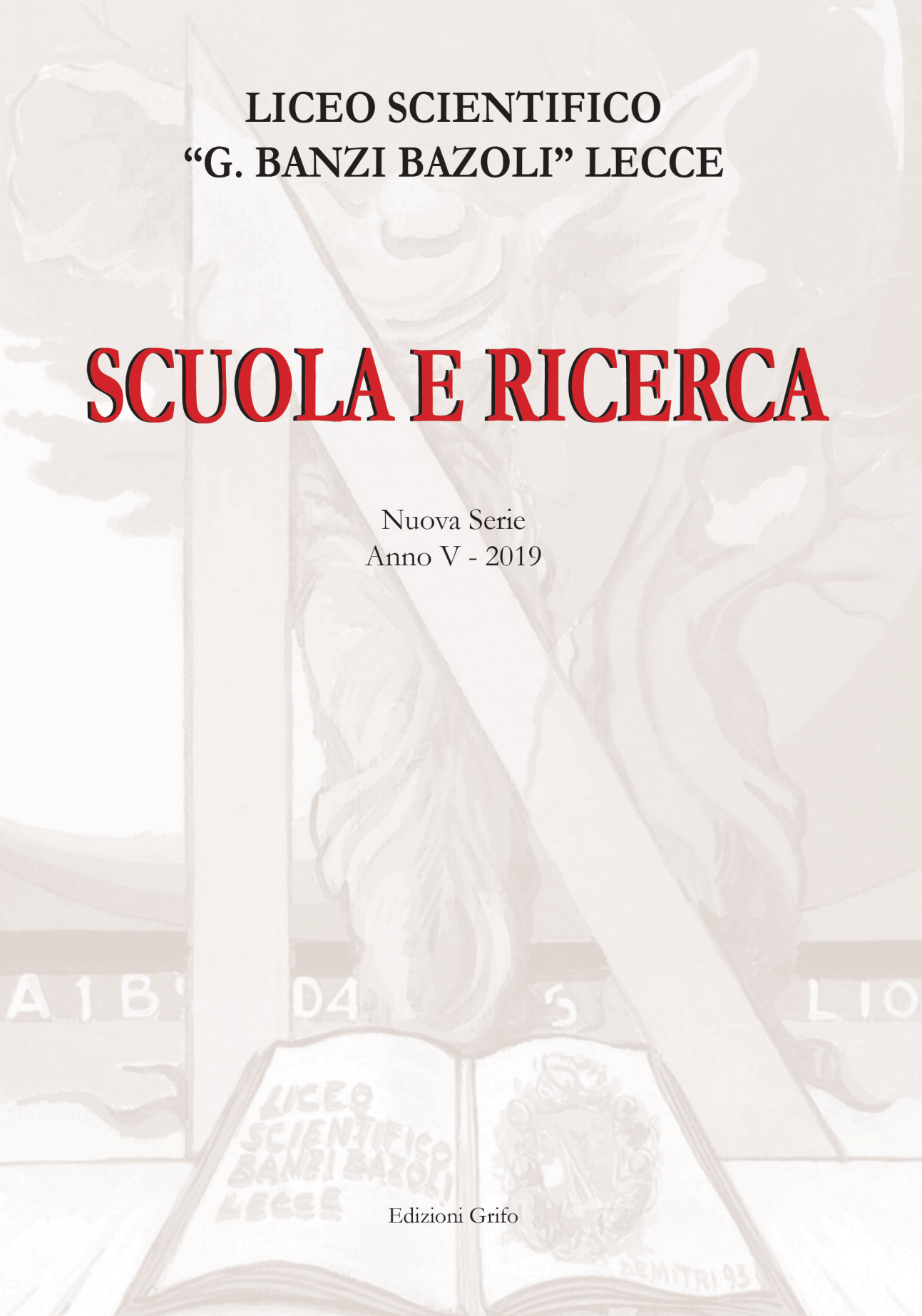
LICEO SCIENTIFICO
"G. BANZI BAZOLI" LECCE

SCUOLA E RICERCA

Nuova Serie
Anno V - 2019



Edizioni Grifo

LICEO SCIENTIFICO "G. BANZI BAZOLI" LECCE

SCUOLA E RICERCA

Nuova Serie
Anno V - 2019

EDIZIONI GRIFO

Scuola e Ricerca 2019.indb 1 12/04/19 12:23

Comitato di redazione:

Ennio De Simone
Maria Francesca Giordano
Massimo Stevanella

Coordinatore editoriale:

Ennio De Simone

Hanno collaborato a questo numero:

Giuliano Chiriacò
Martina Chiriacò
Emanuela de Luca
Marta de Luca
Chiara D'Oria
Paola Licci
Simone Manco
Mauro Manno
Roberto Miglietta
Valeria Saracino
Alessandro Surrente

© Liceo Scientifico "G. Banzi Bazoli"
Piazza Palio - Lecce - Italy
Presidenza: tel. 0832/396534
Segreteria: tel. 0832/393473
Fax: 0832/317863

L'edizione *on line* della Rivista sul sito: www.liceobanzi.gov.it

Edizioni Grifo
Via Sant'Ignazio di Loyola, 37 - Lecce
Tel. 0832/454358
sito: www.edizionigrifo.it

ISBN 9788869941924

Presentazione

La nostra Rivista *Scuola e Ricerca* (Nuova Serie) compie un lustro di attività. Un grande successo, se si pensa che la precedente Rivista del Liceo (anni 1996/2000) era durata solo quattro numeri e poi si era bruscamente interrotta, seguendo il destino della maggior parte delle riviste scolastiche. Quando, nel 2015, uscì il primo numero di *Scuola e Ricerca* (Nuova serie), pochi avrebbero scommesso sulla sua durata, anche a causa delle difficoltà economiche delle scuole, costrette in questi anni a farsi carico direttamente dei costi di funzionamento e di manutenzione.

