expetíve poteſt: ita Ars Medica, quæ hanc moderatur, meritò omnium præſtantiſſima habetur, vtpote quæ facit, vt maximo iſto ſanitatis bono, homini iucundiſſimè frui liceat, quæque à morborum, quibus homines ex beatiſſimo in eum quo vix miſerior in hoc mortali vita obtingere poteſt, ſtatum coniiciuntur, moleſtiis, iniuriis ac tormentis liberat.

In numero autem illo morborum, in quibus depellendis vtilem humano generi operam Medicina nauat, nullus Febre vulgarior & frequentior eſt. Etenim cùm aliorum morborum plerique non omnes ex æquo inuadant, ſed alij aliis ætatibus, regionibus, corporumque conſtitutionibus magis, vel minùs familiares ſint, nulla datur ætas, nulla regio, nulla corporis conditio, quæ à febre immunitatem ſibi polliceri queat. Et vt frequens morbus Febris eſt: ita maximè periculoſus. Neque ſine cauſa. Occupat enim præcipuè Caloris natiui & viuifici officinam, eámque depopulatur, & niſi maturè igneus ille & præternaturalis calor exſtinguatur, natiuum planè diſſipat. Quo vitæ theſauro abſumpto, mors præſentiſſima [illegible]minet, vt vix alio morbi genere plures intereant. Qua de cauſa Romani cum peſtibus quibuſdam generis humani, quas, vt Plinius, *lib. 2. cap. 24* ſcribit, placatas trepido metu cupiebant, aras, & templa exſtruerent: febrem præcipuè inter morbos, templis aliquot dicatis, ad minus nocendum venerati ſunt, Numinisque loco ſuperſtitiosè coluerunt, vt, præter Plinium, *cit. loco*, Auguſtinus, *de Ciuit. Dei, lib. 2. cap. 14.* & Valerius Maximus, *lib 2. cap 5.* annotarunt.

Ac proinde eorum, qui ad Medicinam animum appulerunt, & olim in depellendis morbis vtilem hominibus operam nauare cogitant, officium eſt, de Febribus doctrinam in primis ſibi familiariſſimam reddere, & omnes febrium differentias, cognitas perſpectaſque habere; cùm earum, vt aliorum plerumque morborum, vnicum genus non ſit, ſed multiplex, & in plures differentias diffuſum. Quos vt & ego, quod profeſſionis meæ ratio à me exigere videbatur, in tam vtili & neceſſaria doctrina, quantum in me eſt, adiuuarem, ſuperioribus annis in hac Academia vniuerſam de Febribus doctrinam in publicis Prælectionibus propoſui, & quantum potui, perſpicuè explicaui, ac poſtea ante annos ferè nouem in lucem & publicum produxi.

Cùm autem res ipſa neceſſitatem, ſecundam editionem adornandi, mihi imponeret: temporis atque operæ aliquid adhuc tractatui huic recenſendo impendi,

Figura 4A. Daniel Sennert, Operum tomus secundus: quo continentur De Febribus, Libri IV *ecc., esemplare della Biblioteca dell'Accademia di Medicina di Torino:* dedica (parte prima).

impendi, eumque non paucis in locis auctiorem reddidi, & præterea Fasciculo Medicamentorum contra Pestilentiam, diuersis temporibus à Clarissimis quibusdam Medicis præscriptorum, locupletaui.

Quia verò, *Illustrissime ac Celsissime Princeps, Domine Clementissime*, cùm primum hunc tractatum ederem, eum Illustrissimæ T. Cels. Fratri, Illustrissimo Principi ac Domino, D. Iohanni Ernesto, beatissimæ recordationis, inscripsi, atque ex Illustrissimæ vestræ familiæ nomine, meo huic labori aliquem splendorem conciliare volui; nunc, eo è rebus mortalibus exempto, Illustrissimæ T. Cels. hanc secundam & auctiorem editionem meritò consecrandam putaui. Cùm enim in Illustrissimam T. Cels. quodam quasi hereditario iure deriuatus sit erga bonas literas earumque cultores amor & fauor ac insignis beneuolentia, eamque multis ac illustribus documentis hactenus testatam Illustrissima T. Cels. fecerit: planè confido, Illustrissimam T. Cels. hoc quicquid est laboris mei, serenâ fronte suscepturam. Idque vt Illustrissima T. Cels. faciat, submissè oro, Deumque Opt. Max. precor, vt Illustrissimam T. Cels. omnibus bonis augeat, saluamque & florentem diu conseruet. VVittebergæ, Calend. Septemb. Anno Christi M. MC. XXVIII.

