

SIMEDET

“organo ufficiale della”
**SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA
DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA**



IJPDTM 2022
VOLUME 5 - NUMERO 3

I J P ITALIAN JOURNAL OF P REVENTION,
D T M D IAGNOSTIC AND T HERAPEUTIC M EDICINE



IJPDTM.IT



SIMEDET.EU



PODCAST

IJPDTM Vol.5 N°3 2022

Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine.

For personal use only. No other uses without permission.

Copyright © 2022 Simedet. All rights reserved.

Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine

Rivista Ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica
(SIMEDET)



JOURNAL BOARD



DIRETTORE RESPONSABILE / MANAGING EDITOR
Giovanni Maria Vincentelli (Roma)



DIRETTORE SCIENTIFICO / SCIENTIFIC DIRECTOR
Giuseppe Luzi (Roma)



DIRETTORE EDITORIALE / EDITOR IN CHIEF
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)

COMITATO EDITORIALE / EDITORIAL BOARD

Fernando Capuano (Roma)
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)
Manuel Monti (Assisi)

COMITATO SCIENTIFICO E REVISORI / SCIENTIFIC BOARD & REVIEWERS

Cesar Ivan Aviles Gonzalez (Cagliari)	• Marco Masoni (Firenze)
Lucia Baratto (Stanford USA)	• Manuel Monti (Assisi)
Alessia Cabrini (Padova)	• Giuseppe Murdolo (Perugia)
Gioia Calagreti (Città di Castello)	• Chilufya Mwaba (Treviso)
Fabio Canini (Velletri)	• Antonio Panti (Firenze)
Fernando Capuano (Roma)	• Michele Paradiso (Roma)
Enza Giglione (Vercelli)	• Rosamaria Romeo (Roma)
Renza Guelfi (Firenze)	• Tomas Salerno (Miami USA)
Giuseppe Luzi (Roma)	• Riccardo Tartaglia (Firenze)
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)	• Sergio Timpone (Roma)
Roberto Marchetti (Roma)	• Giovanni Vincentelli (Roma)
	•

TYPESETTER

Sergio Monfrinotti (Roma)



▲
L'Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM) è la rivista ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica (SIMEDET).

IJPDTM ha il fine di promuovere la ricerca, la cultura e l'aggiornamento sia all'interno che all'esterno della società, coinvolgendo le diverse figure professionali che ne fanno parte (medici, infermieri professionali, tecnici di laboratorio biomedico, tecnici di anatomia patologica...).

L'interdisciplinarietà rappresenta infatti un momento di crescita culturale e professionale, di grande utilità nella pratica clinica, sia per migliorare la gestione della cura del paziente che l'utilizzo delle risorse a disposizione.

Inoltre, il confronto programmatico delle diverse figure professionali che ruotano intorno alla figura del paziente è in grado, grazie alla ricerca di un percorso condiviso, di favorire la stesura di protocolli e/o linee guida più facilmente percorribili.

Le principali aree di interesse della rivista sono la medicina interna e la medicina d'urgenza con coinvolgimento pertanto di numerose aree quali la rianimazione, la cardiologia, la endocrinologia, la pneumologia, la nefrologia, la neurologia, la gastroenterologia, la ematologia, le malattie infettive..., come ma anche la medicina preventiva e quella di base.

Gentilissimi Colleghe e Colleghi,

E' con piacere comunicarVi che il prof Giuseppe Luzi ha accettato l'incarico di responsabile scientifico della rivista Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine.

Il prof Giuseppe Luzi, Specialista in Allergologia–Immunologia clinica, Malattie infettive, Oncologia e Medicina di laboratorio, professore associato confermato in Medicina interna presso la Sapienza – Università di Roma. Fellowship (1983–1984) presso la UAB (University of Alabama Birmingham), è autore di oltre 200 lavori su riviste internazionali e italiane, libri e saggi nel settore delle patologie del sistema immunitario e dei deficit immunitari congeniti e acquisiti (AIDS e sindromi correlate), con ricerche in particolare nell'ambito della regolazione della risposta immunitaria e della sintesi degli anticorpi.

L'IJPDTM ha il fine di promuovere la ricerca, la cultura e l'aggiornamento, sia all'interno che all'esterno della Società, coinvolgendo le diverse figure professionali che ruotano intorno alla Sanità e il prof Luzi, grande personalità scientifica, contribuirà sicuramente a costruire una solida posizione della rivista all'interno del panorama della letteratura medico-scientifica internazionale.

Direttore Editoriale
Maria Erminia Macera Mascitelli

SIMEDET EDITORIALE

Gentili lettrici e lettori,

La Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica è nata con la finalità di promuovere l'eccellenza nella pratica clinica quotidiana attraverso la ricerca scientifica, l'elaborazione di linee guida condivise, la medicina basata sulle prove scientifiche, sottolineando la necessità di mettere al primo posto i principi etici di un approccio clinico fondato su umanità e solidarietà nei confronti di chi ha necessità di assistenza clinica e socio-sanitaria.

In SIMEDET la ricerca e la formazione degli operatori svolgono un ruolo centrale per i professionisti del mondo della sanità nell'ambito della ricerca clinica, nella cura dei pazienti, nella promozione della salute attraverso l'unione di conoscenza, competenze e di valori e principi etici di cura che devono essere alla base dell'eccellenza nel sistema sanitario italiano al fine di garantire un elevato standard e performance professionali ed il giusto ed equilibrato impiego di risorse umane e strumentali nell'ottica di evitare dispersioni economiche futili nello sviluppo razionale, armonico ed equilibrato della realtà ospedaliera.

I nostri **obiettivi fondamentali** sono quelli di:

- promuovere svolgere attività finalizzate ad adeguare le conoscenze professionali ed a migliorare le competenze e le abilità cliniche, tecniche e manageriali e i comportamenti dei Soci stessi al progresso scientifico e tecnologico, con l'obiettivo di garantire efficacia, appropriatezza, sicurezza ed efficienza alle prestazioni sanitarie erogate;
- promuovere e realizzare la formazione professionale e l'addestramento permanente in ambito della Medicina Diagnostica e Terapeutica con riguardo anche alle nuove metodiche diagnostiche di laboratorio, alla prevenzione delle malattie cardiovascolari, alla medicina d'urgenza e delle medicina delle catastrofi.
- progetti e programmi che hanno come obiettivo la valorizzazione di stili di vita salutari.
- iniziative per la corretta comunicazione nelle scuole e negli ambienti di lavoro.



IL PRESIDENTE
Fernando Capuano



IL VICEPRESIDENTE
Manuel Monti

E' per raggiungere questi obiettivi che il consiglio direttivo ha deciso di creare l'**Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine**, la rivista ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica e di affidarne la direzione editoriale al Dott. Giovanni Maria Vincentelli, professionista con esperienza pratica sul campo, che ha trascorso anni di carriera in corsia a contatto quotidiano con i pazienti oltre a essere autore di numerose attività di ricerca nell'ambito del rischio cardiovascolare e della trombo profilassi.

Consideriamo un grande onore poter creare e sviluppare questa rivista e ci impegneremo quotidianamente per aumentare la qualità della rivista e la partecipazione attiva di tutte le Professioni Sanitarie riconosciute dal nostro ordinamento e che concorrono al mantenimento dello stato di salute previsto dall'art. 32 della Carta Costituzionale.

La politica di open access della rivista garantisce che i documenti di alta qualità abbiano la massima accessibilità in tutto il mondo e tutti gli editori sentono la responsabilità nei confronti degli autori e dei lettori di fornire un processo di revisione equo, rapido e di alta qualità al fine di servire la vita della comunità scientifica nel modo migliore.

Noi incoraggiamo i nostri autori a pubblicare le loro scoperte e i loro risultati nel modo più dettagliato possibile, in modo che i nostri lettori possano veramente comprendere come hanno svolto le loro ricerche.

Per tutti questi motivi ti invitiamo a inviare i tuoi articoli e ad apprendere insieme a noi mentre intraprendiamo questo nuovo percorso.

SOMMARIO

6

..... **COMUNICATO SIMEDET**
AUTORI: *FERNANDO CAPUANO, MANUEL MONTI*

8

..... **EDITORIALE**
AUTORE: *PIER PAOLO VISENTIN*
DANTE E LA MELANCONIA IPOCONDRIACA. GIORNATA DI STUDIO DANTE ALIGHIERI A 700 ANNI DELLA MORTE

12

..... **ARTICOLO**
AUTORE: *GIUSEPPE LUZI*
QUALCOSA DA IMPARARE PER UNA PANDEMIA ANCORA IN CORSO

22

..... **ARTICOLO**
AUTORE: *MARIO PEZZELLA*
NON SOLO DNA..

30

..... **ARTICOLO**
AUTORI: *GAVINO NAPOLITANO, MAURIZIO PARIMBELLI*
LA RIORGANIZZAZIONE DELL'AREA "CORELAB" DELL'ASST PAPA GIOVANNI XXIII DI BERGAMO
TRA INNOVAZIONE TECNOLOGICA E REINGEGNERIZZAZIONE DEI PROCESSI

36

..... **EDITORIALE**
AUTORE: *FABIO FERRO*
NON TUTTI SANNO CHE...

COMUNICATO SIMEDET

Gentili lettrici e lettori,

la Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica è nata con la finalità di promuovere l'eccellenza nella pratica clinica quotidiana attraverso la ricerca scientifica, l'elaborazione di linee guida condivise, la medicina basata sulle prove scientifiche, sottolineando la necessità di mettere al primo posto i principi etici di un approccio clinico fondato su umanità e solidarietà nei confronti di chi ha necessità di assistenza clinica e socio-sanitaria.

In occasione della XVII^a Edizione del Forum Risk Management di Arezzo che ha visto ancora una volta protagonista la Simedet con numerosi eventi ed interventi abbiamo affrontato le principali tematiche della Sanità quali: l'equità di accesso, la prossimità, la sostenibilità dei servizi socio-sanitari, la gestione della fragilità, la sicurezza delle cure e degli operatori sanitari, il nuovo modello organizzativo dell'assistenza socio-sanitaria del territorio dopo il DM 77.

Rispetto all'equità di accesso alle cure a nostro avviso il problema principale non è avere più centralismo o più federalismo, ma cambiare punto di vista e agenda delle priorità. Oggi ciò che non è garantita è l'equità e le pari opportunità regionali nell'accesso alle cure che non si risolve accentuando ancora di più le differenze. Ci vorrebbe invece un federalismo dal volto umano, in cui il Governo centrale garantisce, controlla e mette ordine e le Regioni governano, tenendo conto delle esigenze reali dei propri cittadini. Su tempi di attesa, gestione delle cronicità, accesso ai farmaci innovativi, coperture vaccinali e screening oncologici si registrano disuguaglianze sempre più nette fra le varie aree del Paese. E non sempre al Nord va meglio che al Sud. Infatti "le proposte di autonomia differenziata" finiranno per differenziare ancora di più l'esigibilità dei diritti dei pazienti e la fruizione reale e completa dei LEA.

La formazione multidisciplinare è la chiave di volta per attuare i diversi obiettivi del Pnrr e nello sviluppo dei servizi di assistenza sul territorio di prossimità al fine di decongestionare l'iper afflusso dei pazienti ai DEA che non ricevono un'adeguata risposta dal SSN e SSR ai loro bisogni di salute.

Dopo la dura esperienza pandemica da SARS Cov2 la parola chiave è "rete". È il momento di avere idee chiare e grande determinazione per realizzare un modello diverso di prossimità. Vanno superati steccati culturali, organizzativi e di ordine professionale. Dobbiamo definire standard di performance, di esito, responsabilizzando ogni singolo pezzo della filiera dell'assistenza, creare e rafforzare le connessioni fra le pubbliche amministrazioni, le imprese e i professionisti che operano per la salute dei cittadini, dare visibilità ai migliori progetti di innovazione del sistema sanitario, sviluppare le competenze necessarie e condividere proposte per accelerare l'evoluzione della sanità italiana verso un sistema integrato e digitalizzato, flessibile e incentrato sui bisogni di cura e assistenza dei cittadini. Occorre promuovere il concetto di "skill mix", applicato all'assistenza, ovvero il miglior mix di professionalità, in relazione ai problemi ed ai bisogni sanitari degli utenti che devono essere assistiti da una determinata équipe territoriale.

L'assistenza al paziente fragile con pluripatologie sarà sempre più un elemento cruciale dell'assistenza sanitaria, su cui ospedali e medicina dei servizi territoriali dovranno trovare un territorio comune, per condividere risorse e buone pratiche. I bisogni di salute dei pazienti fragili necessitano di un approccio multidimensionale, condiviso fra le diverse figure professionali che si occupano dell'assistenza.

È necessario, dunque, che i professionisti della salute e le organizzazioni di assistenza primaria e quelle di sanità pubblica agiscano sinergicamente su individui e popolazioni fragili secondo un approccio *life-course e patient-centered*.

Occorre avviare ed attivare al più presto la piattaforma nazionale digitale per la telemedicina a cura di Agenas che consenta di accedere ai dati del paziente in modo condiviso e quindi garantisca la multidimensionalità della gestione del paziente, dall'altra la formazione che dovrà essere erogata su tutti i livelli, sia nelle professioni sanitarie sia nei pazienti e nei caregiver che avranno un ruolo sempre più attivo nel seguire i loro percorsi di cura in maniera responsabile e partecipata al fine di aumentare l'adesione ai PDTA. L'Unione Europea, nella raccomandazione del Consiglio del 2009 sulla sicurezza dei pazienti, invita i paesi membri a promuovere la formazione degli operatori sanitari finalizzata alla segnalazione ed analisi degli eventi avversi secondo una prospettiva sistemica, così come alla conoscenza delle pratiche per la prevenzione del rischio a partire dalle infezioni correlate all'assistenza.

Occorre promuovere lo sviluppo di un piano di gestione del rischio clinico atto a migliorare le condizioni di lavoro e la sicurezza del paziente, a tal fine è necessario acquisire conoscenze e metodi specifici che aiutino gli operatori a migliorare le pratiche di lavoro ed il rapporto con i pazienti. Autovalutazione delle condizioni di lavoro stressanti o particolarmente complesse ai fini dell'anticipazione dei rischi per la sicurezza del paziente e per la propria; partecipazione al monitoraggio continuo della propria attività lavorativa, con particolare riferimento all'applicazione delle buone pratiche, delle raccomandazioni e delle linee guida; segnalazione near miss ed eventi avversi nell'ambito del Sistema integrato per la Gestione del Rischio Clinico (SiGRC).

La riorganizzazione della medicina territoriale costituisce una delle prime sfide da affrontare per dotare il Paese di un Servizio sanitario in grado di dare le risposte di prossimità attese dai cittadini: l'abbattimento delle liste di attesa, l'accesso ai servizi e ai farmaci sono solo alcune delle criticità che possono essere affrontate alleggerendo il sovraffollamento degli ospedali.

I progetti e le risorse economiche (circa 7 mld di euro), contenuti nella Missione 6, Componente 1, del PNRR rappresentano, un'opportunità importante per consentire l'avvio di una riforma del sistema salute con radici ben salde sul territorio che rappresenta il pilastro principale del SSN.

All'interno del Distretto opera la Casa della Comunità che rappresenta il fulcro della nuova rete territoriale dal momento che è il luogo dove i cittadini potranno trovare assistenza h24 ogni giorno della settimana in un modello organizzativo di approccio integrato e multidisciplinare con equipe costituite da medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, medici specialisti, infermieri di famiglia e tutti gli altri professionisti coinvolti nel processo di cura.

Al fine di evitare ricoveri ospedalieri impropri e/o di favorire dimissioni protette in luoghi più idonei al prevalere di fabbisogni assistenziali, di stabilizzazione clinica, di recupero funzionale e dell'autonomia e più prossimi al domicilio degli assistiti vengono istituiti gli Ospedali di Comunità che svolgono proprio la funzione di facilitare la transizione dei pazienti dalle strutture ospedaliere per acuti al proprio domicilio.

Alla funzione di coordinamento della presa in carico della persona e di raccordo tra i servizi e professionisti coinvolti nei diversi setting assistenziali provvederanno le Centrali Operative Territoriali (COT), che si interfacciano anche con la Centrale Operativa Regionale 116117.

Gli operatori sanitari rappresentano la colonna portante della riorganizzazione del sistema socio-sanitario in quanto solo attraverso dotazioni organiche adeguate potranno essere raggiunti gli obiettivi prefissati. Per l'attuazione concreta e fruibile del DM 77 vi è una marcata crisi di personale medico, infermieristico e di tutte le professioni sanitarie tecnico-diagnostiche, della riabilitazione e prevenzione.

Tenendo conto anche del fatto che l'intero impianto del DM77 è subordinato alla clausola di invarianza finanziaria dell'art.4, in cui si specifica che le regioni attuano il presente decreto senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica e nell'ambito della cornice finanziaria programmata per il SSN, ivi ricomprendendo le risorse del PNRR, questa impostazione, basata su silos separati e a volte pure contrapposti, favorirà inevitabilmente l'appalto di singoli settori di intervento a soggetti privati se non verrà modificata, con la più che probabile richiesta di estese e variegate forme di co-pagamento agli utenti che se ne avvarranno.

Cogliamo l'occasione di formulare anche a nome del Consiglio Direttivo, del Comitato Scientifico e del Comitato di Redazione della Rivista i migliori auguri per le prossime festività a Tutti i soci della Simedet e loro familiari.

Vi ricordiamo di rinnovare al più presto la quota associativa per il 2023 per garantire la piena autonomia ed operatività alla nostra Comunità Scientifica.

 **Fernando Capuano**
Presidente Nazionale

 **Manuel Monti**
Vice-Presidente Nazionale

In occasione delle Giornate di Studio su Dante Alighieri a 700 anni dalla morte (1 Ottobre 2021) il dr. Pier Paolo Visentin, già primario presso l'ospedale S. Spirito di Roma, ha scritto un'interessante articolo su Dante e la melanconia ipocondriaca.

La nostra rivista è grata per questo originale e interessante contributo.

Pier Paolo Visentin ¹

DANTE E LA MELANCONIA IPOCONDRIACA GIORNATA DI STUDIO DANTE ALIGHIERI A 700 ANNI DALLA MORTE

Con l'occasione delle celebrazioni di insigni personaggi, la lettura e rilettura delle loro opere offrono molteplici interpretazioni delle singole personalità; anche per Dante la circostanza del VII° anniversario della morte offre la possibilità di approfondire aspetti forse inediti del carattere del Poeta, e noi abbiamo preso in considerazione una ipotetica motivazione che può aver influito nel suo legame con la Medicina.

E' noto che Dante per potersi occupare della vita pubblica dovesse essere iscritto ad una corporazione delle arti e mestieri e che lui scelse l'Arte dei Medici e degli Speciali ma il motivo di questa scelta sostanzialmente non ha mai interessato la storiografia ufficiale, la quale si è limitata a confermare la formale opportunità offerta dall'Arte dei Medici e Speciali in risposta alla necessità dell'Alighieri ad appartenere ad una corporazione.



Fu nel 1910 che il BMJ pubblicò un articolo: "Was Dante a doctor?", in cui per la prima volta si prese in esame la questione se Dante dovesse essere considerato medico non solo sulla base delle sue conoscenze acquisite in materia ma anche sulla capacità tecnica dell'esercizio.



Si ritenne plausibile che fosse da ritenere effettivamente medico perché la sua iscrizione aveva comportato sicuramente il superamento di un

esame non meramente formale per verificare la capacità di esercitare il mestiere, e per il fatto che Dante venne raffigurato



con l'abito che solo i medici iscritti alla corporazione, e che professavano, potevano indossare a Firenze secondo le leggi suntuarie: il lucco o cioppa rosso ornato di una sopravveste, il vaio bianco ed becchetto, un copricapo dalle estremità appuntite.

Ad onor del vero il Poeta non pretese mai di praticare la Medicina, egli ne aveva una visione che oggi diremmo olistica, la malattia non era solo un difetto organico, per lui era soprattutto un evento biografico dell'uomo ed utilizzò le conoscenze mediche riversandole tutte nel suo genio poetico.

Passando in rassegna commenti di vari autori sul significato dei versi danteschi quando analizzati in relazione alla malattia che descrivevano, la motivazione più coerente e rispettosa che emerge per l'interesse di Dante nell'Arte Medica risponde sicuramente al fatto che abbia voluto approfittare della circostanza di appartenere alla corporazione sanitaria per approfondire fondamentali questioni medicofilosofiche.

Dante era conscio dell'importanza pratica della Medicina, la sua preparazione filosofica lo rendeva consapevole dell'influenza dell'autorità dei sistemi filosofici del tempo sulla Medicina nel voler far dimenticare gli insegnamenti di Ippocrate che suggerivano di evitare false questioni di ambiziosa metafisica, e nell'ostacolare la Scuola Medica Salernitana la quale incitava la Medicina ad abbandonare le discussioni filosofiche per confrontarsi con il mondo e la pratica sperimentale. Dante quindi aveva la percezione che la medicina rischiasse di perdersi nel vaneggiare in argomentazioni sopra oziose ricerche sostituendo la dialettica all'esperienza, per cui ritenendo inefficiente la sola discussione filosofica credette indispensabile dover scendere in campo confutando l'inerzia riscontrata.

Nella prospettiva di una osservazione interpretativa dell'habitus psichico dell'Alighieri per quanto formulato in premessa, appare originale, non avendo trovato riscontri in merito, la congettura che possano essere state non solo esigenze filosofiche ad indurlo ad interessarsi alla Medicina, ma anche ragioni che richiamino un movente intimo, espressione di una esigenza interiore generata nel provare le inquietudini che accompagnano le esperienze di malattia, fenomeno comune dell'universo delle emozioni umane, ma che avrebbero colpito particolarmente la sensibilità del suo intelletto tanto da suggerirgli di avvicinarsi alla conoscenza scientifica della natura di questi disagi che si rivelavano una sofferenza globale.

Troviamo una conferma di come egli sia stato colpito ed espliciti questo disagio psichico sin dalla sua prima opera di attribuzione certa: la Vita Nova, dove descrive la forte inquietudine provata dopo nove giorni di una dolorosa malattia che lo costrinse immobile a letto:



“Avvenne che in alcuna parte de la mia persona mi giunse una dolorosa infermitade, onde io continuamente sofferisi, per nove dì, amarissima pena, la quale mi condusse a tanta debolezza che me ne conveniva stare come coloro li

quali non si possono muovere.....mi giunse un sì forte smarrimento che chiusi li occhi e cominciai a travagliare come farnetica persona e a immaginare in questo modo: che ne lo incominciamento de lo errare che fece la mia fantasia, apparvero a me certi visi di donne scapigliate che mi diceano ‘tu se’ morto’.” “Vita Nova”, XXIII,1.

Qui egli manifesta un tormento con immagini di morte, il quadro clinico che Dante descrive di sé stesso, cioè “l’immaginar fallace e la vana fantasia” trova nei testi medici un riscontro circostanziato di come il turbamento mentale, producendo “la falsa imaginatio”, conduca il malato a credere ciò che non è vero: non sono vere le immagini di morte non sono vere le cause che la possono causare.

Questo coinvolgimento psichico causato dalla malattia indubbiamente ci indica che Dante provasse vivo interesse, e perché no preoccupazione per la sua salute, atteggiamento che spiegherebbe la sua propensione per la Medicina: è un fatto acclarato che nessun altro autore medievale parla delle proprie malattie, con la stessa proprietà con la quale ne parla il Sommo Poeta. A volte ne riferisce direttamente, altre volte vi allude attraverso metafore con cui, per una sorta di privacy, cerca di attenuare gli aspetti più scopertamente autobiografici. La precisione e la partecipazione emotiva con le quali Dante rappresenta i suoi “disturbi”, lasciano intendere una forte dose di vissuto angoscioso e nonostante la poetica rappresentazione del concetto filosofico della sofferenza, non disdegnerà il confronto con la realtà fisica del dolore.

In Dante sono quindi riscontrabili comportamenti che oggi definiremmo “ipocondriaci”, i quali anche se non aggiudicabili con lo stesso significato odierno denigratorio di ansia per la paura della malattia, tuttavia hanno fondatezza in quanto l’angoscia che lui manifesta nel collegare molti stati di turbamento sono vissuti come malattia e lo portano a rivestire di conoscenze mediche le spoglie poetiche di tutti quei momenti che considererà particolarmente drammatici.

Un esempio suggestivo, perché di quella malattia e con quei sintomi morirà, è la descrizione del tremore per la sua paura di salire in groppa al demone



Gerione perché porti lui e Virgilio dall'altra parte della ripa scoscesa nell'Inferno XVIII canto, dove Dante fa una descrizione perfetta dei

sintomi della “quartana”, la malaria:

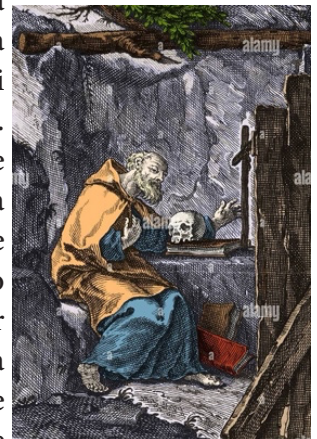
Qual è colui, c'ha sì presso il riprezzo della quartana, c'ha già l'unghie smorte e triema tutto, pur guardando il rezzo, tal divenn'io alle parole porte.

Delle tempeste emotive di cui colora i suoi versi, con riferimenti alla Medicina, sarà lo stesso Dante che ne validerà l'origine ipocondriaca, quando nomina la natura melanconica del disagio conseguente agli eventi descritti nella “Vita Nova”:

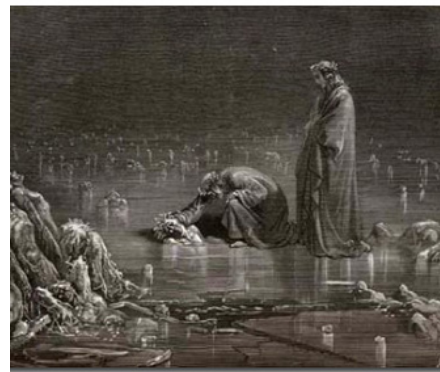


Un dì si venne a me Malinconia e disse: “Io voglio un poco stare teco”; e parve a me ch'ella menasse seco Dolore e Ira per sua compagnia. E io le dissi: “Partiti, va via”; ed ella mi rispose come un greco: e ragionando a grande agio meco, guardai e vidi Amore, che veniva vestito di novo d'un drappo nero, e nel suo capo portava un cappello; e certo lacrimava pur di vero. Ed eo li dissi: “Che hai, cattivello?”. Ed el rispose: “Eo ho guai e pensiero, ché nostra donna mor, dolce fratello”.

“Melanconia” era il nome della bile nera che risiedeva nell'ipocondrio della milza, il cui eccesso causava l'Ipocondria, una malattia antica che si manifestava principalmente con segni di profondo disagio psichico. Il primo a individuare una malattia localizzata nell'ipocondrio fu Diocle di Caristo, al dire di Plinio il Vecchio secondo per fama e capacità solo a Ippocrate. In realtà Diocle descrive l'ipocondria come un disturbo dello stomaco caratterizzato da dolore, pesantezza e difficoltà della digestione. Anche Ippocrate si sofferma soprattutto sul dolore nel malato di ipocondria; sarà Galeno riprendendo la medicina ippocratica a ritenere che la bile nera, chiamata appunto malinconia, quando in eccesso si accumula nell'ipocondrio causando dolore ma soprattutto esalazioni tossiche per il cervello che daranno luogo alle caratteristiche manifestazioni psichiche.



La melanconia, ossia l'umore derivante da una “eccesso di bile nera”, nell'intrecciarsi con la storia della cultura, con le arti e le scienze assumerà il ruolo di manifestazione psichica “nobile” che le farà godere anche di “buon nome” essendo ritenuta, a partire da Cicerone e da altri scrittori antichi, una caratteristica che accompagna l'ingegno.



Questa concettualizzazione della melanconia viene ripresa e parafrasata senza sostanziali cambiamenti nei secoli successivi, ma nel Medioevo già ai tempi di Dante viene accreditata come pigrizia, indolenza, astenia ed annoverata per lo più tra i vizi capitali: l'accidia, tanto che Dante è costretto a mettere i melanconici al Purgatorio tra gli iracondi.

Ciò conferma che Dante non dovesse ritenere la melanconia una espressione nobile, nel sonetto delle Rime chiama il dolore che prova per la morte di

Beatrice “malinconia” interpretandola metafora del patire come per malattia: l’ipocondria.

Poiché la melanconia derivava da una affezione fisica, appare logico che per Dante le infermità potessero generare mali psichici con sofferenza simile alla malinconia condizioni che precludevano tutte al bene dell’anima in quanto espressione di debolezza spirituale ed incapacità a reagire. In conclusione si ritengono esistere concreti indizi che Dante possa anche essersi avvicinato alla Medicina non tanto per timore delle malattie quali pericolo per la vita quanto piuttosto vista un rimedio per preservare la salute spirituale.

Questo atteggiamento singolare è coerente, pur ipoteticamente, accreditarlo al Poeta per la sua personalità complessa, caratterizzata da diversi aspetti inquietanti come quello di sentirsi diverso e predestinato; un’idea che cominciò a nutrire fin da giovane e che si rafforzò nel tempo fino a sfociare nella convinzione di essere stato investito da Dio dalla missione profetica di salvare l’umanità. Ciò ne fece un personaggio dal carattere sfaccettato, con grandi ideali e valori, ma criticabile, come elegantemente si espresse Benedetto Croce nel valutare le asserite conoscenze universali del Poeta, che comprendono anche la Medicina:



Dice Benedetto Croce:
«Dante non visse in un’epoca di riflessione ... agli uffici del suo comune, alla politica del suo tempo partecipò con furente passione, alle dispute teologiche e scientifiche con serietà di propositi, senza autocritica, senza punture di dubbi sulla propria maggiore o minore capacità. La mediocrità della sua

politica e la nessuna originalità della sua scienza, a paragone della sublime grandezza e della profonda originalità della sua poesia, stanno a provare che quelle altre cose furono così ordinate dalla provvidenza affinché, mercé di esse e contro di esse, egli si alzasse dalle giovanili esercitazioni trobadoriche alla Divina Commedia».

Keywords:

pandemia, covid-19
coronavirus, epidemie

ARTICOLO

Info Autore :

¹ prof. associato di Medicina Interna [f.r.] - "Sapienza"-Università di Roma
Specialista in Allergologia-Immunologia Clinica e Malattie Infettive

Giuseppe Luzi ¹

QUALCOSA DA IMPARARE PER UNA PANDEMIA ANCORA IN CORSO

Sono trascorsi quasi tre anni da quando, il giorno 11 marzo 2020, il Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità annunciò che la malattia da coronavirus/SARS-CoV-2 (COVID-19) era evoluta in forma pandemica ⁽¹⁾. L'evolversi della malattia e la sua rapida diffusione hanno provocato effetti devastanti sia in ambito sanitario sia nell'economia mondiale. Per analizzare il fenomeno COVID-19 si possono utilizzare vari aspetti: quelli strettamente medico-biologici, la capacità di intervento dei sistemi sanitari, il ruolo dell'economia e delle istituzioni, le implicazioni psicologiche a livello individuale, l'uso dei vaccini. Tuttavia un approccio sistemico è necessario, forse preferibile, partendo da una visione storica. Scrive Harper ⁽²⁾, nel suo libro *"The history of disease has been integral to the history of war, migration, imperialism, and slavery. This book tries to bring a historical sensibility to these patterns, recognising that, very often, both the distant and recent effects of infectious disease fold in upon one another in unpredictable ways."* Il corso degli eventi nella Storia può cambiare per l'intreccio tra epidemie e guerre, con implicazioni fondamentali sulla stessa struttura delle società e la loro evoluzione/involuzione nel tempo ^{(3) (4)}.

La prima pandemia nel corso degli ultimi cento anni prese il nome di influenza spagnola, conosciuta anche come la "spagnola" o la grande influenza. Nel periodo 1918-1919 fu la causa di non meno di cinquanta milioni di morti. Come è noto all'influenza fu dato il nome di "spagnola" perché fu segnalata dapprima soltanto dai giornali spagnoli.

La Spagna non era stata coinvolta nella prima guerra mondiale e quindi le informazioni non erano censurate. Nelle nazioni in guerra le notizie sulla rapida diffusione vennero in gran parte nascoste. Tuttavia i dati acquisiti in ambito epidemiologico non possono essere certi, soprattutto sulla vera origine geografica della pandemia ⁽⁵⁾.

Di particolare interesse quanto pubblicato da G.A. Soper su Science, nel 1918 ⁽⁶⁾ e 1919 ⁽⁷⁾.

Nella pagina di seguito le osservazioni dell'autore sulle "lezioni" della pandemia.

THE LESSONS OF THE PANDEMIC

THE pandemic which has just swept round the earth has been without precedent. There have been more deadly epidemics, but they have been more circumscribed; there have been epidemics almost as widespread, but they have been less deadly. Floods, famines, earthquakes and volcanic eruptions have all written their stories in terms of human destruction almost too terrible for comprehension, yet never before has there been a catastrophe at once so sudden, so devastating and so universal.

The most astonishing thing about the pandemic was the complete mystery which surrounded it. Nobody seemed to know what the disease was, where it came from or how to stop it. Anxious minds are inquiring to-day whether another wave of it will come again.

The fact is that although influenza is one of the oldest known of the epidemic diseases, it is the least understood. Science, which by patient and painstaking labor has done so much to drive other plagues to the point of extinction has thus far stood powerless before it. There is doubt about the causative agent and the predisposing and aggravating factors. There has been a good deal of theorizing about these matters, and some good research, but no common agreement has been reached with respect to them.

The measures which were introduced for the control of the pandemic were based upon the slenderest of theories. It was assumed that the influenza could be stopped by the employment of methods which it was assumed would stop the other respiratory diseases. This double assumption proved to be a weak reed to lean upon. The respiratory diseases as a class are not under control. They constitute the most frequent cause of death, yet it is not known how they can be prevented.

Il maggiore G.A. Soper, ufficiale dell'esercito USA, era un ingegnere del genio addetto alla Sanità.

Era noto per un evento spesso dimenticato, aver risolto il caso di Mary Mallon (portatrice asintomatica del batterio che causa la febbre tifoide), che aveva causato inconsapevolmente diversi casi di contagio ⁽⁸⁾. Nell'articolo del 1919 risulta assai attuale la serie di implicazioni legate alla diffusione della spagnola, circostanza in qualche modo sovrapponibile all'emergere di COVID-19, esattamente cento anni dopo. Se consideriamo l'articolo nel suo insieme è evidente che le raccomandazioni fornite da Soper somigliano molto a quanto si è verificato ai nostri giorni. Cosa dicono gli ordini da lui emanati: evitare gli assembramenti (non dimentichiamo che la segnalazione di Soper parte da un campo militare), contenere la diffusione coprendo tosse e starnuti, curare la pulizia della pelle, lavarsi le mani. Almeno in una prima approssimazione le cose non sembrano molto cambiate, anche se non è del tutto vero.

IL TRIANGOLO DELLA MALATTIA INFETTIVA

Per inquadrare una patologia infettiva, le caratteristiche della sua diffusione e il contesto nel quale valutare il succedersi degli eventi, debbono essere presi in esame tre elementi: a) le proprietà biologiche e patogeniche dell'agente causale, b) la risposta dell'ospite, c) l'ambiente.

L'interazione aiuta a comprendere i vari momenti del processo diffusivo, correlando parametri soltanto apparentemente differenziati ⁽⁹⁾.

Per delineare meglio gli elementi che correlano le varie malattie infettive in un determinato ambiente, Mirko Grmek introdusse il concetto di patocenosi, per affinità con il concetto di biocenosi. Per biocenosi (o comunità biotica) in ecologia si intende il complesso di popolazioni animali e vegetali che vivono e interagiscono fra loro in uno stesso ambiente, o biotopo, con il quale formano un ecosistema. Scrive Grmek nel 1969 *“By pathocenosis, I mean the qualitatively and quantitatively defined group of pathological states present in a given population at a given time. The frequency and the distribution of each disease depend not only on endogenous—infectivity, virulence, route of infection, vector—and ecological factors—climate, urbanization, promiscuity—but also on frequency and distribution of all the other diseases within the same population”*. Il concetto espresso da Grmek è stato “rivalidato” ai nostri giorni e già in un

lavoro del 2010 Gonzalez et al. scrivono: *“...the recent methodological advances in field and theoretical work have recently enabled us to highlight many solid examples of diseases interactions. These studies need to be continued, since they are the only way to evaluate the importance of infections' interactions in epidemic patterns and disease emergence, and thus confirm that pathocenosis is more than an elegant idea proposed by a philosopher of science. This question is of major importance because, in the latter case, this concept should permit a revisiting of our knowledge about infectious diseases in an original manner, for better comprehension and more efficient control and prevention”* ⁽¹⁰⁾.

GLOBALIZZAZIONE E NUOVE EPIDEMIE

L'eradicazione del vaiolo, solennemente annunciata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1978, a livello mediatico generò la sensazione che i gravi problemi causati dalle malattie infettive del passato stessero risolvendosi, considerando che nei paesi economicamente sviluppati le infezioni non erano tra le cause più rilevanti di mortalità.

Antibiotici, vaccini, miglioramento delle condizioni igieniche erano fattori che verosimilmente avrebbero favorito il progresso in aree economicamente in via di sviluppo. In breve tempo però la percezione del successo, che aveva generato entusiasmo e nuove certezze, si arrese, a partire dai primi anni Ottanta del XX secolo con la comparsa di un'epidemia del tutto inattesa, quella di HIV/AIDS, causa di milioni di morti in tutto il mondo. Siamo entrati rapidamente nella fase delle malattie infettive emergenti e riemergenti, patologie correlate a un insieme di elementi nel quadro della globalizzazione.

Numerose malattie infettive sono il derivato di una inadeguata organizzazione sanitaria e del cambiamento climatico: per esempio la dengue, veicolata dalla zanzara *Aedes aegypti*, è correlabile alle mancate procedure di bonifica e di disinfezione, in territori dove l'acqua stagnante favorisce la riproduzione dei vettori; nel caso del virus Ebola, la presenza del virus in comunità umane si verifica attraverso contatto con sangue, secrezioni, organi o fluidi corporei di animali infetti (la deforestazione, distruggendo il naturale habitat di animali e di insetti, li costringe alla ricerca del cibo e quindi a entrare in contatto con gli uomini).

Al centro di eventi epidemiologici ad alto rischio, nell'ambito dell'Infettivologia, troviamo pertanto proprio la globalizzazione quale processo di interdipendenza tra i popoli. E' in continua espansione e ha in sè la caratteristica di unificare vari aspetti della vita dell'uomo (economia, modelli culturali, modalità di comunicazione, tecnologie, sistemi sanitari).

Nella dinamica della globalizzazione esiste un lato "oscuro" dove elementi negativi contrastano con i benefici noti; in particolare lo sfruttamento e il degrado ambientale, con il rischio di un aggravamento delle disparità sociali, sono parametri critici che, in associazione al cambiamento climatico, generano le condizioni per nuove patologie emergenti/riemergenti. Un aspetto altrettanto importante riguarda lo spostamento delle popolazioni.

E' stato calcolato che nel 2030 circa il 60% della popolazione mondiale vivrà in aree urbane, contro un 40% stanziale in aree rurali.

Nel 2012 David Quammen, pubblica *Spillover: le infezioni umane e la prossima pandemia umana*. Si tratta di un pregevole best-seller di meritato successo, che rende con chiarezza divulgativa la dinamica del passaggio di specie, fenomeno che, nella trasmissione di un virus da animale a uomo, è all'origine del contagio possibile tra uomo e uomo. Fenomeni di spillover sono noti da tempo, ma a partire dagli anni Ottanta del secolo scorso, la frequenza sembra sensibilmente aumentata. I coronavirus, per esempio, virus noti da tempo e che si trovano in pipistrelli e cammelli, a partire dall'inizio del XXI secolo hanno dato luogo a SARS (sindrome respiratoria acuta grave, *Severe acute respiratory syndrome*), 2002-2003; MERS (sindrome respiratoria mediorientale, *Middle East respiratory syndrome*), 2012; e l'attuale malattia da SARS-CoV-2 (Covid-19).

PREVEDERE NUOVE EPIDEMIE È POSSIBILE?

Nel corso degli ultimi decenni del XX secolo molti segnali lasciavano presagire che l'uomo avrebbe dovuto fare i conti con nuove epidemie.