Illustriss. T. Celsit.

Subjectissimus

DANIEL SENNERTVS,
D. Medicinæ Profess. & Serenissi.
Elect. Sax. Medicus.

ã 3 LECTORI

Figura 4B. Daniel Sennert, Operum tomus secundus: quo continentur De Febribus, Libri IV *ecc., esemplare della Biblioteca dell'Accademia di Medicina di Torino:* dedica (parte seconda).

- Johann Theodor Schönlin, *Discursus Philosophicus et Medicus de Melancholia et Catarrho*, Augustae [, Apud Andream Aperger,] Anno Christi M DC XX, Epistola dedicatoria, ove si riferisce il "graziosissimo carme di Arifrone Sicionio, tradotto con felice vena poetica dall'illustrissimo lustro della nostra Medicina Sennert"[10];
- Johann Wilhelm a Kempis, *Praxis medica de praeservatione et curatione morbi articularis et calculi*, Antverpiae, Apud Viduam Joannis Cnobbari, M DC XLVIII, Epistola dedicatoria: *ut […] optime cecinit Auctor* seguìto da un caos di versi e strofe, prodotto dell'autore o dei lavoranti della Vedova Cnobbar[11];
- Germanus Warheit, *Schola Curiositatis Seu Antidoti Melancholiae, Pars altera*, senza anno né editore (*Anno quo prima pars recusa*, ca. 1660), p. 308, come seicentotrentanovesima *curiositas* e opera di *Ariphon Sigonius*[12].
- nel *Tractatus Medicus De Cura Lactis in Arthritide* di Johann Georg Greisel, Viennae Austriae, Typis Joannis Jsacobi Kürner, M DC LXX, *Epilogus ad Lectorem* l'Inno è dato come opera del "poeta Anacreonte" (sec, VI, certamente per errata interpretazione dell'*Anacreonticis Latinae reddidi* nel *De febribus* di Sennert); e quindi nella ripresa dello stesso trattato in F. I. Voltelen, *De lacte humano eiusque cum asinino et ovillo comparatione observationes chemicae*, Lipsiae, Sumtu Ioh. Gabr. Bueschelii Viduae, M D CC LXXIX, p. 300[13];
- Johann Christoph Bitterkraut, *Wehmühtige Klag-Thränen Der Löblichen höchst-betrangten Arztney-Kunst*, [Norimberga,] Michael und Johann

---

[10] *quem clarissimum Medicinae nostrae decus Sennertus felici vena sic espressit.* Il testo è dato con questa variante, vv. 15 s.: *In munerum decore,* | *In Principum favore*; ed è seguito da questa parafrasi-commento: "Come dunque non vi è nulla in questa vita più gradito e più festoso della salute, così nulla sovrasta l'arte Medica, della salute conservatrice e restauratrice, che, tutelando i benefici della condizione sana con lo studio solerte, e tenendo lontani i gravissimi malefici dei morbi, può essere a buon diritto considerata il più soave condimento della vita mortale".

[11] "*O sanitas beata!* | *O sanitas amanda!* | *O sanitas colenda!* | *Et quidquid est leporum* | *Et quidquid est amorum* | *In liberis venustis* | *In Principum favore* | *Largitur orbis Auctor* | *Gaudiique post dolorem,* | *O sanitas beata!* | *Fulgere gratiarum:* | *Nam quidquid est bonorum* | *Et quidquid est honorum* | *Magnis in auri acervis* | *In munerum decore,* | *Et quidquid est quod ampli* | *Quietis a labore* | *Tecum viget viretque,* | *Tu ver facis suave* | *Sine te nihil beatum*.

[12] Varianti rispetto al testo torinese: v. 7 *Comes adesto* – vv. 14-16 *In principum favore,* | *In coniugum decore,* | *Et quidquid est quod amplum* – v. 19 *Gaudii.*

[13] Ai vv. 6-13: *Liceat, mihique vitae* | *Adsis comes perennis,* | *Nam quicquid est bonorum,* | *Et quicquid est amorum,* | *Magnis in auri acervis,* | *In principum favore,* | *In liberis venustis,* | *In coniugum decore*; termina al v. 20.