In un articolo del 2001 ⁽¹¹⁾ AS Fauci sottolinea come l'Infettivologia del XXI secolo sarebbe stata una disciplina medica di prima linea, sia nei paesi ricchi sia nelle nazioni in via di sviluppo. In particolare fa riferimento al contesto della Global Health quale

approccio strategico alla gestione delle malattie trasmissibili. Nel testo possiamo leggere: *"It is noteworthy that the area of science that contributed most obviously to foreign policy in the 20th century was the physical sciences related to nuclear weapons, the cold war, and the race for space exploration. It appears that the growing forces of globalization together with the fact that the health of nations is critical for economic and political stability will lead to an increasing appreciation in the 21st century of the role of biological sciences and global health, particularly with regard to infectious diseases, in the development and execution of foreign policy"*.

Malgrado l'approccio di Fauci e l'evidenza di numerosi altri indizi già nel primo decennio del XXI secolo, i sistemi sanitari non sono stati pronti a reagire di fronte all'epidemia causata da SARS-CoV-2.

Questo sebbene i caratteri di epidemia altamente contagiosa, trasmissibile per via aerea fossero note in breve tempo. Una importante struttura nota come Global Preparedness Monitoring Board (GPMB), derivata da una collaborazione fra WHO e Banca Mondiale, originamente per rispondere all'epidemia di Ebola in Africa Occidentale, in un suo report del 2020 evidenzia: <<The COVID-19 pandemic has revealed a collective failure to take pandemic prevention, preparedness and response seriously and prioritize it accordingly.

It has demonstrated the fragility of highly interconnected economies and social systems, and the fragility of trust. It has exploited and exacerbated the fissures within societies and among nations.

It has exploited inequalities, reminding us in no uncertain terms that there is no health security without social security. COVID-19 has taken advantage of a world in disorder>> ⁽¹²⁾.

PUNTI DA FOCALIZZARE E DOMANDE CRITICHE

La sindrome respiratoria acuta grave da Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) è il nome dato al nuovo coronavirus del 2019.

COVID-19 è il nome dato alla malattia associata al virus. SARS-CoV-2 è un nuovo ceppo di coronavirus che non è stato precedentemente identificato nell'uomo. Dal suo emergere sono nati numerosi punti interrogativi, con implicazioni dirette sulla salute e l'organizzazione dei sistemi sanitari.

Alla luce delle conoscenze acquisite e dei progressi nella conoscenza della malattia, alcuni elementi sono di particolare interesse. Di seguito alcuni dei punti da ponderare.

RISPOSTA IMMUNITARIA AL VIRUS E LE VARIANTI

Nella storia naturale di COVID-19 sono stati chiariti diversi aspetti che caratterizzano le fasi della risposta immunitaria. Clinicamente la malattia può essere asintomatica o paucisintomatica, ma anche in soggetti sani è possibile un'evoluzione grave e talora mortale. Nel periodo post COVID-19 sono stati segnalati sintomi persistenti, alcuni di modesto significato, altri di maggiore rilevanza.

La persistenza di sintomi, che può riguardare soggetti di qualunque età e con varia severità della fase acuta di malattia, è stata riconosciuta come una entità clinica specifica, denominata long-COVID.

Importanti sembrano essere le conseguenze neurologiche e cardio-respiratorie legate alla condizione di long-COVID, e gli anziani sembrano essere prevalentemente interessati. Il maggior determinante biologico, sia della severità della malattia sia della sua evoluzione nel tempo, sembra essere una ridotta efficienza della risposta immunitaria (tipica delle persone anziane).

Un modello matematico sulla risposta a SARS-CoV-2 ha dimostrato come già una riduzione del 10% della sola risposta innata e l'inibizione di IFN di tipo I sia in grado di accrescere il carico virale ⁽¹³⁾. Nel rapporto n. 24 del 29 settembre 2022 dell'Istituto Superiore di Sanità si conclude che la variante Omicron risulta l'unica variante di SARS-CoV-2 circolante nel nostro Paese a quella data.

L'elevata prevalenza di casi dovuti ad infezione da variante Omicron è stata osservata in tutte le fasce di età. Si conferma la prevalenza di BA.5 ⁽¹⁴⁾.

Ma come si generano le varianti e come riescono a fuggire dal controllo della risposta immunitaria? Malgrado il virus sia stato ben caratterizzato esistono ancora punti oscuri.

Quando si verifica l'infezione vengono rilasciate potenti molecole di interferone che agiscono per controllare il virus. Entrano quindi in gioco linfociti T CD8+ che eliminano cellule infettate e riducono la produzione di altri virus.

Eguale importante la produzione di anticorpi (dai linfociti B) che agiscono al di fuori dell'ambiente cellulare e bloccano le particelle virali prima che infettino altri bersagli. I coronavirus sono in grado di difendersi dalla risposta immunitaria e dal momento che la diffusione coinvolge centinaia di milioni di individui, la struttura dello spike "evolve" mutando e fugge dagli anticorpi neutralizzanti, già presenti dopo vaccinazione o dopo una precedente infezione. Come riportato nell'articolo di Mitch Leslie ⁽¹⁵⁾ "Scientists are still deciphering how SARS-CoV-2 neutralizes immune responses, but its counterattack relies on many proteins. Some appear to interfere with antiviral molecules called interferons, whereas others keep a cell from making its own defensive proteins or stymie the recycling process of autophagy".

Molto interesse suscitano anche le Nsp (Non structural protein), e in particolare la Nsp1 ("Nsp1 is a saboteur that strikes an infected cell's supply lines. By obstructing its host's ribosomes, it stalls protein synthesis, preventing the cell from making interferons and potentially disrupting other defenses that require new proteins. The viral protein may also cut the flow of information to ribosomes: It could block messenger RNAs that guide the synthesis of interferons from traveling from the cell nucleus to the cytoplasm, where ribosomes reside").

Il quadro non è tranquillizzante e altri autori ⁽¹⁶⁾ non considerano la variante Omicron come indizio di "indebolimento" della pandemia, piuttosto "... that lower severity of Omicron is a coincidence and that ongoing rapid antigenic evolution is likely to produce new variants that may escape immunity and be more severe".

Per una comprensione sulla futura evoluzione di SARS-CoV-2 è di importanza critica identificare i meccanismi che favoriscono le varianti antigenicamente divergenti, con particolare attenzione al contesto biologico nel quale la genesi delle varianti è possibile. A questa finalità può dare un contributo lo studio dell'evoluzione antigenica in individui con deficit immunitario ⁽¹⁷⁾.

IMMUNODEFICIENZA, RISPOSTA AL VIRUS, NUOVE VARIANTI

Robert A. Good, tra i fondatori della moderna Immunologia, che per primo realizzò il trapianto di midollo osseo in un caso di deficit immunitario,

defini le immunodeficienze congenite “esperimenti della Natura”. Questa definizione è stata in qualche modo profetica, sia per i progressi delle conoscenze sulla fisiopatologia dei deficit immunitari sia per le nuove terapie che hanno consentito di salvare molti pazienti e di estendere le possibilità di impiego in numerose aree della Medicina.

In prima approssimazione, le immunodeficienze (I.D.) si distinguono in primarie (congenite) e secondarie. Le anomalie intrinseche del sistema immunitario sono la causa del gruppo di sindromi e malattie denominate immunodeficienze primarie (o primitive- IDP); queste anomalie sono correlate ad alcuni difetti genetici. Sebbene le IDP si possano più frequentemente diagnosticare in età infantile, tuttavia la loro comparsa è indipendente dall'età.

Le IDP risultano frequentemente associate alle seguenti condizioni: malattie autoimmuni, neoplasie, manifestazioni allergiche.

Le immunodeficienze secondarie (IDS) sono causate da agenti o situazioni che agiscono sul sistema immunitario alterandone la corretta funzione.

Sono molto più frequenti delle forme primarie e tra le cause più comuni si ricordano la malnutrizione, l'impiego di farmaci immunosoppressori, la splenectomia, le neoplasie. Il più noto esempio di IDS è la malattia da HIV, che generando un'alterata risposta immunitaria, definisce le condizioni non solo per un maggior rischio di contrarre malattie infettive, ma anche per un alterato controllo della crescita neoplastica. Le IDP sono solitamente causate da mutazioni di singoli geni della risposta immunitaria e meno frequentemente da un coinvolgimento poligenico (in tal caso l'interazione con fattori ambientali può essere determinante per il manifestarsi degli aspetti clinici). Sebbene sia corretto distinguere IDP e IDS, tuttavia un termine concettualmente più estensivo evidenzia la vera essenza del danno: la disregolazione del sistema immunitario. Le IDP, a partire dagli anni Settanta del XX secolo sono state intensamente studiate, anche grazie alla disponibilità di nuove tecnologie di laboratorio. In particolare, nel corso degli ultimi venti anni, quelle che originariamente erano state prese in esame come “malattie rare” hanno consentito un nuovo approccio diagnostico e un migliore assetto del rischio epidemiologico.

Quindi, sebbene le IDP vengano ancora considerate impropriamente patologie rare, grazie al sempre più comune utilizzo della Next Generation Sequencing (NGS) e dei test di screening neonatali, si arriva ad una prevalenza stimabile, secondo alcuni autori, anche fino a 1:5000 ⁽¹⁸⁾. Varie società scientifiche, in Europa, negli USA e in varie nazioni hanno contribuito a raccogliere, attraverso i registri delle IDP, informazioni utili sia per la ricerca di base sia per le implicazioni cliniche. In un lavoro recente di H. Sue ⁽¹⁹⁾, viene messo un luce un punto, per alcuni versi critico, sul tipo di indagini relative al sistema immunitario. Scrive: *”In this brief review, I will define immunodeficiencies and argue that with newer genomics and other technologies, human studies of immunodeficiencies can offer insights equal to or surpassing those previously obtained from mice. In step with the expectation that basic research should lead to improvements in diagnosis and treatment, the ability to study these diseases in humans offers a concrete step towards the development of new immunomodulatory therapies”*.

Le IDP possono essere inquadrare ⁽²⁰⁾ come segue:

1. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity
2. Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features
3. Predominantly antibody deficiencies
4. Diseases of immune dysregulation
5. Congenital defects of phagocyte number, function, or both
6. Defects in Intrinsic and Innate Immunity
7. Autoinflammatory disorders
8. Complement deficiencies
9. Bone marrow failure
10. Phenocopies of PID.

Se le IDP non sono così rare come si riteneva in passato, quante sono? Un primo contributo per rispondere alla domanda venne da un lavoro di Bousfiha AA et al. del 2013 ⁽²¹⁾.

Sono seguite altre pubblicazioni ⁽²²⁾ ⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾ e la frequenza cumulativa si può oggi stabilire attorno a 1/10.000.

In generale, quando si valuta una risposta immunitaria si deve considerare il carattere ridondante del sistema, e della sua flessibile complessità.

Poichè, in generale, un difetto della risposta immunitaria comporta un rischio aumentato nel controllo delle infezioni e nell'evoluzione clinica che ne deriva, dobbiamo chiederci come il SARS-CoV-2 possa interagire con un sistema immunitario inefficiente/inefficace.

Molti individui hanno alterazioni della risposta immunitaria (ovviamente anche nell'ambito delle IDS), ed è quindi ragionevole considerare il rischio che varianti virali anche ad alta patogenicità si possano generare in assenza di un adeguato controllo della risposta immunitaria.

Vari studi sono in corso sull'evoluzione della capacità infettante di SARS-CoV-2 e sul potenziale di mutazione emergente da infezioni prolungate nel tempo. Una rapida mutazione del virus in soggetti con ID è stata dimostrata in corso di COVID-19 e dal momento che un consistente numero di persone vive con stato di immunosoppressione (sia IDP sia IDS), *“ the association between immunosuppression and the generation of highly transmissible or more pathogenic SARS-CoV-2 variants requires further delineation and mitigation strategies. Rapid viral evolution has been described in immunosuppressed patients with persistent SARS-CoV-2 infection”*.⁽²⁵⁾

Il problema centrale nell'evoluzione delle varianti è ancora incompletamente definito, ma la studio della risposta immunitaria e dei fenomeni di “escape” del virus dal controllo immunitario trovano un modello “naturale” nell'evoluzione di COVID-19 in soggetti con ID. Nel lavoro di Wilkinson et al.⁽²⁶⁾ questo aspetto è ben delineato e gli autori riassumono come segue: *“At present it is unresolved where SARS-CoV-2 variants emerge from. One prevailing hypothesis is that some variants emerged from long-term chronic infections, generating novel advantageous combinations of mutations without the stringent selection pressure of transmission, eventually resulting in an outbreak and onward transmission. We have compared common mutations arising during chronic infections and described how many are shared with SARS-CoV-2 variant lineages. Furthermore we present evidence, based on a rare mutational signature, that the French B.1.616 variant lineage arose from a direct and recent spillover from a chronic infection. Overall the data presented here is consistent and supportive of the chronic infection hypothesis of SARS-CoV-2 variant emergence.*

Therefore we suggest identifying and curing chronic infections, preferably with combined antiviral therapy as would be used for more traditionally chronic viruses Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis C Virus (HCV) both to the infected individual, but also to global health”.

In buona sostanza nel corso della pandemia sono state acquisite nuove conoscenze sul punto centrale della risposta immunitaria a SARS-CoV-2.

Uno stato di risposta immunitaria inadeguato predispone al persistere di un'infezione prolungata, con implicazioni cliniche immediate per il paziente e per il rischio che nuove varianti del virus compaiono, generando un rischio esteso alla salute della comunità. La mutazione in sede dello spike è di particolare rilevanza proprio in funzione del target vaccinale e/o terapeutico da adottare.

In un lavoro di Ko et al.⁽²⁷⁾ si conferma l'evidenza già presente nella letteratura scientifica, che un'infezione prolungata da SARS-CoV-2 favorisce la diversità genomica.

Gli autori sottolineano in particolare come *“The emergence of clinically important mutations described in this report highlights the need for sustained vigilance and containment measures when managing immunocompromised patients with persistent COVID-19. Even as jurisdictions across the globe start lifting pandemic control measures, immunocompromised patients with persistent COVID-19 constitute a unique group that requires close genomic monitoring and enhanced infection control measures, to ensure early detection and containment of mutations and variants of therapeutic and public health importance”*.

La diagnosi di postacute sequelae of coronavirus disease 2019 (PASC) o long-COVID è un problema clinico e biologico di non secondaria rilevanza, soprattutto alla luce delle implicazioni che ne derivano: a) gestione del malato e delle terapie possibili; b) rischio di diffusione del virus nel lungo termine. In generale, l'esistenza di varianti in corso di ID è ormai acquisita, ma un inquadramento a tutto campo delle PASC è ancora in progress.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità circa il 25% degli individui che hanno contratto COVID-19 presenta svariati sintomi fino a 5

settimane dopo la diagnosi e circa il 10% accusa sintomi persistenti anche dopo 12 settimane ⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾.

In un breve report di Z. Swank et al. ⁽³⁰⁾ sottolineano come la presenza di spike circolanti in corso di PASC fino a oltre 12 mesi sia un indice di riserva virale nell'organismo. Sebbene la presenza di spike non possa essere considerata, in prima approssimazione, la causa di PASC potrebbe essere utile l'impiego di spike come un biomarker di PASC facilitando diagnosi e gestione dei pazienti.

Una pandemia "mediatica". Nella storia naturale di COVID-19, sin dalla comparsa di SARS-CoV-2, ben si comprende l'impegno delle istituzioni, a vari livelli di competenza e autorevolezza, sia per la gestione organizzativa e politica dell'evento sia per la necessità di adeguare un'opportuna diffusione dei dati in progressione quotidiana. Oggi, circa a tre anni dall'inizio della pandemia, possiamo fare alcune considerazioni sulle modalità delle informazioni fornite dalle fonti deputate allo scopo e su quali problemi sono emersi. Comunicare significa farsi capire: aspetti cognitivi, razionali ed emotivi definiscono il rapporto tra la fonte che comunica e il ricevente. E' molto importante distinguere tra un modo di comunicare efficiente (si trasmette bene, con chiarezza quanto si vuole comunicare), da una modalità di comunicazione efficace, cioè ben capita, ben compresa [vero e proprio aspetto relazionale: **chi riceve il messaggio lo capisce sul serio**].

Esperti qualificati hanno affrontato l'argomento da vari punti di osservazione, ma restano indubbiamente alcuni aspetti critici ancora non risolti. Quando le informazioni non sono chiare, per esempio come riportato da Rita Rubin ⁽³¹⁾, le conseguenze possono essere la causa di un incremento consistente di persone che non si vaccinano (nell'articolo 2 milioni su 12 milioni presi in esame) per "misinformation or disinformation".

CONSIDERAZIONI PER IL FUTURO

La disponibilità di vaccini ha reso meno drammatico l'impatto del COVID-19 ⁽³²⁾ e, malgrado la presenza di gruppi no-vax, l'andamento della copertura con i prodotti messi a disposizione dall'industria farmaceutica ha avuto buoni risultati ⁽³³⁾.

Milioni di persone in tutto il mondo sono state vaccinate e sebbene la protezione verso il contagio

non sia ancora ottimale i vaccini hanno garantito una buona sicurezza limitando l'evoluzione fatale della malattia. Studi recenti si orientano ora sul ruolo delle mucose come "area" privilegiata dove stimolare la risposta immunitaria ⁽³⁴⁾ e quali sedi di primo incontro con il virus, che potrebbe essere bloccato in situ ⁽³⁵⁾.

Sebbene il vaccino sia una delle armi fondamentali per combattere il virus, sia nell'ambito della prevenzione, sia come garanzia di un minor danno biologico nella persona infetta, altri farmaci antivirali sono stati proposti e sono in corso di evoluzione per limitare le complicazioni cliniche di COVID-19. Ma il punto centrale, la lezione "sul campo" che abbiamo imparato e che ancora stiamo acquisendo, riguarda come affrontare una potenziale/possibile/probabile nuova epidemia che abbia gli stessi contenuti di rischio presenti in SARS-CoV-2. Questa è la vera sfida: globalizzazione, big data, azione sistemica. Come ha scritto il prof. Guido Rasi (ex Direttore Esecutivo dell'EMA e Direttore Scientifico Consulcesi) nell'introduzione alle nostre linee guida per COVID-19 [edizione del 2021]:<< *L'esperienza del Covid ci ha fatto capire quanto sia possibile oggi affrontare e gestire una pandemia di proporzioni enormi in maniera coordinata e sinergica rispetto a quanto fatto nel secolo scorso. In passato, mai si sarebbe potuto sperare di arrivare alla realizzazione di una cura vaccinale in tempi così brevi e tantomeno di poter utilizzare al meglio tutte le opzioni farmacologiche di cui già disponevamo per curare le forme di virus più gravi. Tuttavia, la pandemia ha messo in evidenza la debolezza del nostro sistema quando non si riescono a scambiare e a coordinare le informazioni con una certa rapidità, quando non si riescono a comunicare i risultati degli studi scientifici e le tecniche di cura di una nuova malattia. In presenza di una nuova malattia, infatti, avere una conoscenza simultanea comune della sua identità risulta fondamentale al fine di intervenire in maniera più tempestiva*>>.

Pertanto è opportuno concentrarci su alcune considerazioni finali, che possono aiutare a costruire la struttura portante per la gestione di un "problema" pandemico. Un elemento fondamentale sono i determinanti della salute. Con questa definizione si includono i fattori che influenzano lo stato di salute, in parte lo condizionano, e che si estendono dall'individuo alla comunità.

L'insieme dei comportamenti individuali, il contesto socio-economico, il livello culturale e lo stesso ambito politico sono i parametri che integrando strategie globali e realtà territoriali consentono [o non consentono] di elaborare strategie di prevenzione, attivare e attuare opportune politiche sanitarie e integrare il ruolo delle istituzioni con i bisogni/diritti del cittadino. L'accesso ai servizi sanitari è quindi solo uno dei numerosi parametri che devono essere contestualizzati di fronte al manifestarsi di un evento pandemico (quindi di portata transnazionale) [36]. A conferma di quanto premesso, per esempio, ci aiuta a comprendere il problema un interessante articolo del tutto recentemente comparso su Science il 1 dicembre 2022 ⁽³⁷⁾.

La premessa dello studio fa riferimento, in Africa, all'evoluzione geografica di SARS-CoV-2 nella variante BA.1, che è stata originariamente identificata in Sud Africa a metà novembre 2021.

Nel periodo novembre-dicembre 2021 BA.1 ha sostituito la variante Delta in una distribuzione territoriale Sud-Nord. Le analisi con PCR e sequenza genomica hanno messo in evidenza diversi "antenati" di Omicron, con un gradiente di "immune escape" gradualmente accumulatosi.

Gli autori concludono pertanto che antenati di Omicron erano presenti in diversi territori africani prima che Omicron finisse con il prevalere. Ne deriva la conseguenza, per esempio, che la limitazione degli spostamenti sarebbe poco utile alla luce di infezioni già ampiamente diffuse e non identificate. Ben si comprende inoltre che il problema possiede diverse articolazioni interpretative e non sfugge agli autori: *"Finally, conjectures addressing the Omicron genealogy include its evolution in a non-human host or in an immunocompromised individual which would be consistent with the initial detection of Omicron in South Africa, which has a high HIV prevalence. In stark contrast, the mutation pattern of Omicron ancestors and Omicron strains deposited in public databases differed substantially from the SARS-CoV-2 mutation pattern in immunocompromised individuals.*

Our data suggest prolonged and geographically widespread evolution of Omicron ancestor, patients across Africa. Although partial evolution of Omicron ancestors in immunocompromised individuals or non-human animals cannot be excluded, Omicron did not evolve in a single infection event according to our

continent-wide data. Eventually, highly transmissible BA.1 sensu strictu emerged, combining both efficient immune escape and tropism for the upper respiratory tract. Albeit the evolutionary origins of other Omicron sublineages than BA.1 remain uncertain, phylogenetically ancestral strains existing in Africa during 2021 suggest that diverse Omicron sublineages may share similar genealogy".

In Africa WHO calcola che il numero dei casi di COVID-19 diagnosticato non sia superiore al 15% e che fortemente sottostimato sia il numero dei decessi.

One Health, pandemic preparedness, e ancora un pensiero alla patocenosi: questa può essere una conclusione ragionevole (e ragionata) di quanto analizzato in queste brevi note, per indirizzare un sistema di intervento sulla salute globale.

La teoria della patocenosi, elaborata dal grande storico della medicina Mirko Grmek ⁽³⁸⁾, ha definito una visione ecologica delle malattie in equilibrio dinamico fra loro. Abbiamo già fatto riferimento al concetto secondo il quale una malattia ⁽¹⁰⁾ ne oscura altre (per esempio così accadde con la peste nera, vaiolo e morbillo). Per comprendere come le malattie in generale, e quelle infettive in particolare, interagiscano fra loro Grmek elaborò un approccio teorico che si basava sull'assunto che gli stati patologici presenti in una determinata popolazione costituiscono una patocenosi (neologismo derivato proprio da ...biocenosi, come abbiamo chiarito).

In buona sostanza

1. la frequenza e la distribuzione di ogni malattia dipendono, sia da diversi fattori endogeni ed ecologici, sia dalla frequenza e dalla distribuzione di tutte le altre malattie;
2. la patocenosi tenderebbe ad evolvere in uno stato di equilibrio.

In buona sostanza, fissato un determinato contesto spazio-temporale, frequenza e distribuzione di ogni malattia sarebbero condizionate dalla frequenza e dalla distribuzione di tutte le altre contestuali malattie. Questo approccio prevede che esistano, in un determinato ambiente, un certo numero (non elevato) di patologie ad alta frequenza, con un numero piuttosto elevato di malattie "rare".

Ma sul concetto di malattia "rara" è bene essere prudenti, perchè la definizione può evolvere nel

corso del tempo, grazie ai progressi di diagnosi e alle definizioni che vengono proposte “per convenzione”. Tuttavia a nostro parere resta valido l’assunto che le condizioni ecologiche possono avere un ruolo critico, sia per la comparsa di nuovi (o mutati) agenti patogeni sia per la trasmissione degli stessi (per esempio trasmissibilità per via aerea).

Il punto essenziale di questo modo di fare ricerca per la comprensione della patocenosi, mette sempre in campo un approccio multidisciplinare, sia che si voglia interpretare il passaggio da malattie infettive a degenerative (per esempio per l’aumento di anni di vita) sia per la ri-comparsa o nuova comparsa di agenti patogeni. Fattori ambientali (esterni), comportamenti che cambiano tra gli uomini, diverse relazioni e capacità di spostamento cambiano l’equilibrio della patocenosi, riconfigurando scenari nuovi, solo in parte prevedibili.

E le “vere” nuove malattie? Quelle emergenti? Come le inseriamo in questa cornice? Una bella sintesi del pensiero di Grmek è stata pubblicata da G. Corbellini, prof. ordinario di Storia della Medicina, alla Sapienza – Università di Roma ⁽³⁹⁾, che in un pregevole articolo di qualche tempo fa riassume i punti essenziali del pensiero di Grmek.

Un punto fondamentale nella narrazione di un evento nuovo (SARS-CoV-2) all’interno della patocenosi potrebbe in prima approssimazione rendere il pensiero di Grmek in parte insufficiente per spiegare il manifestarsi “improvviso” di una pandemia, ma in realtà anche questo percorso è del tutto coerente. Scrive Corbellini: “Covid 19 non è indice di una rottura della patocenosi, ma si tratta di un’infezione emergente, che ricade nella quarta categoria sopra descritta”. La quarta categoria ⁽³⁹⁾, in riferimento nell’articolo di Corbellini, recita: “una malattia può essere definita emergente se non è mai esistita in una popolazione umana, ma è passata a essa da una popolazione animale; numerosi agenti sono passati dagli animali domestici all’uomo con l’invenzione dell’agricoltura, tubercolosi e vaiolo in primis, ma anche l’influenza, e più recentemente Ebola e i virus SARS”.

Un’ultima considerazione: numeri, qualità e quantità. I modelli matematici, l’esperienza sul campo, le conclusioni,... John Wettlaufer, membro del Comitato per il Premio Nobel della Fisica [2021],

riferendosi al lavoro di Parisi in occasione del conferimento del premio per l’importante traguardo dallo scienziato italiano, disse “*We do not understand predictability unless we understand variability*”.

E non è certo un risultato semplice.

Del resto tanti numeri non fanno “scienza” e quindi non dimentichiamo il vecchio principio della piramide DIKW.

La DIKW è uno schema teorico che descrive il processo della conoscenza come una piramide con base molto larga di dati (D, data) che dopo essere sottoposti e analizzati in un processo di aggregazione (I, information) e quindi inseriti in un tempo applicativo/sperimentale (K, knowledge) si collocheranno in alto verso (forse ?) la saggezza (W, wisdom). Questa piramide nasce in un contesto aziendalistico, ma contiene elementi e categorie “funzionali” che possono anche aiutarci quando debbono essere gestiti molti parametri e assumere decisioni sul campo. E’ anche un problema di linguaggio: talora si parla di informazione, ma in realtà si tratta solo di “dati”, o si parla di conoscenza, quando invece si ha solo “informazione”.

E allora, sembra opportuno non dimenticare quanto scrisse J.H. Humphrey (uno dei fondatori della British Society for Immunology) in un brillante articolo sul tema Serendipity in Immunology: “*Although it may be possible for great minds in mathematics or physics to arrive at verifiably valid generalizations by purely mental processes - thereby showing that the processes of mental logic conform in some fascinating way with causality as it operates in the physical world - in biology we can only proceed by observation and experiment*”. ⁽⁴⁰⁾

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening>.
2. K. Harper *Plagues upon the Earth: disease and the course of human history* Princeton University Press, 2021.
3. G. Breccia – A. Frediani. *Epidemie e guerre* Newton Compton eds, 2020.
4. L. Ricolfi – *La notte delle ninfee (come si malgoverna un'epidemia)*. La nave di Teseo, Milano- 2021.
5. Jeffery K. Taubenberger e David M. Morens, 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics, in *Emerging Infectious Diseases*, vol. 12, n. 1, 2006-1, pp. 15-22, DOI:10.3201/eid1201.050979.
6. Soper GA. The Influenza pneumonia pandemic in the American Army Camps during September and October. *Science* 1918; 48: 451-456. PMID: 17755433.
7. Soper GA. The lesson of the pandemic. *Science* 1919; 49: 501-506.
8. Soper GA: *The Curious Case of Typhoid Mary* www.ncbi.nlm.nih.gov.
9. Karen-Beth G. Scholthof *The disease triangle: pathogens, the environment, and society*. *Nature Rev. Microbiology* 2007; 5: 152-156.
10. Gonzalez JP et al. Pathocenosis: a holistic approach to disease ecology *EcoHealth* 2010; 7:237-241.
11. Fauci AS *Infectious diseases: considerations for the 21st century - Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:675-85.
12. Global Preparedness Monitoring Board – *A world in disorder* Global Preparedness Monitoring Board. *A World in Disorder. Global Preparedness Monitoring Board Annual Report 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020.
13. Tomonari S, and Kouji H - *Immune response to SARS-CoV-2 in severe disease and long COVID-19* *iScience* 2022; 25: 1 – 20.
14. ISS/Roma - *Prevalenza e distribuzione delle varianti di SARS-CoV-2 di interesse per la sanità pubblica in Italia Rapporto n. 24 del 29 settembre 2022*.
15. Mitch Leslie *A viral arsenal* *Science*; 2022; 378 : 128-131.
16. Markov PV, Katzourakis A, Stilianakis NI *Antigenic evolution will lead to new SARS-CoV-2 variants with unpredictable severity*. *Nature Rev. Microbiology* 2022; 20: 251-252 .
17. Kaiming Tao et al. *The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variant* *Nature Reviews Genetics* 2021; 22: 757-773 .
18. Gallo V, Dotta L, et al. *Diagnostics of primary Immunodeficiencies through Next-Generation Sequencing*. *Front Immunol* 2016;7:00466.
19. Su H. *Studying human immunodeficiencies in humans: advances in fundamental concepts and therapeutic interventions - 1*. *F1000Res*. 2017; 6: 318. Published online 2017 Mar 24. doi: 10.12688/f1000research.10594.1.
20. Bousfiha A. et al *Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification* *Journal of Clinical Immunology* 2020; 40:66-81
21. Bousfiha A et al. *Primary Immunodeficiency Disease Worldwide: more common than generally thought* *J Clin Immunol*. 2013; 33: 1-7.
22. Abolhasani H, Azizi G, et al. *Global systematic review of primary immunodeficiency registries* *Exp. Rev. Clin. Immunology* 2020; 16: 717-732.
23. van Zelm MC, Condino-Neto A, Ridha-Barbouche M *Editorial: primary immunodeficiencies worldwide* *Frontiers Immunol*. 2020; 10: 1-7.
- 24]-Demirdag Y, et al. *New primary immunodeficiencies 2021 context and future* *Current Opinion in Pediatrics* 2021; 33: 657-675.
25. Vorey L, et al. *SARS-CoV-2 variants in patients with immunosuppression* *N Engl J Med* 2021; 385:562-566.
26. Wilkinson SAJ, et al *Recurrent SARS-CoV-2 mutations in immunodeficient patients* *Virus Evolution* 2022; 8: 1-16.
27. Ko KKK, Yngtaweessittikul H, et al. *Emergence of SARS-CoV-2 spike mutations during prolonged infection in immunocompromised hosts*. *Spectrum-Microbiology (American Soc. Microbiology)* 2022; 10: 1-9.
28. World Health Organization (WHO). *In the wake of the pandemic: preparing for Long COVID*. 2021. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2021/in-the-wake-of-the-pandemic-preparing-for-long-covid-2021>.
29. Peluso MJ, Deeks SG. *Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID*. *Trends Immunol* 2022; 43:268-70.
30. wank Z. et al *Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae* *Clinical Infectious Diseases* ; published online 2 September 2022 .
31. ubin R. *When physicians spread unscientific information about COVID-19* *JAMA* Published online February 16, 2022.
32. Tregoning JS et al. *Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape* *Nature* 2021; 2: 626-636.
33. Francis AI, et al. *Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions* *Postgrad Med J* 2022;98:389-394.
34. Sano K, et al. *SARS-CoV-2 vaccination induces mucosal antibody responses in previously infected individuals* *Nature Communications* 2022; 13:5135/1-8.
35. Mao T, et al *Unadjuvanted intranasal spike vaccine elicits protective mucosal immunity against sarbecovirus* *Science* 2022; 872: 1-12.
36. WHO – *COVID 19 and the social determinants of health and health equity / Evidence brief* [oct. 2021].
37. Fischer C et al *Gradual emergence followed by exponential spread of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Africa - Science* 10.1126/science.add8737 (2022).
38. *Enciclopedia Treccani*.
39. G. Corbellini *Patocenosi di Covid-19: un tributo a Mirko Crmek - Pubblicato il 09/05/2020* [www.scienzainrete.it].
49. Humphrey *Serendipity in Immunology* *Ann Rev Immunol* 1984 2: 1-21.

Keywords:

dna, rna, genetica

ARTICOLO

Info Autore :

¹ Già professore associato in chimica clinica e biologia molecolare clinica
Sapienza - Università di RomaMario Pezzella ¹

NON SOLO DNA...

Nel 1953 James Watson e Francis Crick scoprirono nelle cellule eucariote la sua struttura e il meccanismo di replicazione del DNA.

La molecola, depositaria dell'informazione genetica codificata è costituita da due filamenti di nucleotidi legati fra loro ognuno dei quali composto da desossiribosio, un gruppo fosforico ed una delle quattro basi quali adenina (A) e guanina (G) appartenenti alla classe delle purine, timina (T) e citosina (C) alla classe delle pirimidine. In particolare adenina e timina interagiscono tra loro per mezzo di due legami idrogeno, mentre guanina e citosina per mezzo di tre legami idrogeno. Ogni base è legata con legame idrogeno ad una base della catena opposta. L'adenina può formare legami idrogeno solo con la timina e la guanina solo con la citosina. Le due catene appaiate sono complementari la sequenza di una catena determina la sequenza dell'altra, avvolte intorno allo stesso asse, in modo da formare una doppia elica.

Il codice genetico consiste di tre codoni, costituiti dalla sequenza di tre nucleotidi presenti sull'mRNA, ognuno associato ad uno particolare amminoacido dei 20 esistenti. Ad ogni tripletta corrisponde un solo specifico amminoacido. Le sequenze sono altamente variabili e non esistono due individui con la stessa identica sequenza. Utilizzando gruppi di tre lettere si possono avere fino a 64 combinazioni in grado di codificare i venti diversi amminoacidi esistenti. Poiché esistono 64 triplette possibili e solo 20 amminoacidi, il codice genetico è detto ridondante, alcuni amminoacidi possono infatti essere codificati da più triplette diverse ma ad ogni tripletta corrisponde un solo amminoacido.

Esistono infine tre triplette che non codificano alcun

amminoacido, ma rappresentano codoni di stop ed indicano il punto in cui, all'interno del gene, termina la sequenza che codifica la proteina corrispondente.

La scoperta dell'RNA (acido ribonucleico) risale all'inizio del 1900. Verso la metà del secolo apparve chiaro che l'RNA era diverso dal DNA per struttura e funzione. Le prime molecole di RNA ad essere scoperte sono state l'RNA messaggero (mRNA), l'RNA di trasferimento (tRNA) e l'RNA ribosomiale (rRNA) coinvolte nella sintesi proteica.

Negli ultimi anni è stato identificato un gran numero di molecole di RNA aggiuntive non codificanti non coinvolte nella sintesi proteica ma nella regolazione dell'espressione genica.

L'RNA è una catena composta da nucleotidi la cui struttura chimica differisce da quella del DNA in tre modi fondamentali.

- In primo luogo, lo zucchero è un ribosio, mentre nel DNA è un desossiribosio.
- In secondo luogo, nell'RNA le basi nucleotidiche sono A, G, C e U (uracile) invece di A, G, C e T. U e T hanno proprietà di accoppiamento di basi simili e quindi le basi dell'uracile si accoppiano con l'adenina.
- In terzo luogo, l'RNA è una molecola a singolo filamento, che può in talune situazioni piegarsi per formare una struttura secondaria bidimensionale a forma di ansa a forcina, dovuta all'accoppiamento di basi distanti l'una dall'altra 5-10 nucleotidi o a stelo in seguito all'appaiamento da un minimo di 50 fino ad alcune centinaia di nucleotidi tra regioni complementari. All'interno della stessa molecola, per ulteriori piegamenti, possono formarsi complesse strutture terziarie tridimensionali acquisendo una varietà di conformazioni che rendono la molecola capace di svolgere un'ampia gamma di funzioni reagendo oltre che con se stessa con altri RNA, con il DNA e con le proteine.

Negli eucarioti i geni non consistono in tratti contigui, ma contengono sequenze di DNA non codificante denominate introni mentre le informazioni utili alla sintesi proteica sono contenute in sequenze chiamate esoni. Durante la formazione della maggior parte delle molecole di mRNA alcuni domini possono catalizzare il processo di taglio e saldatura denominato splicing dell'RNA scoperto da un gruppo di ricercatori, diretti da Philip Sharp e Richard Roberts vincitori del premio Nobel per la medicina nel 1993 per i loro studi sullo splicing.

E' stato rilevato che una sequenza interna del filamento di RNA, chiamata introne non contenente sequenze con informazioni utili alla sintesi proteica, viene rimossa e le due catene risultanti, gli esoni, vengono saldate insieme in modo di avere un filamento continuo di mRNA contenente tutte le informazioni necessarie per la sintesi proteica.

RNA NELLA SINTESI PROTEICA

Le proteine sono sintetizzate nella cellula mediante un processo in due fasi. Nella prima fase il gene che codifica per la proteina da produrre viene trascritto in mRNA e successivamente tradotto in una o più proteine. L'mRNA viene prodotto nel nucleo della cellula dall'enzima RNA polimerasi II, utilizzando come stampo un filamento della doppia elica del DNA. L'mRNA trascritto porta la sequenza codificante per dirigere la sintesi proteica.

La trascrizione viene avviata in un sito specifico del DNA chiamato promotore, solitamente situato a 25-35 coppie di basi di distanza a monte del punto di inizio. La sequenza del promotore definita negli eucarioti TATA box, riconosciuta da una proteina chiamata Transcription Factor IID (TF IID), definisce il punto di inizio e la direzione della trascrizione.

Gli organismi eucarioti, possiedono 3 diverse classi di RNA polimerasi che differiscono sia per la struttura che per la funzione dell'RNA neosintetizzato: l'RNA polimerasi I presiede alla sintesi degli RNA ribosomiali, l'RNA polimerasi II catalizza la sintesi degli RNA messaggeri e l'RNA polimerasi III catalizza la sintesi degli RNA di trasferimento e dei piccoli RNA-ribosomiali.

L'enzima RNA polimerasi ha il compito di svolgere i due filamenti di DNA e di usarne uno come stampo per trascrivere le informazioni genetiche su un nuovo filamento di RNA.

Una volta che il Transcription Factor IID si lega, anche l'RNA polimerasi II e altre proteine si combinano per iniziare la sintesi del trascritto dell'mRNA. L'RNA polimerasi II si muove lungo lo stampo DNA, aggiungendo basi complementari.

La trascrizione termina quando la RNA polimerasi II incontra un codone di stop, una tripletta di basi che non codifica per alcun amminoacido.

Allo scopo di impedire la degradazione dell'mRNA il prodotto della trascrizione viene ricoperto in 5' dall'aggiunta di un nucleotide di guanina ed in 3' da una coda poli-A di circa 250 nucleotidi di adenina che, fungendo da cappuccio e coda, consentono di passare indenni dal nucleo al citoplasma.

Nella seconda fase, chiamata traduzione, i ribosomi, composti da RNA e proteine, legano gli amminoacidi tra loro formando le proteine. L'mRNA viene quindi decodificato per produrre una specifica proteina. Le informazioni contenute nell'mRNA vengono interpretate dall'RNA di trasporto (tRNA) in quanto gli amminoacidi specifici vengono portati dal tRNA ai ribosomi complessi macromolecolari responsabili della sintesi proteica. Man mano che vengono trasportati in sequenza dal tRNA gli amminoacidi vengono uniti mediante legame chimico peptidico tra un gruppo carbossilico ed uno amminico con eliminazione di una molecola d'acqua per formare una proteina. Questi contengono una sequenza di tre nucleotidi che è complementare al codone sull'mRNA e trasporta un amminoacido che corrisponde a quella sequenza.

All'inizio della traduzione, un tRNA si lega all'mRNA nel codone di inizio AUG che determina l'inizio della Sintesi Proteica. Questo è seguito dal legame di un secondo tRNA che corrisponde al codone dell'mRNA adiacente. I due amminoacidi vicini legati ai tRNA sono uniti tra loro da un legame peptidico. Una volta formato il legame peptidico, il primo tRNA si stacca lasciando dietro di sé il suo amminoacido. Pertanto la sequenza di mRNA viene tradotta in una catena di amminoacidi legati da legami peptidici. La traduzione termina quando il ribosoma incontra un codone di stop (UAG, UAA E UGA) che codifica la fine della sintesi proteica.