Friederich Endter, 1677, pp. 642 s. lo attribuisce a *Ariphon Sicyonius* e ne provvede una traduzione tedesca[14];

– Paul de Sorbait, *Praxis Medica plurimis observationibus rebusque scitu dignissimis aucta et correcta*, Viennae Austriae, apud Leopoldum Voigt, Anno quo Venenata lues, Deo dante & favente, ex toto cedebat (1680), p. 566, con questo preambolo[15]:

> Se la salute e la vita sono da porre miglia e miglia al di sopra di tutti i tesori dell'universo, lo è anche il medico; se la salute è l'imbarcazione di ogni fortuna, il medico ne è pilota; se la salute è un'eredità ricchissima, il medico è l'autore benigno del lascito; se la salute è un possesso pacifico, il medico ne è il difensore; se la malattia è un naufragio, la medicina è la tavola propizia che afferrata riconduce al desideratissimo porto della salute. Oh, mi si conceda di sciogliere, insieme ad Anfione Scionio [*cum Amphione Scyonio*: Anfione figlio di Zeus, magico suonatore della lira], un inno a questo preziosissimo salvadanaio.

– Georg Blas, *Thesaurus sanitatis inaestimabilis quomodo facili methodo Ad plurimos viate dies integer et incolumis conservari possit*, Oeniponti, Typis Bened. Carol. Rheisacher, M DC XCI, Praefatio[16];

– Johann Zacharia Fürst, *Dialogus Hygiasticus id est Colloquium Physico Medicum, inter Hygiophilum et Jatrophilum*, Francofurti, Sumptibus Authoris, Typis Andreae Deutschmann, 1692, pp. 23 s.[17];

– Samuel Ledel, *Centaurium minus, auro tamen majus*, Francofurti ad Moenum, Impensis Joh. Davidis Zunner, M DC XCIV, testo, p. 4[18];

---

[14] Loda ancora il "besonders schönes 'Loblied auf die Gesundheit'", quale si trova "in buon tedesco" nel *Wehmütige Klag-Thränen* di Bitterkraut, H. Schipperges in *Gesundheit und Gesellschaft: Ein historisch-kritisches Panorama*, Berlin, Springer, 2003, p. 59.

[15] Con queste varianti: v. 2 *O Sanitas colenda!*, poi *o Sanitas amanda!* – v. 4 s. *Tecum mihi beatae* | *reliquum manere vitae* – v. 7 *Comes adesto vitae:* – v. 10 segue *Et quidquid est decorum* – v. 16 *Et quidquid est quod amplius* – vv. 19 s, *Salutis a dolore* | *In te viget, viretque* – v. 23 segue *O Sanitas amanda!*

[16] È ripresa anche la formula del De Sorbait: *Alii cum Amphyone Sicyonius pretiosissimi huius Gazophylacii acroamata eleganti Paeane decantant sequentem in modum*; varianti al testo De Sorbait: vv.2 s. *O Sanitas amanda!* | *O Sanitas colenda!* – v. 11 manca – v. 16 *ampli.*

[17] Ai vv. 14 s. si ha: *In principum favore* | *Et coniugum decore*; attribuzione dell'Inno a *Amphyon Sicyonius*.

[18] *Ariphon [*sic*] Sicyonius eleganti paeane sic decantat* …; poi *Comes adesto vitae – In libris [*sic*] venustis* | *In Principum favore,* | *In coniugum decore,* | *Et quicquid est quod amplius – Fulgere Gratiarum.*

– Negli *Aphorismi Paralleli Pro cura Sine cura Sanitatis et Longaevitatis Corporis Salutis item, ac Aeternitatis Animae* di Albert Krez, Constantiae, Sumptibus Joannis Conradi Wohler, 1710, Praefatio[19].
– in Bernardino Ramazzini, *De principum valetudine tuenda commentatio*, Trajecti ad Rhenum, Apud Abrahamum a Thiel, 1712, nella Prefazione di Michael Ernst Ettmüller, p. XX si ha: *Quis quaeso est, qui non exclamet* e di séguito i primi 7 versi, con *comes adesto vitae*;
– infine in F. Rabelais, *Gargantua et Pantagruel*, IV libro (1552). Prologo "Ai lettori benevoli", f. Bii:

> *Santé est notre vie, comme tresbien déclare Ariphron Sicyonien. Sans santé n'est la vie vie, n'est la vie vivable*, Ἄβιος βίος, βίος ἀβίωτος. *Sans santé n'est la vie que langueur: La vie n'est que simulachre de la mort*; cfr. Briève declaration, *On Prologue:* Ἄβιος βίος*, etc., vie non vie, vie non vivable*[20].

E qui ci si deve fermare. Restano i ringraziamenti. In primo luogo, ad Alberto Angeli, che dapprima ha propiziato l'occasione e successivamente è stato co-autore di questo testo; al Presidente, al Consiglio di Presidenza, ai giovani appassionati che curano la Biblioteca, alla segretaria dell'Accademia, Lidia Morea, che ha fornito una preziosa collaborazione; soprattutto a chi nel Settecento ha acquisito, consultato e personalizzato uno splendido volume edito nel secolo d'oro di Venezia e recuperato oggi.