RNA REGOLATORI

Negli ultimi vent'anni è diventato evidente che gli RNA sono coinvolti oltre che nel trasporto degli amminoacidi ai ribosomi, influenzando molti normali processi cellulari e patologici, anche nella regolazione dell'espressione genica mediante il processo di interferenza definito RNAi (RNA interference). È stato scoperto che un breve RNA a doppio filamento, complementare a una specifica sequenza di mRNA, si lega ad esso impedendo di produrre una proteina per cui il gene corrispondente viene "silenziato".

L'attività di RNAi nel 1998 è stata scoperta da due ricercatori americani, Andrew Zachary Fire e Craig Cameron Mello PhD, presso il Carnegie Institution di Washington, che nel tentativo di manipolare l'espressione di geni nel *Caenorhabditis elegans*, verme nematode fasmidario, lungo circa 1 mm, che vive nel suolo, in regioni temperate, hanno scoperto che l'iniezione di RNA a doppio filamento silenziava l'espressione del gene bersaglio in modo molto più efficace rispetto all'aggiunta di RNA a filamento singolo solitamente studiato.

Nel 2006 Fire e Mello hanno vinto il Premio Nobel per la Medicina e Fisiologia per i loro lavori nel campo della "RNA interference" che rappresenta un approccio completamente nuovo alla scoperta e allo sviluppo di farmaci. L'RNAi è un processo naturale nelle cellule eucariote ed è mediata da piccole molecole di RNA (miRNA) interferenti che sono in grado di riconoscere tratti di mRNA relativi al gene bersaglio.

La formazione del tratto di RNA a doppio filamento si associa ad un complesso enzimatico denominato Risc (RNA induced silencing) in grado di degradare ed inattivare il segmento di RNA bersaglio impedendo la relativa sintesi a livello dei ribosomi.

Le conoscenze scientifiche acquisite sulla RNAi hanno portato alla produzione di una classe innovativa di farmaci. È stato quindi possibile selezionare sequenze complementari all'mRNA target silenziando l'RNA messaggero (mRNA), il precursore genetico, che codifica per le proteine coinvolte nella patogenesi, bloccandone la sintesi. L'RNAi è stato ampiamente studiato all'interno di

diversi organismi tra cui il lievito, il moscerino della frutta, le piante e l'uomo.

Al momento sono state identificate tre classi di RNAi come regolatori dell'espressione genica.

La prima classe è costituita da miRNA trascritti da diversi loci nel genoma umano e prodotti come lunghi RNA che si piegano mediante l'accoppiamento di basi tra regioni complementari all'interno della stessa molecola per formare una struttura a doppia elica (dsRNA, double-stranded RNA) che innesca il processo di degradazione di RNA bersaglio contenente sequenze complementari al dsRNA.

Sono stati identificati circa 1.000 geni che codificano per i miRNA nell'uomo, regolando diversi processi biologici la cui disfunzione è associata a numerose malattie tra cui tumori, malattie cardiache e disturbi immunologici.

RNAi è un meccanismo complesso in cui intervengono enzimi cellulari attraverso cui molecole di RNA a doppio filamento (dsRNA, double-stranded RNA) innescano un processo di degradazione di RNA bersaglio contenenti sequenze complementari e conseguente inibizione del processo di traduzione.

Nella fase iniziale lunghe molecole di RNA a doppio filamento (dsRNA) sono digerite e tagliate dall'enzima DICER in frammenti siRNA (small interfering RNA) di minore lunghezza, di circa 21 – 35 nucleotidi.

Dei due filamenti siRNA uno, senso, viene separato, scartato e degradato mentre l'altro filamento antisense viene legato al componente multiproteico chiamato RISC (RNA induced silencing complex, complesso silenziatore indotto dall'RNA) che dirige il filamento RNA a legarsi al suo mRNA complementare.

Successivamente un altro enzima, chiamato Argonaute, un componente del RISC, responsabile della degradazione degli RNA, seleziona l'RNA bersaglio mediante formazione di legami idrogeno fra il siRNA guida e sequenze complementari presenti nell'RNA bersaglio. Una volta riconosciuto l'RNA bersaglio, la proteina Argonaute/Slicer lo taglia idrolizzando un singolo legame fosfodiesterico e producendo due frammenti che vengono poi digeriti da ribonucleasi citoplasmatiche.

La loro degradazione ha come conseguenza l'inibizione della traduzione del gene per cui la proteina codificata da tale mRNA non viene prodotta.

L'RNAi è un metodo efficace per inibire l'espressione dei geni in organismi che, come i Mammiferi, sono difficili da manipolare geneticamente. Attualmente le funzioni di uno specifico gene vengono studiate seguendo il percorso dell'RNAi mediante progettazione e produzione di molecole siRNA sintetiche con una sequenza complementare al gene in studio.

L'RNA a doppio filamento viene introdotte nelle cellule per abbattere temporaneamente l'espressione di un determinato gene di cui risulta possibile identificare la funzione dalla riduzione degli effetti fenotipici della sua espressione.

Gli siRNA possono essere progettati e prodotti sinteticamente per silenziare l'espressione di un gene impedendo la produzione della proteina che guida la malattia. Attualmente la terapia con siRNA è in fase di sperimentazione in una serie di patologie tra cui tumori, malattie del fegato e infezioni virali.

La possibilità di dirigere siRNA alle cellule specifiche di cui è richiesto il silenziamento genico rappresenta una delle principali sfide per il suo uso.

Da quando è stato scoperto il meccanismo di interferenza dell'RNA (RNAi), questo è diventato per il suo potenziale terapeutico, un promettente bersaglio farmacologico per il trattamento di diverse malattie. Sono già in atto molti tentativi per tradurre la scienza dell'interferenza dell'RNA in una classe innovativa di medicinali che possono essere identificati utilizzando strumenti bioinformatici per selezionare sequenze complementari all'mRNA target silenziando l'RNA messaggero (mRNA), il precursore genetico, che codifica per le proteine coinvolte nella patogenesi, bloccandone la sintesi.

La RNAi e le terapie basate sulla RNAi stanno attraendo un numero sempre maggiore di industrie farmaceutiche e biotecnologiche. La Alnylam Pharmaceuticals azienda all'avanguardia nella terapia con RNAi, con casa madre negli Stati Uniti, che annovera tra i co-fondatori Phil Sharp e Craig Mello, è particolarmente impegnata in studi sul trattamento dell'amiloidosi ATTR ereditaria (hATTR), grave malattia genetica causata da una mutazione che interessa la funzione della proteina presente nel sangue chiamata transtiretina (TTR) prodotta principalmente nel fegato e codificata dal

gene TTR situato sul cromosoma 18. L'amiloidosi cardiaca da accumulo di transtiretina (ATTR) è una malattia rara caratterizzata da una progressiva infiltrazione del miocardio da parte di depositi di amiloide formati dalla proteina plasmatica transtiretina che determinano insufficienza cardiaca con ricorrenti episodi di scompenso. La terapia con RNAi, di elevato valore clinico, mira a silenziare il gene che codifica per la transtiretina.

Una applicazione che ha raggiunto i trial clinici è stata quella per il trattamento per la degenerazione maculare legata all'età e nell'edema maculare diabetico.

I primi studi prevedevano l'iniezione di siRNA direttamente nell'occhio ma tale tipo di terapia si è dimostrato non possibile in tutte le condizioni per cui le ricerche sono state poi volte alla progettazione di molecole in grado di trasportare siRNA attraverso il flusso sanguigno fino alla cellula malata.

Sono state valutate, a tale scopo, le nano particelle lipidiche con cui siRNA per le loro piccole dimensioni possono essere trasportate attraverso il flusso sanguigno e portate alla cellule malate protette dall'azione degradante degli enzimi.

La Calando Pharmaceuticals (Pasadena, CA 91101 United States) altra azienda di nanobiotecnologie all'avanguardia nelle terapie con RNAi, ha recentemente iniziato ad utilizzare come sistema di somministrazione di farmaci per siRNA l'impiego di tecnologie polimeriche a base di zucchero (ciclo destrina) e della transferrina.

In particolare la transferrina utilizzata per rivestire le nanoparticelle trasportatrici di siRNA si lega al suo recettore che si trova sulla superficie delle cellule e quindi interiorizzata in modo efficiente nel citoplasma cellulare. Il recettore della transferrina (TfR), presente in quantità elevata sulla superficie delle cellule tumorali favorisce l'assorbimento delle nano particelle. Questo recettore è una molecola interessante per la terapia mirata del cancro poiché è sovraregolato sulla superficie di molti tipi di cancro ed è interiorizzato in modo efficiente.

Questo approccio è in sperimentazione anche per alcune malattie virali come l'epatite da HBV (epatite virale B).

L'ipercolesterolemia familiare è una malattia genetica caratterizzata da alti livelli di colesterolo e

causa di elevato rischio di coronaropatia. Una delle mutazioni responsabili di questa condizione si trova nell'enzima codificato dal gene PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) sul cromosoma 1 la cui inibizione promuove la rimozione del colesterolo LDL (Low Density Lipoprotein) dal circolo.

I primi studi clinici sulla efficacia della inibizione della produzione del gene PCSK9 utilizzando siRNA hanno dimostrato una riduzione significativa del colesterolo LDL.

Il loro impiego nelle applicazioni cliniche dei farmaci a siRNA presenta alcune importanti problematiche non ancora completamente risolte anche se ci sono già state alcune applicazioni di successo nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età e dell'infezione da virus respiratorio sinciziale. Gli siRNA non possono essere rilasciati direttamente nel flusso sanguigno in quanto gli enzimi presenti degradano gli siRNA che per la loro carica negativa non possono passare attraverso la membrana cellulare idrofobica ed entrare nella cellula. Inoltre gli siRNA possono avere effetti indesiderati fuori bersaglio, stimolare la risposta immunitaria e silenziare molecole di RNA diverse. Ostacoli come la somministrazione di farmaci oligonucleotidici in aree inaccessibili al corpo umano e la prevalenza di gravi effetti collaterali devono ancora essere completamente superati. Numerose strategie sono in corso per la somministrazione di farmaci a base di acidi nucleici e oligonucleotidi antisense.

Con la crescente conoscenza dei meccanismi molecolari dell'interferenza endogena dell'RNA, i piccoli RNA interferenti (siRNA) stanno emergendo come farmaci innovativi per l'acido nucleico per il trattamento di malattie incurabili come i tumori.

Sebbene diversi siRNA candidati per il trattamento delle malattie oculari e respiratorie siano in fase di sperimentazione clinica, ci sono sfide inerenti all'ulteriore sviluppo di siRNA per terapie antitumorali, perché la somministrazione sistemica sarà necessaria nella maggior parte dei casi.

Sono attualmente in corso studi clinici sull'uso di nanoparticelle lipidiche di dimensioni 70-80 nm, in cui è confezionato il siRNA che hanno evidenziato incoraggianti risultati. I siRNA possono quindi essere trasportati attraverso il flusso sanguigno, protetti dall'azione degradante degli enzimi e possono

passare attraverso la membrana cellulare idrofobica nel citoplasma cellulare in modo che il siRNA venga assorbito specificamente dalla cellula malata.

L'applicazione di successo di siRNA per la terapia del cancro richiede lo sviluppo di sistemi di somministrazione di farmaci clinicamente adatti, sicuri ed efficaci ottenibile per combinazione di siRNA con sistemi di somministrazione di farmaci chemioterapici per il trattamento del cancro.

RNA LUNGI NON CODIFICANTI

Una seconda classe di RNA recentemente identificati sono gli RNA lunghi più di 200 nucleotidi (>200 bp) che non vengono tradotti in proteine chiamati "long non coding RNA" (lncRNA) trascritti da regioni del genoma che si trovano tra le unità di trascrizione e dall'interno degli esoni o degli introni dei geni codificanti le proteine.

Negli Stati Uniti nel settembre 2003 è stato lanciato dall'Istituto di ricerca Nazionale del genoma umano il progetto ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements) con l'obiettivo di trovare nel genoma tutti gli elementi funzionali presenti e di caratterizzare gli elementi non-codificanti ma funzionali. I risultati attuali ottenuti dimostrano che la regolazione genica sembra essere molto più complessa di quanto previsto. Sono stati identificati circa 10.000 lncRNA ed è stato dimostrato che solamente il 20% del DNA non codificante è funzionale mentre il 60%, pur essendo trascritto, non è stato ancora caratterizzato e non presenta alcuna funzione conosciuta.

Tuttavia, tra quelli studiati, è evidente che gli lncRNA svolgono un ruolo nella regolazione dell'espressione genica.

RNA CATALITICI

Una terza classe di RNA sono i ribozimi, scoperti per la prima volta nel 1982 nei batteri e successivamente negli eucarioti.

Il ribozima è una enzima di natura non proteica costituito da RNA con attività catalitica. Il termine ribozima è una contrazione di ribonucleico ed enzima.

La caratteristica peculiare dei ribozimi è quella di catalizzare tagli del legame fosfodiesterico dell'RNA. Per questa ragione, numerosi ribozimi sono capaci di operare l'attività enzimatica anche sul ribozima stesso, mediante autocatalisi e su altre molecole di RNA.

I ribozimi catalizzano specifiche reazioni biochimiche in modo simile agli enzimi proteici per cui sono anche conosciuti come RNA catalitici. Alcuni ribozimi come gli snRNA, catalizzano lo splicing tagliando gli introni e saldando gli esoni adiacenti. Anche l'rRNA, componente RNA dei ribosomi, catalizza la formazione di legami peptidici durante la sintesi proteica.

I ribozimi possono essere progettati e costruiti artificialmente in laboratorio per scopi terapeutici per legarsi e scindere un mRNA bersaglio, silenziando così l'espressione di un determinato gene allo stesso modo di siRNA.

I ribozimi mirati a RNA specifici sono oggetto di valutazione e sono testati in numerosi studi clinici per trattamento di tumori ai reni e al seno oltre ad alcune infezioni virali tra cui il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e il virus dell'epatite C (HCV).

La terapia a base di ribozima, come per siRNA, è limitata da un rilascio inefficiente alle cellule bersaglio e da possibili effetti collaterali non desiderati.

Numerosi studi sono in corso per migliorare l'utilità di queste molecole come agenti terapeutici.

Le nuove terapie con RNA come regolatori, long non coding RNA" (lncRNA), rappresentano una grande promessa per il futuro rivoluzionando la medicina di oggi essendo uniche nel consentire di portare le prime scoperte scientifiche alla traduzione clinica e alla produzione commerciale (Divan A, Royds J).

▼ DNA E CANCRO

Il cancro è la malattia di un genoma disordinato dovuta al malfunzionamento delle funzioni biologiche necessarie per la corretta crescita cellulare e per le formazioni ed il corretto mantenimento degli organismi multicellulari.

Le mutazioni avvengono quando attraverso un errore di copiatura o per danneggiamento di una catena parentale vengono incorporate nelle catene di nuova sintesi una o più basi sbagliate.

Mutazioni sporadiche dei geni sono dovute a errori casuali nella replicazione del DNA e all'esposizione a fattori di rischio che possono evidenziare un aumento del rischio relativo ed una predisposizione genetica allo sviluppo della malattia.

Il DNA codifica per tutte le funzioni necessarie per la vita della cellula oltre che per il suo stesso mantenimento. Le funzioni esplicate dal DNA sono direttamente legate alla sua struttura che è costante e la variabilità della informazione risiede nella sequenza dei nucleotidi.

Ad ogni divisione cellulare, l'informazione genetica contenuta nel DNA deve essere fedelmente duplicata e copiata per trasmettere alle cellule figlie l'intero patrimonio genetico della cellula madre limitando l'insorgenza di mutazioni potenzialmente dannose.

La fedeltà della replicazione del DNA nell'uomo è assicurata in quanto le cellule dispongono di un preciso complesso meccanismo di duplicazione del DNA che interviene nella correzione degli errori compiuti dalla DNA polimerasi, nella correzione degli appaiamenti sbagliati e nella eliminazione di basi anomale con sostituzione di basi corrette. Il tasso di errore di duplicazione è valutato a circa una base ogni 10^9 basi duplicate.

L'importanza del sequenziamento del genoma nella Genetica viene confermata nelle osservazioni scientifiche riportate nella letteratura medica specialistica sulla capacità di scoprire mutazioni specifiche possibili tra figli e genitori. E' da citare uno studio di analisi dell'eredità genetica di una famiglia composta da genitori e da due fratelli affetti da due malattie genetiche: la sindrome di Miller, per la quale il gene è stato identificato, e la discinesia ciliare primaria, per la quale sono stati identificati geni causativi.

Il sequenziamento del loro intero genoma ha permesso di delineare con precisione il tasso di mutazione intergenerazionale risultato in tal caso inferiore al previsto, i siti di ricombinazione e l'insorgenza di rari polimorfismi (Roach et al 2010). Theodor Boveri, biologo tedesco, anatomista comparato e co-fondatore della citologia moderna ha fornito contributi fondamentali alla teoria dell'eredità facendo osservazioni pionieristiche sui cromosomi anormalmente segregati nelle cellule tumorali.

Con le sue osservazioni notò che i cromosomi dovevano portare informazioni vitali per lo sviluppo e la crescita corretta delle cellule e che le cellule tumorali mostravano sorprendenti aberrazioni nei cromosomi che potevano essere la causa della crescita patologica caratteristica del cancro.

Inoltre rilevò nel 1902 che un cancro inizia con una singola cellula mutata causando una divisione incontrollabile delle altre cellule pertanto ritenne che la cancerogenesi fosse il risultato di mitosi aberranti e crescita incontrollata causata da agenti mutageni. La conoscenza della base genetica da cui le cellule subiscono la trasformazione neoplastica è aumentata enormemente (Cleveland e Don).

A causa della complessità dei sistemi cellulari molti differenti tipi di errori possono portare al cancro ed alla formazione di lesioni maligne. L'integrità del DNA cellulare è continuamente minacciata da errori commessi durante la replicazione del DNA e da mutageni sia endogeni che esogeni (Helleday et al 2014).

Le conseguenze dell'alchilazione del DNA, la deaminazione e le rotture del doppio filamento causate da specie reattive dell'ossigeno sono tutte rilevabili dal sequenziamento del DNA. Similmente agenti che danneggiano il DNA come le radiazioni UV e sostanze simili all'aflatossina o benzo α -pirene lasciano tutti un distinto danno genomico. Il paradosso dell'epidemiologo inglese Richard Peto, docente di statistica medica ed epidemiologia alla Università di Oxford e al Green Templeton College, è una osservazione relativa alla probabilità di carcinogenesi che, a livello di specie non sembra essere correlata al numero totale di cellule in un organismo.

L'incidenza del cancro negli esseri umani è molto più alta dell'incidenza del cancro nelle balene nonostante le balene abbiano più cellule degli esseri umani.

I modelli matematici dell'incidenza del cancro sono altamente sensibili ai tassi di divisione cellulare poiché un minor numero di divisioni cellulari significa minore opportunità di mutazioni del DNA e di mutazioni cancerogene. Inoltre, gli animali più grandi hanno generalmente tassi metabolici basali inferiori avendo un minore dispendio energetico necessario a mantenere le funzioni vitali e lo stato di veglia, di conseguenza le loro cellule subiscono meno danni nel tempo per unità di massa corporea. Questi fattori possono spiegare parte dell'apparente paradosso. Dallo studio dei tassi di cancro negli esseri umani e nelle balene, Richard Peto ha rilevato che l'incidenza del cancro negli esseri umani non sembra essere correlata al numero di cellule nell'organismo.

Se la probabilità di carcinogenesi fosse costante tra le cellule, le balene avrebbero una incidenza maggiore rispetto agli esseri umani.

Una crescente evidenza mostra che molte forme di instabilità genomica possono influenzare la prognosi sia in senso favorevole che sfavorevole.

Gli eucarioti hanno sviluppato molteplici meccanismi altamente efficaci per impedire e riparare tali mutazioni. Tutte le cellule condividono un insieme di caratteristiche comuni, quali le loro informazioni genetiche, la replicazione durante il ciclo cellulare oltre a poter produrre energia attraverso un apparato metabolico. Il fallimento di questi meccanismi cellulari che possono portare all'instabilità genetica ed allo sviluppo del tumore, si verifica in una frazione sostanziale dei tumori umani.

Le mutazioni somatiche sono il risultato di molteplici processi mutageni verificatisi nel corso della vita. Ogni processo lascia un'impronta caratteristica – una firma mutazionale – sul genoma definito dal tipo di danno al DNA e dai processi di riparazione del DNA che provocano sostituzioni, inserimenti e delezioni di basi. Con l'introduzione dei metodi di sequenziamento del DNA genomico sono stati identificati finora una serie crescente di queste mutazioni favorendo la possibilità di adozione di mirate terapie antitumorali.

L'analisi delle rotture del DNA è stata anche oggetto di approfonditi studi attraverso lo sviluppo di simulazioni effettuate secondo il metodo dei codici Monte Carlo, di cui il fisico Enrico Fermi è stato uno dei promotori insieme con John von Neumann e Stanislaw Marcin Ulam scienziati nei campi della matematica e della fisica nucleare.

Il nome Monte Carlo fu inventato da Nicholas Constantine Metropolis riferendosi al noto casinò. Lo sviluppo di simulazioni risale alla metà degli anni 40' nell'ambito del Progetto Manhattan.

Una caratteristica del danno è la produzione di brevi frammenti di DNA associati con rotture multiple localizzate del filamento di DNA. Considerando complessivamente il danno alle basi e le rotture del filamento della doppia e della singola elica del DNA il danno complessivo in forma di "cluster" può costituire tra il 60% ed il 90% del danno totale al DNA dopo irradiazione.

Questi dati mettono in evidenza una importante differenza tra la lesioni al DNA indotte da agenti mutageni come le radiazioni e quelle che insorgono spontaneamente attraverso l'attacco ossidativo da parte dei radicali chimici reattivi.

Una elevata quota di danno indotto al DNA da mutageni è rappresentata da un insieme complesso di alterazioni chimiche localizzate che possono insorgere attraverso una combinazione di danni indotti dalle tracce principali, da elettroni secondari e da specie radicaliche secondarie reattive.

Le rotture del doppio o del singolo filamento nella struttura portante fosfato-zucchero del DNA, insieme ad una varietà di basi danneggiate del DNA, possono combinarsi insieme con una elevata frazione del danno totale spazialmente concentrata.

Laddove le prime sono principalmente lesioni complesse e raggruppate, queste ultime sono distribuite a caso e sono semplici nella loro struttura chimica (ICRP Publication 103).

Le radiazioni causano prevalentemente attraverso la formazione di radicali liberi conseguenze importanti quali la modificazione delle basi che producono alterate informazioni genetiche oltre a danni strutturali che producono rottura di legami fosfodiesteri e inducono la rottura del singolo e doppio filamento del DNA oltre a morte cellulare e mutazioni (W.R.Hasting).

Le radiazioni interagiscono con qualsiasi tipo di molecola chimica ma l'acqua è la molecola che più comunemente interagisce producendo sostanze aventi una forte azione ossidante nei confronti di molecole organiche.

Il termine DNA fingerprinting fu usato per la prima volta nel 1984 da Sir Alec Jeffreys, docente genetista britannico, in analogia con le classiche impronte digitali basate sul disegno di creste sui polpastrelli delle dita, usate tradizionalmente per l'identificazione umana.

La tipizzazione del DNA analizza direttamente l'informazione genotipica.

La tecnica si basa sulla presenza nel DNA umano di sequenze altamente variabili che fanno sì che non esistano due individui con la stessa identica sequenza. Con l'ausilio della tecnica di amplificazione del DNA, la Polymerase Chain Reaction (PCR), è

possibile fare il DNA fingerprinting anche a partire da una minima quantità di DNA.

Alec Jeffreys è stato uno dei primi a scoprire variazioni ereditarie nel DNA umano ed ha inventato le tecniche di fingerprinting genetico del DNA rivoluzionando le tecniche di identificazione nella scienza forense.

Lo studio del DNA trova applicazioni in diversi campi della medicina quali la medicina forense per l'analisi di paternità e l'individuazione di responsabili di crimini, l'analisi di resti biologici e nei trapianti d'organo per stabilire la compatibilità tra i soggetti coinvolti.

Nel 1992, i metodi di Jeffreys furono usati per confermare l'identità del nazista Josef Mengele, morto nel 1979, mettendo a confronto il DNA ottenuto da un osso del femore del suo scheletro riesumato con il DNA della sua vedova e di suo figlio.

BIBLIOGRAFIA

- W.K.Hastings, *Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications*, *Biometrika*, 1970, pp. 97-109.
- Cleveland A.J.H. & Don W. (2009) *Boveri revisited: chromosomal instability aneuploidy and tumorigenesis*. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10, 478-87.
- Helleday et al 2014 *Mechanisms underlying mutational signatures in human cancer*. *Nat Rev Genet* 15, 585-98.
- Roach et al 2010 *Analysis of genetic inheritance in a family quarted by whole genome sequencing*, *Science* 328, 636-9. Pubblicato online 2010 Mar 10. DOI:10.1126/science.1186802.
- Yan-Qun Xiang and Chao-Nan Qian "Radiation as a Carcinogen" Chapter 10 Corresponding author: Chao-Nan Qian, email: qianchn@sysucc.org.cn University Cancer Center, Guangzhou, China April 2019.
- ICRP Publication 103 *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection Annals of the ICRP Volume 37/2-4*, 2008.
- Richard Peto *The Origins of Human Cancer*, vol. 4, Cold Spring Harbor Laboratory, 1977, pp. 1403-1428.
- R. G. Roeder (1996) *The role of general initiation factors in transcription by RNA polymerase II*. *Trends in Biochemical Sciences* 21, 327-335.
- David Rawn: *Biochimica*, Mc Graw-Hill, 1990.
- Divan A, Royds J. *Molecular Biology: a very short introduction*. 2016 Oxford University Press, Chapter 3 RNA <https://doi.org/10.1093/actrade/9780198723882.003.0003>

Keywords:

Innovazione tecnologica,
reingegnerizzazione dei processi,
automazione di laboratorio

Corrispondenza:

Napolitano Gavino, ASST "Papa Giovanni XXIII"
di Bergamo, Piazza OMS, 1 Cap. 24127,
Tel. 0352678372. Cell. 3281443183.
E-mail: gav.nap@alice.it – gnapolitano@asst-pg23.it

Gavino Napolitano¹, Maurizio Parimbelli¹

LA RIORGANIZZAZIONE DELL'AREA "CORELAB" DELL'ASST PAPA GIOVANNI XXIII DI BERGAMO TRA INNOVAZIONE TECNOLOGICA E REINGEGNERIZZAZIONE DEI PROCESSI

SCOPO

L'ambito teorico in cui si inserisce questo lavoro è l'analisi e la valutazione dell'impatto del rinnovo tecnologico-organizzativo dell'Area "Corelab" del Laboratorio Analisi dell'ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo.

MATERIALI E METODI

L'Area denominata "Corelab" è una delle tre Aree Diagnostiche dell'Unità Operativa Complessa "Servizio di Medicina di Laboratorio 2 - Analisi chimico cliniche". Nell'anno 2017 si è cominciato a pensare, all'approssimarsi della data del rinnovo della gara in service, di rivedere l'organizzazione di questa Area e della Fase Preanalitica del Laboratorio. Il lavoro si è quindi focalizzato non solo sulla progettazione e gestione della nuova automazione ma soprattutto nel ridisegnare il processo principale (Fasi Pre-Analitica, Analitica e Post-Analitica) ed i processi di supporto come quello dell'approvvigionamento con una visione ad ampio spettro al fine di ottenere uno strumento valido e spendibile anche in ambienti ad alta variabilità come quelli che caratterizzano i moderni Sistemi.

RISULTATI

Il nuovo "Corelab", attivo da giugno 2019, è un sistema altamente automatizzato per il check-in, il pretrattamento, lo smistamento, l'aliquotazione e lo stoccaggio dei campioni afferenti al Laboratorio di Analisi. Eseguisce esami di Biochimica, Immunochimica, Farmacologia, Tossicologia, Ematologia, Coagulazione e Emogas-analisi su campioni di sangue intero, plasma, siero, urine e

liquidi biologici sia in regime di urgenza che in routine per pazienti ricoverati ed esterni. Le fasi Pre-Analitica e Post-Analitica sono gestite dal sistema integrato "Aptio Automation" (Siemens) mentre la Fase Analitica è gestita per i test di Biochimica e Immunometria dai sistemi Atellica (Siemens), per la Coagulazione dalle apparecchiature CS-5100 (Siemens), per gli esami emocromocitometrici dal sistema XN (Sysmex), per la Tossicologia e Farmacologia dalle apparecchiature EXL (Siemens) e per gli Emogas da "Blood Gas Analyser" Rapid Point 500 (Siemens). Recentemente sono state integrate nel sistema di automazione anche due analizzatori Liaison (Medical Systems) per la determinazione di test di Immunometria speciale.

CONCLUSIONI

Il progetto, nato per la gestione automatizzata dell'intero processo diagnostico, si è confermato un valido strumento per il controllo del prodotto e del processo. L'integrazione della Fase Preanalitica ha permesso di gestire un totale di circa 6.000 provette al giorno e quello della fase Analitica l'esecuzione di circa il 70% dei 4.500.000/anno degli esami del laboratorio. Una particolare attenzione, in fase di progettazione prima e di gestione poi, è stata riservata ai processi dove si verifica la maggior parte degli errori. La Fase Analitica ha comportato una importante razionalizzazione delle attività, una valorizzazione delle figure professionali coinvolte mentre la re-ingegnerizzazione della Fase Post-analitica ha permesso una razionale gestione dei campioni analizzati e/o da analizzare.

INTRODUZIONE

La Medicina di Laboratorio è una componente fondamentale dei processi clinico-assistenziali, infatti circa il 60-70% delle decisioni intraprese da un clinico si basano sui risultati di tests diagnostici (1) (2).

I percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) (3) non possono prescindere dal contributo e dall'integrazione con i Servizi di Medicina di Laboratorio che rappresentano un elemento fondamentale per la gestione della salute del singolo e della collettività. I piani di organizzazione delle strutture nelle diverse discipline della Medicina di Laboratorio devono pertanto garantire contemporaneamente numerosi obiettivi come, ad esempio, la razionalizzazione delle risorse, l'appropriatezza, l'efficienza e l'efficacia delle attività, la qualificazione e la sicurezza del paziente (4).

Il considerevole aumento della tipologia e numerosità degli esami di laboratorio richiesti ed eseguiti ogni giorno nei Paesi avanzati ha mutato definitivamente la concezione tradizionale del laboratorio clinico ed il suo contributo all'assistenza, sia in senso di cura dei pazienti che di prevenzione delle patologie.

Il Sistema Sanitario Nazionale Italiano, come del resto quello di altri Paesi industrializzati, sta attraversando una fase di profondo cambiamento istituzionale, organizzativo e gestionale.

In questo contesto, il supporto della tecnologia all'operatività dei processi laboratoristici rappresenta una potenziale leva strategica per il successo delle organizzazioni sanitarie, soprattutto per quanto riguarda i parametri di qualità del servizio, la sicurezza del paziente e la gestione del rischio.

La tecnologia è pertanto un elemento indispensabile per l'ottenimento di quello che il moderno ambiente sanitario ci impone ovvero il rispetto dei tempi di risposta previsti, la produttività, il contenimento dei costi e aspetto molto importante la riduzione o l'eradicazione degli errori evitabili.

Gli sviluppi dell'automazione si sono concentrati nelle aree delle fasi pre- e post-analitiche. Infatti, il termine "integrazione" è stato usato per descrivere lo sviluppo di sistemi che collegano le fasi pre-,

intra- e post-analitiche per permettere al laboratorio clinico di automatizzare l'intero ciclo delle analisi di laboratorio (5).

Sempre più spesso oggi si parla di Total Lab Automation (TLA) con la quale si intende "l'automazione del laboratorio che include funzioni pre-analitiche e post-analitiche combinate con attività analitiche (analizzatori) che sono interfacciati direttamente al sistema di automazione" (6).

OBIETTIVI

L'ambito teorico in cui si inserisce questo lavoro è l'analisi e la valutazione dell'impatto del cambiamento tecnologico-organizzativo nell'area "Corelab" dell'ASST "Papa Giovanni XXIII" di Bergamo.

Nella fattispecie, si vuole mettere in evidenza l'importanza della gestione e dell'implementazione di nuove tecnologie in ambito laboratoristico (TLA). Presenteremo il contesto di riferimento, il laboratorio ad alta automazione "Corelab", il luogo fisico all'interno del quale è avvenuta la riorganizzazione dei processi mediata dall'aggiornamento tecnologico. Verrà descritta l'organizzazione dell'area pre-aggiornamento tecnologico, per poi descrivere il nuovo layout e la nuova automazione che prevede:

- la centralizzazione e la completa automazione delle attività sul minor numero possibile di apparecchiature;
- il consolidamento del maggior numero di test sul minor numero possibile di provette e di analizzatori;
- la razionalizzazione delle Risorse Umane;
- Il miglior controllo di prodotto e di processo: misurazioni, analisi e processi continui di miglioramento per tutte le attività comprese quelle che per la loro natura sono meno supportate dall'automazione totale.

MATERIALI

L'apertura di un procedimento di gara per la fornitura di nuova strumentazione è da sempre, per qualsiasi laboratorio, un momento delicato, in cui si fondono sfide, voglia di "nuovo", qualche perplessità e un po' di paura del cambiamento ⁽⁷⁾. Non solo perché lo svolgimento del procedimento di gara è pieno di difficoltà, ma anche perché una volta espletate le procedure e aggiudicata la fornitura, arriva il momento dell'implementazione e questa può tradursi in un impatto di rilievo per l'organizzazione, anche quando a cambiare non è l'azienda fornitrice, ma solo la strumentazione, come avvenuto nel contesto dell'area Corelab.

Dall'inizio alla fine, il progetto di automazione del Corelab dell'ASST "Papa Giovanni XXIII" è stato gestito da un gruppo multidisciplinare costituito da rappresentanti delle parti coinvolte come il Laboratorio, i Sistemi Informativi Aziendali, il Provveditorato, l'Ingegneria Clinica e gli Specialisti della ditta Siemens Healthineer, aggiudicataria dell'aggiornamento tecnologico.

Il processo ha avuto inizio con un'analisi dei flussi di lavoro, approfondita dalla consulenza nelle pratiche Lean e Six Sigma ⁽⁸⁾ per determinare i requisiti di sistema specifici in base alle esigenze del laboratorio.

In considerazione delle notevoli esigenze di spazio dell'intero sistema è stato necessario pianificare preventivamente la precisa collocazione delle differenti parti che lo compongono per minimizzare i percorsi sia degli operatori che dei campioni.

Un vantaggio indiscutibile dell'implementazione della Total Lab Automation è che il personale non ha più bisogno di spostarsi molte volte da un analizzatore all'altro.

D'altra parte, il consolidamento di molti analizzatori diversi all'interno della stessa area può aumentare costantemente il rischio di generare ambienti di lavoro sovraffollati, con molti tecnici che occupano lo stesso spazio nello stesso momento ⁽⁹⁾.

Pertanto, un piano efficiente, volto a identificare un layout di laboratorio snello, funzionale ed ergonomico è di fondamentale importanza nel momento in cui si lavora ad una riorganizzazione tecnologica-organizzativa ⁽¹⁰⁾.

Non è stata trascurata la valutazione della resistenza dei solai, la capacità e le caratteristiche del sistema elettrico, la capacità di dissipazione termica dell'impianto di climatizzazione del locale in cui si era prevista l'installazione del sistema ed i carichi/scarichi idrici e dei reflui che sono stati pianificati con cura.

La riorganizzazione è partita dall'analisi delle risorse utilizzate e dal contesto organizzativo.

La creazione di un gruppo di lavoro multiprofessionale costituito da TSLB e Dirigenti ha messo in evidenza alcune criticità, tra le quali la scarsa integrazione della fase preanalitica peraltro caratterizzata da un'alta manualità.

Come ben sappiamo, la fase preanalitica comprende differenti passaggi procedurali dove l'incidenza di diverse variabili può influire sulla qualità del campione, sui risultati di laboratorio e sul loro utilizzo clinico ⁽¹¹⁾, pertanto agire sulla stessa consentirebbe inevitabilmente di contenere gli errori di laboratorio. Ulteriori criticità evidenziate dal gruppo di lavoro sono state la ridondanza di alcune strumentazioni, la frammentazione delle attività produttive su molteplici linee analitiche ubicate spesso in spazi discontinui e la presenza di attività ripetitive e a bassa professionalità.

Durante tutto il percorso di aggiornamento tecnologico sono stati accuratamente pianificati percorsi di "reskilling" e processi di miglioramento continuo mediato sia dalla formazione sul campo che dalla formazione di II° livello effettuata presso la sede del fornitore, al fine di rendere il personale tecnico pienamente formato a gestire la notevole complessità del nuovo sistema oggi giorno totalmente automatizzato.

DISCUSSIONE

L'Area denominata "Corelab" è una delle tre aree che caratterizzano l'Unità Operativa Complessa (UOC) Servizio di Medicina di Laboratorio 2 dell'ASST "Papa Giovanni XXIII" di Bergamo ⁽¹²⁾.

L'Area pre-riorganizzazione era denominata Lab-Automation ed era strutturata su tre distinte Linee Analitiche:

1. Coagulazione
2. Emocitometria
3. Chimica Clinica ed Immunochimica;

La prima organizzazione (2013) doveva prevedere l'integrazione di tutte le Linee ma, importanti criticità di carattere tecnico, gestionale ed organizzativo hanno reso necessaria nel 2014 l'enucleazione della linea analitica "Ematologia".

In questo passaggio anche il fornitore del sistema di analisi emocromocitometrico è cambiato da Siemens a Sysmex. Al termine della prima riorganizzazione (2014) l'area Corelab era così costituita:

- n. 1 isola ematologica per la processazione dell'esame emocromocitometrico (Sysmex);
- n. 2 catene automatizzate per la gestione dei campioni di biochimica/immunochimica (Siemens).

Sulle due catene di Biochimica/Immunochimica venivano analizzati campioni biologici (sangue, urina, liquido amniotico, liquido cefalo rachidiano, liquidi da versamento e liquidi da drenaggio) con varie tipologie di provette, con o senza anticoagulanti

Il processo produttivo si avvaleva del sistema Lab-Cell (Siemens) con diversi gradi di automazione, organizzato in due catene simmetriche e indipendenti fino al 2014 e asimmetriche ed indipendenti dal 2015 al fine di razionalizzare le risorse e migliorare i TAT degli esami in urgenza (FIGURA 1).

Le due catene LabCell (LC1 e LC2) erano composte da:

- due Sample Manager per il carico/scarico e la mappatura delle provette;
- due centrifughe automatizzate e refrigerate;
- un nastro trasportatore con riconoscimento attivo dei campioni tramite codice a barre (Divert-Gate/Interface-Gate);
- LC1: 3 Advia 2400 e 3 Advia Centaur;
- LC2: 1 Advia 2400; 1 Advia Centaur; 1 CS 5100 integrato nella catena ed 1 CA-7000 Stand-alone;
- un software gestionale con funzione di controllo dei dati dei pazienti e del Controllo di Qualità (CentraLink);
- un gestionale di controllo delle attività di automazione della catena (Line-Master e Router);
- un software di interfaccia con l'Host (LOL-Labonline / Dedalus).

La Linea Analitica Emocromocitometrica, non interessata dalla riprogettazione era ed è ancora composta da un sistema di automazione della serie XN (Sysmex) che comprende una stazione di carico/scarico, una

catena di trasporto, 5 analizzatori, un preparatore automatico di vetrini SP-50, un lettore automatizzato degli stessi (DI 60), un software gestionale DMS.

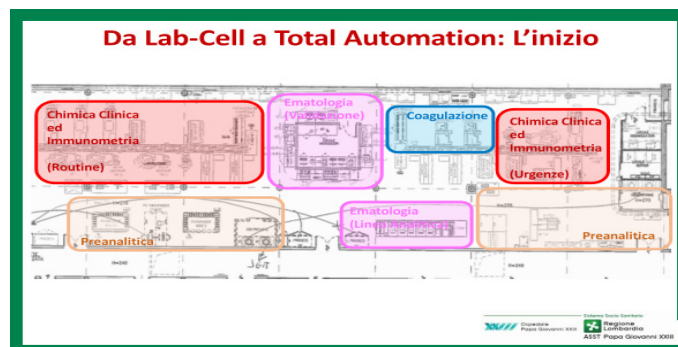


FIGURA 1

Layout Area Corelab ASST Papa Giovanni XXIII - 2015

In aggiunta alle suddette catene erano presenti i seguenti strumenti:

- 2 emogas-analizzatori Rapid Point 500 con relativi software di collegamento e gestione Rapicom (ditta Siemens);
- 2 osmometri (ditta Menarini);
- 3 apparecchiature per il dosaggio delle VES. Due Test 1 e un Microtest (ditta Alifax);
- 2 apparecchiature Vidas per il dosaggio del Dimer Test e della Procalcitonina (BioMérieux).