---

[19] *Unde Lyricus canit: Si ventri bene, si lateri est, pedibusque tuis, nil* | *Divitiae poterunt Regales addere maius.* | *Et alius haud invenuste:* | *O Sanitas beata!...* con *Reliquum manere vitae – Comes esto Vitae – Quietis a labore*, | *Salutis a dolore*, | *In te viget, viretque – Fulgere gratiarum*; | *O Sanitas amanda!* | *O Sanitas colenda,* | *Sine te nihil beatum* ("Per cui il poeta canta: 'Se stai bene di stomaco, se stai bene di schiena e di piedi, nulla | di più grande potranno aggiungere ricchezze dei rè. | E un altro, elegantemente: | 'O salute beata…'").

[20] La conoscenza dei *Deipnosofisti* di Ateneo da parte di Rabelais è garantita dalla sua cultura e da parecchie citazioni nello stesso *Gargantua et Pantagruel*; cfr. ad es. *Pantagruel*, cap. VIII, lettera del padre a Pantagruele; *Volontiers je me délecte à lire […les] Antiquitéz de Athéneus*; *Gargantua*, cap. XXIII: *[Gargantua] aprint en peu de temps tous les passaiges à ce compétens en Pline, Athéné* ecc.
Anche in un epitalamio della sezione *Anacreon Latinus* di una *Melodaesia sive Epulum Musaeum*, Lipsiae, Sumptibus Thomae Schureri, M D C IIII, vasta raccolta di componimenti latini di Friedrich Taubmann, cattedratico di Poesia all'Università di Wittenberg, sono inseriti, p. 133 come "gridolini ameni" questi versi: *Et quicquid est amorum*, | *Et quicquid est leporum*: | *Et quicquid est ubique* | *de more liberali*: | *Et quicquid est ubique* | *De lege Nuptiali…*

Accademia di Medicina di Torino

TESI DI LAUREA
VINCITRICI DEI PREMI

Anno Accademico 2013/2014

Tesi di Laurea vincitrice del
PREMIO FONDAZIONE FERRERO ONLUS
in memoria del Prof. Gianpiero GAIDANO
Anno Accademico 2013/2014

Candidato: Marco GAGLIARDI

Relatore: Prof. Fiorenzo GAITA

Titolo: **Valutazione della qualità di vita (QOL) in pazienti con fibrillazione atriale sottoposti ad ablazione trans catetere: risultati di un follow-up a lungo termine**

Tesi di Laurea vincitrice del
PREMIO IN MEMORIA DEL DOTT. ITALO ARNEODO
Anno Accademico 2013/2014

Candidato: Irene DOGLIOTTI

Relatore: Prof. Giuseppe SAGLIO

Titolo: **Criteri clinici e molecolari per la sospensione della terapia con inibitori delle tirosinchinasi in pazienti affetti da leucemia mieloide cronica**

SITO WEB
dell'Accademia di Medicina di Torino

www.accademiadimedicina.unito.it

Norme redazionali per la pubblicazione sul "Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino"

(in vigore dal 2012)

a) Il Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino pubblica lavori relativi ad argomenti trattati durante le sedute scientifiche, editoriali su invito e, a giudizio del Comitato di Redazione, anche articoli scientifici liberamente inviati da Soci e da non Soci. I lavori, in italiano o in inglese, devono essere trasmessi al Direttore Responsabile su supporto elettronico in file Word, contenuti in una lunghezza massima di 25.000 battute (spazi inclusi) e corredati da un massimo di 10 tabelle o figure (in bianco e nero). Testi più estesi devono essere autorizzati dal Direttore Responsabile. Le figure e le tabelle, numerate progressivamente e separatamente con numeri arabi, devono essere richiamate nel testo. Le rispettive didascalie devono essere riportate separatamente su una pagina a parte ed al termine del lavoro.

b) Nella prima pagina del lavoro devono essere indicati i Nomi (per esteso) ed i Cognomi degli Autori, le relative affiliazioni, l'indirizzo postale e mail dell'Autore principale, 1-5 parole chiave in italiano ed in inglese, un riassunto in italiano ed in inglese, ciascuno di lunghezza non superiore a 2200 caratteri (spazi inclusi).

c) I riferimenti bibliografici devono essere numerici e riportati nel testo in parentesi tonde: se più di uno, devono essere separati da una virgola.

d) Nella bibliografia le singole voci devono essere indicate in ordine di citazione, numerate progressivamente e redatte secondo le seguenti modalità:

1) Citazione di un articolo: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo dell'articolo in caratteri corsivi, punto, Titolo della rivista, come riportato nel Journal Citation Reports, punto, anno di pubblicazione, punto e virgola, volume, due punti, prima ed ultima pagina, punto.