La fase Preanalitica era gestita invece da apparecchiature Stand Alone:

- 2 apparecchiature MUT HCTS2000 MK2 per il check-in e il sorting delle provette (Medical Systems);
- 2 Path-finder 800 per l'aliquotazione dei campioni (Medical Systems);
- 5 centrifughe (Eppendorf)

Le attività in Area Corelab sono da sempre organizzate su turni al fine di garantire una copertura H24-365 e necessitano di 25.5 FTE - TSLB e di 4 Dirigenti (3.75 FTE) (13).

Il nuovo Corelab (FIGURA 2) oggi è una struttura centralizzata ad alta automazione per la gestione di campioni di sangue intero, plasma, siero, urine e altri materiali biologici che interessano per la Fase Pre-analitica tutto il Laboratorio di Analisi e per quella Analitica in automazione totale le Linee analitiche di:

- biochimica;
- immunochimica;
- coagulazione.

In automazione dedicata è rimasta la Linea Analitica Ematologia, con strumenti stand-alone per le VES, le Osmolalità e gli Emogas-analizzatori; completano l'intera area "Corelab" strumenti stand alone della Linea Analitica Tossicologia e Farmacologia Clinica gestiti in collaborazione con l'Area Specialistica.

La ricollocazione di numerosi tests dall'Area Specialistica (ad esempio proteine speciali e ammonio), la dismissione delle apparecchiature per la procalcitonina e il dimer test (oggi gestiti in automazione) e la recente acquisizione (2020) di due Liaison XL LAS della ditta Medical Systems per il dosaggio di tests immunochimici speciali hanno permesso di ottimizzare ulteriormente risorse tecnologiche e umane.

La centralizzazione offre il vantaggio del miglioramento dei tempi complessivi di risposta sia dei campioni urgenti che di routine, della razionalizzazione e dell'ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse umane impegnate, della salvaguardia degli aspetti di comfort e sicurezza, della garanzia di flussi differenziati per tipologia di paziente e di campione e del controllo della appropriatezza della richiesta.

Il progetto permette di superare il problema delle ridondanze strumentali, della frammentazione delle attività produttive, della necessità di un maggiore controllo del processo e della qualità del prodotto permettendo anche una maggiore valorizzazione della Professionalità, un maggiore livello di sicurezza per gli operatori attraverso un'operatività a "Campione chiuso".

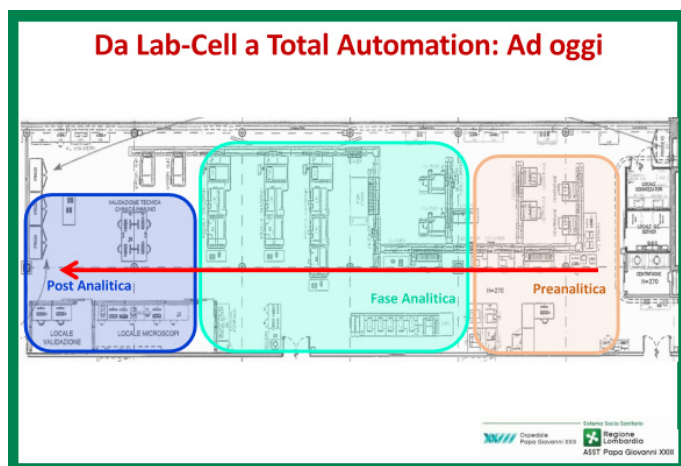


FIGURA 2

Layout Nuovo Corelab ASST Papa Giovanni XXIII - 2020.

Tali obiettivi sono stati raggiunti grazie all'utilizzo delle seguenti tecnologie integrate nel processo produttivo: Aptio Automation e Atellica Solution (Siemens Healthineers).

Aptio® Automation della ditta Inpeco/Siemens (FIGURA 3) ha permesso la realizzazione di quanto previsto e progettato e, globalmente, ha consentito di aumentare l'efficienza e di ridurre i tempi di risposta (TAT) combinando tecnologie intelligenti in configurazioni modulari e adattabili alle variate future esigenze.



FIGURA 3

Aptio Automation.

Tale tecnologia gestisce tutte le fasi relative alla processazione dei campioni e permette analisi complete, dedicate o "aperte".

Aptio® Automation offre guadagni misurabili in termini di efficienza guidando il funzionamento intelligente e coordinato di componenti di automazione e analizzatori diagnostici ad alte prestazioni; oltre a fornire la produttività necessaria a soddisfare le richieste anche nei momenti di picco, questo approccio altamente integrato gestisce efficacemente le fluttuazioni della domanda mediante un'accurata standardizzazione dei processi, una sensibile riduzione degli errori, il bilanciamento dei carichi di lavoro degli strumenti e il rispetto dei tempi di consegna dei risultati sia in regime di urgenza che in routine.

La processazione dei campioni di Biochimica Clinica ed Immunometria avviene sulla nuova "Atellica Solution" (FIGURA 4).

Sono agganciati all'automazione 3 Atellica così configurati:

- Un atellica costituito da due moduli di chimica ed uno di immunochimica;
- Due atellica costituiti da un modulo di biochimica ed uno di immunochimica.



FIGURA 4
Atellica Solution (Siemens).

Atellica® Solution ⁽¹⁴⁾ integra analizzatori per immunochimica e chimica clinica; è un sistema di automazione indipendente integrato nell'Automazione Totale e questo riduce o azzerà, rispetto alla precedente configurazione, i problemi legati al malfunzionamento del sistema di trasporto dei campioni; ogni Sistema Atellica è infatti munito di un proprio sistema di scarico e carico capace di gestire fino a 400 campioni.

Atellica Solution semplifica le procedure di laboratorio grazie alla gestione intelligente dei campioni; infatti, è in grado di gestire oltre 30 diversi tipi di contenitori per campioni.

La rilevazione del colore del tappo, abbinata alle informazioni fornite dall'etichetta, consente di intercettare la presenza di una tipologia errata di provetta/test; la pesatura delle provette consente di rilevare i campioni scarsi; il monitoraggio da remoto, il ripristino automatico e le diverse innovazioni in termini di manutenzione consentono di massimizzare il tempo di funzionamento.

CONCLUSIONI

La reingegnerizzazione dei processi, l'innovazione tecnologica e la riorganizzazione dell'area Corelab dell'ASST "Papa Giovanni XXIII" di Bergamo ha permesso di rispondere agli obiettivi prefissati apportando benefici operativi, qualitativi ed anche economici.

La flessibilità del sistema permetterà in futuro di far fronte alle mutevoli condizioni e vincoli esterni e in ottica dipartimentale di condividere attività analitiche simili.

Il progetto, nato per la gestione automatizzata dell'intero processo diagnostico, si è confermato un

efficace strumento per il controllo del prodotto e del processo.

L'integrazione della Fase Preanalitica ha permesso di movimentare un totale di circa 6000 provette al giorno per un totale di circa 4.5 milioni di esami all'anno con un miglior controllo della qualità di prodotto e di processo ed una evidente riduzione degli errori; la gestione a "Campione chiuso" ha permesso un notevole incremento della sicurezza degli operatori; la verifica automatica della conformità dei campioni, garantita dai molteplici controlli, è sicuramente un plus che unitamente alla maggior tracciabilità dei campioni consente di monitorare lo stato di ogni singolo campione.

La gestione di un processo così complesso ha richiesto una riprogrammazione delle attività, dei ruoli e delle professionalità coinvolte nonché l'acquisizione di nuove Skills.

Tale sistema, dall'elevata complessità e dagli indiscutibili vantaggi, necessita però di inevitabili ed ulteriori sviluppi futuri al fine di intercettare e risolvere delle criticità che spesso richiedono continui fermi del sistema e ripetuti interventi diretti del personale tecnico nonché del fornitore del servizio.

BIBLIOGRAFIA

1. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem* 1996; 42:813-6.
2. Cappelletti, Piero. (2007). *La Medicina di Laboratorio ed il miglioramento delle cure: un servizio essenziale, una prospettiva interdisciplinare, una visione olistica*. La Rivista Italiana di Medicina di Laboratorio. 3. 19-24.
3. Cappelletti, P. PDTA e Medicina di Laboratorio. *Riv Ital Med Lab* 13, 65-71 (2017).
4. Direzione Generale Programmazione Sanitaria, livelli di assistenza e principi etici di sistema Linee di Indirizzo per la Riorganizzazione dei Servizi di Medicina di Laboratorio nel Servizio Sanitario Nazionale pag.5. Anno 2009.
5. The "hospital central laboratory": automation, integration and clinical usefulness. Zaninotto M, Plebani M. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Jul;48(7):911-7. doi: 10.1515/cclm.2010.192.
6. Hawker CD. Laboratory automation: total and subtotal. *ClinLab Med* 2007;27:749-70.
7. Bara, B.G. (2007). *Dinamica del cambiamento e del non cambiamento*. Bollati Boringhieri. Torino.
8. Dahlgaard JJ, Dahlgaard SMP (2001) *Lean production, six sigma quality, TQM and company culture—a critical review*. In: Conference proceedings from the international Shanghai quality symposium, November.
9. Advantages and limitations of total laboratory automation: a personal overview. Lippi G, Da Rin G. *Clin Chem Lab Med*. 2019 May 27;57(6):802-811. doi: 10.1515/cclm-2018-1323.
10. Integration of Diagnostic Microbiology in a Model of Total Laboratory Automation. Da Rin G, Zoppelleto M, Lippi G. *Lab Med*. 2016 Feb;47(1):73-82. doi: 10.1093/labmed/lmv007. Epub 2015 Dec 29.
11. Napolitano G, Farci Santarcangeli D, Fierro A. (2019). *Il prelievo venoso: i principali errori preanalitici che influiscono sulla validità dei risultati di laboratorio*. 10.30459/2019-9.
12. http://www.asstpg23.it/upload/Trasparenza/2017/12/07/Organigramma_POAS_%202017.pdf (Data di consultazione: 24/09/2020).
13. http://www.qualitologia.it/doc/doc_id466_idcat22.pdf - pag.2 (Data di consultazione: 11/10/2020).
14. <https://www.siemens-healthineers.com/it/integrated-chemistry/systems/atellica-solution-analyzers> (Data di consultazione: 22/11/2020).

Keywords:

chirurgia, ospedale, progressi

EDITORIALE

Info Autore :

¹ Già Direttore UOC Chirurgia Andrologica – Ospedale Bambino Gesù – IRCCS RomaFabio Ferro ¹

NON TUTTI SANNO CHE...

Matilde Serao (1865 – 1927), sei volte candidata al premio Nobel per la letteratura, senza peraltro ottenerlo, è stata una giornalista e una feconda scrittrice. La prima donna ad aver fondato e diretto un quotidiano. Nel suo libro “il paese della cuccagna” si riferisce così al clinico Antonio Cardarelli: “... *tutta la gente lo chiamava, l’invocava, gli tendeva le mani, chiedendo aiuto, assediando il portone, le scale, la sua porta, ... con la pazienza e la rassegnazione di chi aspetta un salvatore*”.



Antonio Cardarelli nasce il 29 marzo del 1831 a Civitanova del Sannio. Il padre era medico, di idee liberali, e la madre la baronessa di Belmonte del Sannio. Precocissimo, si laurea in Medicina e Chirurgia nel 1853. Nel 1880 vince la cattedra di Patologia Medica che dirigerà fino al 1923, quando fu costretto a lasciare l’insegnamento per la veneranda età. Fu senatore del Regno d’Italia per 5 legislature nonostante avesse partecipato ai moti carbonari. Muore a Napoli l’8 gennaio del 1927.



Il suo occhio clinico, le sue diagnosi senza l’ausilio della moderna medicina, sono “leggenda”.

La nonna di mia madre era la sorella di Cardarelli e in famiglia gli aneddoti su di lui erano frequenti e divertenti. Come quando, in treno, disse a un uomo con il quale divideva lo scompartimento, di precipitarsi in ospedale. Gli salvò la vita.

I suoi allievi pensando di fargli una trappola, gli presentarono una donna sana, descrivendo sintomi inventati. Bastò un’occhiata: “questa signora ha una nefropatia severa, inaggravante”.

Dopo alcuni mesi la profezia si avverò. Contestò la diagnosi di pleurite fatta dai medici del Papa Leone XIII affermando che si trattava di un tumore. L’autopsia non è pratica per i defunti pontefici ma gli imbalsamatori confermarono la diagnosi di tumore. Quando fece la diagnosi di fecaloma a un sacerdote molisano che pensavano affetto da un tumore per anni il fecaloma fu chiamato “il tumore di Cardarelli”. Promosse l’efficace chirurgia in un’epoca dalle scarse risorse offerte dalla medicina.

Comunque, per la mia famiglia Cardarelli non aveva “tutte le rotelle a posto”. Estate e inverno indossava un soprabito di lana. Genetica molisana?

Avrei voluto ereditare le doti per cui fu famoso. Invece tollero il caldo estivo e nel più rigido inverno non uso soprabiti!

Nel 1970 l’editrice Hachette pubblicò “Argentine” (foto) con l’idea di una guida turistica del paese sudamericano.

L’autore, il francese Pierre Kalfon (1930 – 2019) giornalista, biografo, diplomatico, è stato per un quarto di secolo direttore dell’Alliance Française, l’equivalente della nostra Dante Alighieri, responsabile del Servizio Culturale dell’ambasciata di Francia in Cile e in diverse città argentine.

Fu corrispondente per Le Monde e Le Nouvel Observateur, fino alla sospensione del suo accreditamento e l’espulsione dal paese per i suoi articoli contrari alla dittatura cilena.

“Argentine” in circa 200 pagine, di formato quasi “bignamesco”, descrive il paese a cavallo tra gli anni ‘60 e ‘70’, e i suoi abitanti. Rodolfo A. Borello, nella prefazione, la definisce “*una vision fresca y personal de nuestra historia, de la realidad politica y concreta del pais, del aquí y haora de nosotros*”.

Non mancano i riferimenti utili per il turista, come la distanza tra nord e sud, 3693 Km, che significa clima

tropicale al nord, clima temperato al centro e freddo al sud. Da Est a Ovest, 1814 Km, dall'impetuoso Atlantico alle Ande. Nel 1970 il paese contava 23 milioni di abitanti, di cui quasi la metà a Buenos Aires, la maggior parte immigrati. Kalfon detta *“la receta para fabricar un argentino medio: Tomar por orden: una mujer india de caderas anchas, dos caballeros espanoles, tres gauchos muy mestizos, un viajero inglés, medio ovejero vasco y una pizca de esclavo negro. Dejar a fuego lento durante tres siglos. Ante de servir, agregar de golpe 5 campesinos italianos (del sur), un judio polaco (o aleman, o ruso), un tendero gallego, tre cuartos de mercachifle libanés, y tambien una prostituta francesa entera. Dejar reposar sólo cinquenta anos. Luego, servir amoldado y engominado”*.

(Prendere, in ordine, una donna india dai larghi fianchi, due cavalieri spagnoli, tre gauchos muy mestizos, un viaggiatore inglese, mezzo pastore basco e un pizzico di schiavo negro. Cuocere a fuoco lento per tre secoli. Prima di servire, aggiungere 5 contadini italiani del sud, un ebreo polacco (o tedesco o russo), un commerciante gallego, tre quarti di mercante libanese, e una prostituta francese entera. Lasciar riposare solo 50 anni e servire con i capelli gelatinati e pettinati all'indietro)”.

Bruce Chatwin affermò che *“la storia di Buenos Aires è scritta nel suo elenco telefonico: “Pompey Romanov, Emilio Rommel, Crispina D.Z. de Rose, Ladislao Radziwil ed Elisabeta Marta Callman de Rothshild, cinque nomi scelti a caso sotto la R, che raccontano una storia di esilio, delusioni e ansie, nascoste dietro una cortina di merletti”* (In Patagonia, Ed. Barnett, 1977).

Il Melting Pott è una metafora per definire la trasformazione di una società eterogenea in una più omogenea. Vantaggio del risultato genetico del Melting Pott argentino: gli argentini sono una bella razza. Quello sociale e culturale deriva da una immigrazione prevalentemente europea e di classe



borghese che è stata per molti anni l'anima di una nazione che contendeva agli Stati Uniti alcuni records tra cui quello alimentare proteico, senza peraltro l'obesità nordamericana. Poi sono arrivati operai e contadini. Il Rio de La Plata, il fiume dell'argento, è stata un'illusione. La scuola e la formazione universitaria sono però buone, soprattutto per le materie scientifiche. Al fisiologo Bernardo Alberto Houssai (1887 - 1971), autore del ponderoso volume di fisiologia del mio anno di corso, fu conferito il nel 1947 il premio Nobel per la medicina, insieme ai coniugi Cori di Boston, per gli

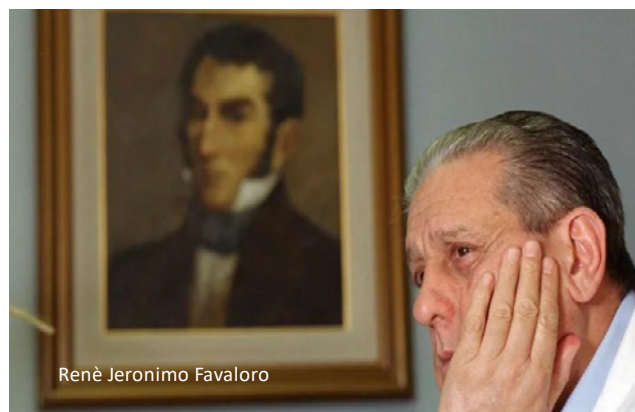
studi sulla regolazione ormonale degli zuccheri. Fu un genio. Iscritto a 14 anni alla facoltà di Farmacia si laurea a 17 per iniziare il corso di medicina che termina in 3 anni.

Gli conferiscono l'incarico di insegnamento di fisiologia e poi ottiene la cattedra.

I suoi numerosi discepoli hanno diffuso nel mondo i suoi insegnamenti.

Il bypass aorto-coronarico è stato per la prima volta realizzato nel 1967 dal cardiocirurgo René Gerónimo Favalaro (1923 - 2000) a Cliveland.

Di origine italiana, eoliana, nell'isola di Salina è stato collocato un busto marmoreo nella piazza antistante



Il 9 maggio del 1967 Favalaro ha scritto una delle pagine più importanti della storia della chirurgia: un protocollo di rivascolarizzazione dei vasi coronarici ostruiti innestando una vena del piede, tecnica popolarizzata come “bypass”, inserito tra le 400 invenzioni che hanno cambiato il mondo.

Nel 1971 decise di tornare in Argentina, rifiutando ricchissime proposte, per creare a Buenos Aires un centro di ricerca, diagnosi e trattamento delle affezioni cardiache, analogo a quello di Cleveland. La crisi economica durante il governo peronista di Menem investì inevitabilmente anche la sanità e in particolare la fondazione Favaloro.

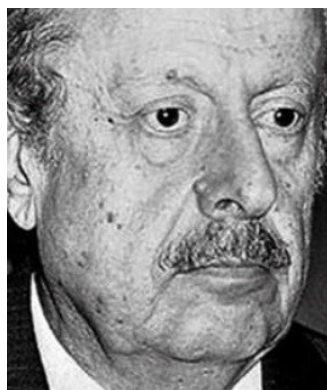
Il 29 luglio del 2000, a 77 anni, si è suicidato con un preciso proiettile nel cuore lasciando un testamento politico che condannava la politica peronista corrotta e dissennata.

Trenta anni dopo, il 15 agosto del 1988, fu brevettato lo stent coronarico, un'invenzione che ha rivoluzionato, più del bypass, la più frequente malattia cardiaca, considerata una delle quattro invenzioni che hanno cambiato il mondo. Julio Palmaz nasce a La Plata, dove si laurea nel 1971.

Si specializza in Radiologia presso l'Università di Davis (California) nel 1980. Radicato negli Stati Uniti, diventa direttore dell'Unità Operativa delle Procedure Speciali del Veteran's Hospital della città di Martinez (California) e poi direttore di quella di Angiografia e Procedimenti Speciali del Dipartimento di Radiologia dell'Università del Texas. Sarebbe troppo lungo elencare i riconoscimenti internazionali e i premi che ha ricevuto.

Dopo 12 cause contro tre avversari che reclamavano la patente dello stent coronarico ne è stato riconosciuto Inventore. E' titolare di un'impresa nordamericana con la quale ha brevettato oltre 50 Invenzioni.

Solo in Argentina sono impiantati 90 mila stent ogni anno nelle 370 centri di emodinamica del paese abilitati.



Carlos Arturo Gianantonio (1926 – 1995) è stato il maggior esperto mondiale della Sindrome Uremico-Emolitica.

Ottenuta una borsa di studio frequentò il St. Christofer's Hospital for

Children dell'Università di Temple sotto la direzione di Waldo Emerson Nelson, pioniere della pediatria statunitense che, anni dopo dirà: *“Durante la sua residenza ho insegnato a la pediatria Gianantonio. Da allora è stato Gianantonio che me l'ha insegnata”*.

Dopo una permanenza di molti anni negli Stati Uniti tornò a Buenos Aires con l'incarico di direttore dell'ospedale pediatrico Gutierrez dove nel 1958, creò la prima residenza pediatrica in Argentina su modello nordamericano.

Quando frequentai per un anno l'ospedale mi colpì che ogni reparto avesse uno psicologo che si occupava e preoccupava delle condizioni psicofisiche dei pazienti e delle famiglie. Vittima per le sue idee politiche della giunta militare, dovette lasciare il Gutierrez per assumere l'incarico di direttore della Pediatria dell'Ospedale Italiano di Buenos Aires, centro di riferimento per il trapianto del fegato dove la percentuale di successo fu in breve tempo analoga a quella degli Stati Uniti. Gianantonio aveva una visione olistica della medicina, ponendo l'accento sul rispetto dei diritti del paziente che potevano essere garantiti solo sviluppando “la educacion medica”.

Il termine olistismo, dal greco holòs (intero), è stato coniato negli anni'20 da Jan Christiaan Smuts (1870 – 1950), politico, intellettuale, militare e filosofo sudafricano. Fu per due mandati Primo Ministro dell'Unione Sudafricana.

La sua notorietà è legata al concetto di olistismo, riemerso nella conferenza di Rio sull'ambiente del 1992, quando venne ricordata la sua pubblicazione del 1926, *Holism and Evolution*.



Smuts sosteneva che le proprietà di un sistema non sono date dalla somma dei singoli componenti ma è il sistema che le influenza.

Fu a favore della separazione razziale tra bianchi e neri, profondo sostenitore dell'Apartheid e per questo l'olismo fu, per molti anni, un paradigma dimenticato.

Oggi l'olismo, e l'attributo olistico, hanno trovato applicazione, oltre che nella fisica e nella filosofia anche in medicina. Prima di Smuts, nella prima metà dell'800 Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821 - 1902) aveva ipotizzato che le cellule fossero responsabili

dello stato di benessere o, al contrario che le malattie dipendessero dalla loro alterazione e che, anticipando il concetto di olistico, il benessere è un obiettivo che si può raggiungere con una prevenzione basata sullo stile di vita.

Pertanto L'uomo, essere vivente, complesso organismo biologico, deve essere considerato come un'unità-totalità e non come l'insieme delle parti



che lo compongono pur strettamente connessi tra loro. L'olismo dovrebbe raggiungere l'armonia per uno stato di salute globale, una sintesi di corpo, mente, ambiente e società, per una medicina diretta alla persona e non alla malattia, alla causa di questa e non ai suoi sintomi, al sistema e non al singolo organo, con particolare attenzione alla prevenzione. In scala sistemica è ciò che avviene nell'autorigenerazione cellulare.

E' fuorviante considerare la medicina olistica come contrapposta a quella tradizionale, cosiddetta scientifica, perché ne rispetta comunque i principi, mettendo però al centro della prevenzione e della terapia l'uomo e non la malattia, assistendolo come soggetto attivo e non passivo, attore e non spettatore. I laureati argentini nelle materie scientifiche sono apprezzati ed emigrano in alta percentuale, anche perché tentati dagli stipendi nordamericani.

Durante la seconda guerra mondiale quando l'Argentina esportò grano e carne, era diventata così ricca da far dire al presidente Peron che non si poteva camminare nel caveau della Banca argentina, tanto era l'oro accumulato.

Oggi nelle metropoli sudamericane cresce il divario tra i più ricchi e i più poveri.

Nascere e vivere in una "villa miseria", equivalente argentino delle favelas brasiliane, significa avere una aspettanza di vita dopo i 40 anni di gran lunga ridotta, per le malattie e gli episodi di violenza, rispetto ai residenti nei "barrios" centrali o nelle isole residenziali, protette da sistemi di sicurezza e guardiania.

Poco prima di giungere al turistico quartiere portuale de La Boca il navigatore del tassista ha avvertito: "no doble a la izquierda, zona peligrosa".

Ho chiesto se era veramente un rischio entrare in quel barrio (quartiere). Il tassista mi ha detto: "Se vi entrate non potete essere sicuri di uscirne". Buenos Aires, "la Paris del l'América del sur, la Nueva New York austral", ma, come disse in una geniale sintesi Martinez Estrada, "la cabeza de Goliat, cranio enorme de un cuerpo exangue", sintetica analisi della fisiopatologia argentina. Buenos Aires è la capitale più popolata dell'emisfero sud ma dopo pochi chilometri, come dice Kalfon "la poesia de la ruta argentina es una poesia de la soledad y de la distancia". Quando Papa Francesco si è affacciato, appena salito al Soglio, per benedire i fedeli, si è presentato come colui che viene "dalla fine del mondo", non dal terzo mondo.

Ammiro il pragmatismo americano.

Nella foto il primo Children's Hospital, che non fu edificato in aperta campagna. Il terreno intorno fu adibito al pascolo delle vacche per il latte.

Il Boston Children's Hospital è considerato la migliore istituzione pediatrica degli Stati Uniti.

E' dove è sopravvissuta la prima atresia esofagea (Leed), corretto il primo dotto di Botallo (Gross), e dove Hardy Hendren, soprannominato "Hardley Human" per le sue capacità ha creato una scuola chirurgica senza uguali.

Se però confrontiamo i numeri di Boston e quelli del nuovo ospedale pediatrico di Buenos Aires, il Garrajan, dobbiamo fare alcune considerazioni "numeriche" prima di avviare un giovane alla formazione post-laurea.

Buenos Aires: 16 milioni di abitanti, Boston meno di 800 mila.

Nel nuovo ospedale pediatrico Garrahan, strutture pubblica finanziata dallo stato e dal governo autonomo di Buenos Aires, si effettuano 400 mila consulenze giornaliere con 22 mila ricoveri l'anno.

I letti sono 513 di cui 32 di terapia intensiva.

I residenti, su modello nordamericano, sono 1200. Gerarchizzazione delle docenze e dei programmi di ricerca. La collaborazione clinica è estesa a tutto il paese con un programma di telemedicina.

Boston: Meno di 800 mila abitanti. Il Children's Hospital è considerato il miglior istituto pediatrico degli USA. E' una istituzione privata la cui economia si fonda sulle assicurazioni e le donazioni.

I letti sono 400. Le consulte giornaliere sono circa 50 mila con 5 mila urgenze. Tra residents, fellows e interni sono coinvolti nell'assistenza 475 medici.

I ricercatori sono circa 3000.

In conclusione, dovendo inviare un giovane a formarsi in una specialità chirurgica, non avrei dubbi: Buenos Aires. Per la ricerca certamente Boston.



IJPDTM

Istruzioni per gli autori

«*Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM)*» è una rivista scientifica che pubblica lavori originali, rassegne, brevi note e lettere su argomenti di medicina, dalla prevenzione alla diagnosi e cura, alla ricerca. La rivista è rivolta non solo ai medici ma anche agli esercenti le professioni sanitarie quali i tecnici di laboratorio biomedico, di anatomia patologica, agli infermieri e a tutte le professioni sanitarie regolamentate per legge.

I contributi non devono essere già stati pubblicati o presentati ad altre riviste. Gli articoli, per favorire una maggiore diffusione, potranno essere presentati in lingua sia inglese (preferibile) che italiana, a parte l'abstract che andrà sempre redatto in ambedue le lingue.

Tutti gli articoli devono essere inizialmente inviati per posta elettronica (alla mail: scientifico@simedet.eu) alla Redazione della Rivista dove saranno sottoposti all'attenzione dei Revisori che si riservano la facoltà di suggerire modifiche o di respingerli. Gli Autori verranno informati delle motivazioni che hanno portato la Redazione a formulare suggerimenti o giudizi negativi. Le opinioni espresse dagli Autori non impegnano la responsabilità della Rivista.

CONTRIBUTI SCIENTIFICI

I lavori dovranno essere redatti utilizzando Microsoft Word per Windows, carattere Times New Roman 12, interlinea 1.5 e margine 2.5 su entrambi i lati. Mediamente il testo (titolo, Autori, affiliazioni e bibliografia esclusi) dovrebbe prevedere una lunghezza compresa tra 6.000 – 15.000 caratteri, spazi esclusi. Tutte le pagine, compresa la bibliografia, dovranno essere numerate progressivamente e portare indicato il nome del primo autore e le prime parole del titolo dell'articolo; analoga indicazione deve figurare sulle tabelle e sulle figure.

RIASSUNTO

Il riassunto dovrà essere redatto in Inglese e Italiano e strutturato nelle sezioni: Introduzione/Background, Obiettivi/ Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussion e Conclusioni/Conclusions. In ciascuna lingua il riassunto dovrebbe prevedere una lunghezza mediamente compresa tra 1000 – 2000 caratteri, spazi esclusi.

PRIMA PAGINA

Nella prima pagina dell'articolo deve essere indicato il titolo, il cognome e l'iniziale del nome dell'autore o degli autori, l'istituzione di appartenenza di ciascun autore, l'indicazione delle eventuali fonti di finanziamento del lavoro e l'indirizzo completo dell'autore responsabile della corrispondenza. Nella stessa pagina dovranno essere indicate almeno 3 parole chiave.

TABELLE

Le tabelle dovranno essere riportate in pagine separate dal testo e numerate progressivamente con numeri arabi. La didascalia deve contenere le informazioni necessarie ad interpretare la tabella stessa. La tabella, all'interno del testo, deve essere citata per esteso (es.: Table 1 - Tabella 1). Le tabelle devono essere elaborate in word per Windows, in modo che risultino modificabili. Non devono essere salvate come immagini.

FIGURE

Le figure devono essere numerate in successione con numeri arabi; le didascalie devono essere separate dalle figure. Per fotografie, disegni, grafici: risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, TIFF.

Nel caso gli autori intendano pubblicare figure o grafici tratti da altre riviste o libri, dovranno previamente ottenere il permesso scritto dall'autore e dalla casa editrice, copia del quale deve essere inviata alla redazione della rivista; nell'articolo gli autori dovranno indicare le fonti da cui il materiale stesso è tratto.

PRESENTAZIONE DEGLI ARTICOLI

Nella stesura del lavoro si prevede di seguire la seguente suddivisione: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussione/Discussion, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia.

Per la descrizione di metodi già noti e riportati in letteratura è sufficiente citare gli articoli originali. Nella presentazione dei risultati si deve evitare di ripetere nel testo i dati presentati nelle tabelle e nelle figure.

Presentazione di un contributo scientifico dedicato alla descrizione di casi clinici di particolare interesse e suddiviso nelle sezioni: introduzione, caso clinico o casistica clinica, discussione, conclusioni, bibliografia.

Il testo (titolo, Autori, affiliazioni e bibliografia esclusi) dovrebbe prevedere una lunghezza compresa tra 3.000 – 4.000 caratteri, spazi esclusi.

LETTERA DI ACCOMPAGNAMENTO

In una lettera di accompagnamento (da inviare anch'essa all'indirizzo di posta elettronica scientifico@simedet.eu), l'autore responsabile della corrispondenza dovrà dichiarare che tutti gli autori hanno letto e condiviso il contenuto e l'interpretazione del lavoro inviato. La lettera d'accompagnamento dovrà riportare anche la dichiarazione firmata dall'autore responsabile sull'esistenza di rapporti finanziari che configurino un potenziale conflitto d'interesse con le materie trattate nel lavoro stesso.

BIBLIOGRAFIA

La correttezza e la completezza delle citazioni bibliografiche è sotto la responsabilità degli autori. Le citazioni vanno elencate in ordine progressivo numerico.

Nel testo i riferimenti bibliografici dovranno essere indicati con numeri arabi tra parentesi corrispondenti al numero delle citazioni in bibliografia.

Nella citazione bibliografica, se il numero degli autori è più di 4 vanno citati i primi 3 seguiti da et al; se, invece, sono 4 o meno di 4 vanno citati tutti. La numerazione delle pagine non va abbreviata, ma lasciata per esteso. Il nome della rivista deve essere abbreviato secondo le norme dell'Index Medicus.

CONFLITTO DI INTERESSE

Il conflitto d'interesse sussiste quando il giudizio professionale su un interesse primario, quale l'interpretazione dei propri risultati o di quelli ottenuti da altri, potrebbe essere influenzato, anche in maniera inconsapevole, da un interesse secondario, quale un tornaconto economico o una rivalità personale. Un conflitto d'interesse non è di per sé antietico. Tuttavia, esso deve essere pubblicamente ed apertamente riconosciuto. Tale riconoscimento non avrà alcun valore ai fini della decisione sulla pubblicazione. Pertanto, in conformità con le indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) dell'ottobre 2008, all'atto dell'invio di un lavoro per pubblicazione su Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM), nella lettera d'accompagnamento allegata al manoscritto, ciascun autore dovrà dichiarare l'esistenza o meno di legami finanziari (rapporti di consulenza, proprietà di azioni, brevetti o licenze, etc) che possano configurare un potenziale conflitto d'interesse in relazione alle materie trattate nel lavoro stesso. In caso di sussistenza di tali legami finanziari, gli autori interessati dovranno indicarli con una breve ma esauriente definizione. In assenza di conflitto digitare NESSUNO.

BOZZE

L'autore responsabile del manoscritto il cui contributo sarà accettato per la pubblicazione riceverà le bozze dell'articolo per controllare eventuali errori tipografici. Sulle bozze non potranno essere apportate modifiche sostanziali. La correzione delle bozze solleva la redazione da ogni responsabilità per eventuali errori presenti nel testo.

La rivista è sotto la tutela delle leggi internazionali sulla proprietà letteraria.

NORME PER GLI AUTORI

RESPONSABILITÀ DEGLI AUTORI

La responsabilità delle affermazioni contenute negli articoli è dei singoli autori.

PER LE IMMAGINI

In merito ai diritti di riproduzione la SIMEDET si dichiara disponibile per regolare eventuali spettanze relative alle immagini delle quali non è stato possibile reperire la fonte.

LEGGE SULLA PRIVACY

Nomi e indirizzi e-mail inseriti in questo sito saranno trattati esclusivamente per gli scopi dichiarati di questa rivista e non verranno utilizzati per altre finalità.

IJPDTM

Instructions to authors

The Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM) is a scientific journal that publishes original articles, reviews, notes, editorials and letters focusing on prevention, diagnosis, cure and research in the medical field. IJPDTM journal is designed for health professionals.

Submission of an article implies that the work described has not been published previously and is not currently under consideration for publication elsewhere. To ensure a larger distribution all articles are in Italian and, preferably, English. The abstract must be in both languages.

All manuscripts must be submitted via e-mail to scientifico@simedet.eu and a committee of scientific reviewers will assess the contributions for suitability with corrections where required.

Authors will be informed on the opinion of the reviewers. IJPDTM Journal does not reflect authors' opinions.

SCIENTIFIC CONTRIBUTIONS

Articles must be submitted in Microsoft Word for Windows, Times New Roman font 12-point type, paragraph spacing 1.5 and margin 2.5 on both sides.

Articles are expected to be between 6,000 and 15,000 characters –without spaces– not including title, authors' names, affiliations and bibliography. All pages must be progressively numbered and show the name of the first author and the first words of the title of the article; same procedure must be applied to tables and pictures.

ABSTRACT

Abstract, in English and Italian, must be arranged as follows: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussions, and Conclusioni/Conclusions. Total length of the abstract for each language should be between 1,000 and 2,000 characters, without spaces.

FIRST PAGE

The first page of the article must report the title, surname and name initials of the author(s), the institute (each author is affiliated to, details of the sponsor(s), if any, who provided financial support for the research, and full address of the author(s). In the same page at least three key words in Italian and English must be included.

TABLES

Tables should be separate from the text and progressively numbered in Arabic numerals; explanatory notes must accompany each table with all necessary information. Tables in the text must be labeled without abbreviations (e.g.: Table 1 – Tabella 1) and must be saved in Word for Windows format to allow for editing where necessary. Tables cannot be saved as images.

PICTURES

Pictures must be progressively numbered in Arabic numerals; legends must be separate from pictures. Photographs, sketches and graphs must have a resolution of at least 300 dpi, format JPEG, TIFF.

PRESENTATION OF THE ARTICLES

Articles must be arranged with the following headings: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussions, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia/Bibliography.

When describing well-known methods it will suffice to name the original sources. When reporting results, data already included in tables and pictures should be omitted.

Scientific contributions describing clinical cases of particular interest shall be divided in the following sections: Introduzione/Background, Caso (casistica) clinico/Clinical case, Discussioni/Discussions, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia/Bibliography.

Texts must have a length of 3,000 to 4,000 characters without spaces, not inclusive of title, authors, affiliations and bibliography.

COVER PAGE

A cover page should be sent via e-mail to scientifico@simedet.eu. In this letter the author responsible for the submission of a manuscript declares that all coauthors have read and agreed on the content and version of the submitted manuscript. A signed declaration of the author responsible will also be included in the letter, reporting existing financial interests that may be in conflict with the content of the manuscript.

REFERENCES

Authors will be the sole responsible for the corrected and complete list of citations in the submitted manuscripts. Citations must be in progressive numerical order. Bibliographical references in the manuscript must be numbered by Arabic numerals -in parentheses- in the order in which the corresponding citation appears.

When the number of authors in a citation exceeds four, the first three will be reported, followed by et al; in case the number equals or is less than four, all names must be cited. Page numbering cannot be abbreviated. The name of the journal must be abbreviated according to the Index Medicus guidelines.

DECLARATION OF INTEREST

A conflict of interest arises whenever the professional opinion on the interpretation of a research could be biased, albeit unconsciously, by secondary interests such as financial or personal reasons. A declaration of interest must be publicly disclosed and it will not determine or influence the final decision on the publication of the work. In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (October 2008), authors of manuscripts submitted for publication to the Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM) are required to disclose any competing interests in the cover page (including employment, consultancies, stock ownership, patent registrations, grants etc.) that might affect the interpretation of the content of the author's work. If there are no interests to declare, then please state 'Declaration of interest: none'.

PRESENTATION OF THE ARTICLES

The author responsible for a contribution that has been accepted for publication will receive proofs of the manuscript to check for possible corrections. Substantial changes on the proofs are not permitted. Proofreading is solely the author's duty and will release the Editor from any responsibility.

RULES FOR AUTHORS

RESPONSIBILITY OF THE AUTHORS

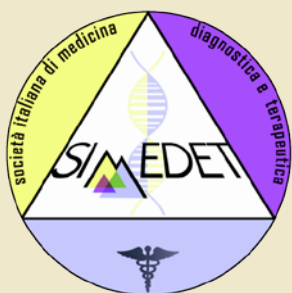
The responsibility of the statements contained in the articles lies with the individual authors.

FOR IMAGES

With regard to reproduction rights, SIMEDET declares itself available to regulate any charges relating to the images of which it was not possible to find the source.

PRIVACY

Names and addresses that appear on this site will be treated exclusively for the purposes indicated in this journal and will not be utilized for any other intention.



Rivista Ufficiale della Società Italiana
di Medicina Diagnostica e Terapeutica
(SIMEDET)

Sede legale: Via dei Baldassini, 14 Roma 00163

Recapito telefonico: 3382843188

Web site: www.simedet.eu / www.ijpdtm.it

E-mail: info@simedet.eu

presidente@simedet.eu

scientifico@simedet.eu

social@simedet.eu

ufficiostampa@simedet.eu