   Esempio:

   Bianchi A, Rossi GC, Verdi D. *D-Dimer plasma correlation in an older hospitalized population.* J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 2385-2386.

2) Citazione di un intero volume: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo del volume in caratteri corsivi, punto, Casa Editrice, anno, Luogo della stampa.

   Esempio:

   Bianchi P, Verdi S. *Le malattie del metabolismo minerale. Guida pratica alla gestione operativa.* Ed. Centro Scientifico Editore, 2000, Torino.

3) Citazione di un capitolo di un libro: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo del capitolo in caratteri corsivi, punto, Titolo del volume fra virgolette preceduto da "In", virgola, anno, due punti, pagina iniziale e finale, Casa Editrice, Luogo della stampa.

   Esempio:

   Bianchi P, Verdi S, Rossi GC. *Psychological and Psychopathological aspects of anorexia in the elderly patients.* In "Sedentary Life and Nutrition", 1990: 81-88, Raven Press Ed, New York.

4) Citazione di opere di riviste online o e-book: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo dell'articolo in caratteri corsivi, punto, Titolo della rivista fra virgolette, preceduto da "In" come riportato nel Journal Citation Reports, virgola, anno di pubblicazione, virgola, volume, due punti fascicolo, punto, senza indicare la pagina, punto, URL della pagina.

   Esempio:

   Cairns KL, Nandy R, Grais RF. *Challenges in measuring measles case fatality ratios in settings without vital registration.* In "Emerging Themes in Epidemiology", 2010; 7: 4. http://www.ete-online.com/content/7/1/4

e) L'Autore deve specificare se desidera gli estratti ed in quale numero. Il relativo costo è a carico del richiedente.

INDICE DEGLI AUTORI

Alberto Angeli 141
Riccardo Arisio 291
Giuseppe Armocida 451
Alessandro Bargoni 91, 439
Chiara Bellonio 309
Chiara Benedetto 291
Mario Bo 277
Giulia Borghese 291
Serena Buzzi 396
Andrea Calvo 256
Clara Camaschella 79
Carlo Carena 463
Maria Graziella Catalano 309
Franco Cauda 56
Adriano Chiò 256
Alessia Ciancio 155
Roberto Civitelli 187
Alessandro Comandone 37
Tommaso Costa 56
Sergio Duca 56
Roberto Frairia 309
Ada Funaro 291
Giuliano Geminiani 56
Armando A. Genazzani 65
Gian Franco Gianotti 204
Guido Giglioni 337
Sebastiano Gino 407
Federico Grignolo 53
Susan K. Grimston 187
Giancarlo Isaia 277
Dionyssios Katsaros 291
Carlo La Vecchia 239
Sergio Lanteri 224
Gabriele Lanzo 291
Marta Licata 451
Chiara Luppi 277
Simone Mammola 349
Milena Marietti 155
Massimiliano Massaia 277
Marco Menin 364
Arianna Morano 277
Antonella Nai 79
Raffaele Nuzzi 111
Erika Ortolan 291
Alessia Pagani 79
Germana Pareti 423
Enrico Pasini 323
Mario Stefano Peragallo 165
Anna Pia 141
Giuseppe Poli 45
Ida Rapa 291
Giuseppe Reimondo 141
Mario Rizzetto 155
Paola Rumore 380
Francesca Santagata 277
Pasqualina Sapone 277
Francesco Scaroina 100
Joseph P. Stains 187
Massimo Terzolo 141
Cristina Travelli 65
Federico Tridico 111
Alfredo Vecchione 165
Marco Volante 291
Marcus P. Watkins 187

Il Direttore Responsabile del Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino
ringrazia vivamente i giovani Colleghi,
Specializzandi della Scuola di Specializzazione in Geriatria
dell'Università degli Studi di Torino,
che hanno contribuito alla revisione degli elaborati:

Luca Agosta

Margherita Marchetti

Arianna Morano

Roberto Gallina

Paola Porrino

Giorgia Fornelli

Cinzia Ferreri

Eleonora Coppo

Lorenzo Marchese

Elena Spertino

Autorizzazione del Tribunale di Torino n. 477
Finito di stampare nel mese di novembre 2015

Stampato da: Tipografia Bodrato s.n.c.