Eppure l'entusiasmo fa molto, soprattutto quando è sorretto da solide motivazioni culturali. Il merito è soprattutto del Coordinatore editoriale, Prof. Ennio De Simone, che con passione e zelo segue tutte le complesse fasi di sviluppo della Rivista, supportato in questo compito dal Comitato di redazione, composto dai docenti Proff. Maria Francesca Giordano e Massimo Stevanella.

Il successo della Rivista in termini di continuità si accompagna al positivo riscontro di critica ottenuto in questi cinque anni. Le recensioni di eminenti studiosi e l'elevato numero di accessi alle versioni *on line* (si veda sul sito del Liceo www.liceobanzi.gov.it la sezione "Scuola e Ricerca") sono un chiaro segno della validità scientifica dell'iniziativa editoriale.

Abbiamo voluto festeggiare i cinque anni di attività con un numero speciale, dando voce ad ex studenti del Liceo "Banzi", oggi eminenti professionisti e ricercatori in vari campi: Giuliano Chiriacò, Martina Chiriacò, Emanuela de Luca, Marta de Luca, Chiara Doria, Paola Licci, Simone Manco, Mauro Manno, Roberto Miglietta, Valeria Saracino, Alessandro Surrente. Il loro grande contributo allo sviluppo della ricerca del nostro Paese rappresenta per noi motivo di grande orgoglio, perché è negli anni del percorso liceale che questi valenti giovani hanno costruito le basi culturali ed etiche della loro eccellente formazione e del loro impegno non comune.

Si compie pienamente, in tal modo, uno degli obiettivi principali per cui è nata *Scuola e Ricerca*: costruire il sapere attraverso un lavoro collettivo e collaborativo, dentro e fuori la scuola, cercando di mantenere nel tempo un dialogo costruttivo con tutti gli studenti.

Con il numero di quest'anno dedicato ai nostri ex studenti eccellenti, si vuole anche attestare a tutta la comunità scolastica il merito di aver portato il Liceo "Banzi" ai vertici nazionali delle classifiche relative alle scuole che meglio preparano gli studenti ad affrontare gli studi universitari.

Scuola e Ricerca 2019.indb 3 12/04/19 12:23

Nell'indagine 2018 di Eduscopio (Fondazione Giovanni Agnelli), il Liceo "Banzi" è la prima scuola in assoluto delle province di Lecce e Brindisi per i risultati conseguiti dai suoi studenti nelle carriere universitarie. Un risultato che ci motiva e ci spinge ad investire sempre di più nella ricerca, in uno sforzo continuo che mira a coniugare tradizione e innovazione.

Antonella Manca
Dirigente scolastico

Scuola e Ricerca 2019.indb 4 12/04/19 12:23

Introduzione

Nel presentare le linee programmatiche della Nuova Serie di "Scuola e Ricerca", mi espressi indicando che, tra gli obiettivi che la rivista si proponeva di perseguire, vi era quello di «costruire un ideale ponte che [collegasse] l'ambiente scolastico con altre agenzie culturali, in uno scambio di idee, valori e conoscenze». Questo quinto numero della rivista conferma e rafforza tale collegamento ideale attingendo, al di fuori dell'ambiente scolastico, a risorse che mantengono con esso uno stretto legame e rappresentano una testimonianza attendibile dell'esito di alcuni percorsi di formazione culturale iniziati con gli studi liceali.

I saggi che si presentano sono tutti dovuti a valenti professionisti, impegnati in ambiti di lavoro e ricerca diversi, i quali affrontano tematiche di loro specifica competenza, fornendo, ciascuno, il proprio originale contributo.

Così, nel settore della pratica biomedica, vengono forniti precisi ragguagli in merito ai risultati ottenuti tramite l'applicazione di opportuni protocolli, o tramite innovative sperimentazioni, supportati da consolidate prassi operative maturate in anni di attività professionale e di ricerca, o avviati nel periodo di alta formazione specialistica.

I progressi dell'innovazione tecnico-scientifica, sia nell'ambito della chimica e della fisica dei nuovi materiali, sia nel campo delle tecnologie e dei linguaggi informatici, che hanno impresso una svolta epocale nell'assetto della società contemporanea, sono efficacemente rappresentati dai contributi di ricercatori che si sono opportunamente avvalsi, e si avvalgono tutt'oggi, di esperienze lavorative e di formazione condotte sia in Italia, che all'estero.

Il sempre fertile settore delle scienze umane viene questa volta implementato da due stimolanti contributi che indagano su temi di psicologia, proponendo anche in questo caso interessanti spunti di riflessione e suggerendo nuove linee di approccio metodologico ed epistemologico alle problematiche fatte oggetto di studio.

Per la prima volta trova riscontro anche un tema riguardante la complessa disciplina del Diritto, con un dettagliato intervento svolto alla luce di puntuali approfondimenti discussi sulla scorta di un maturo studio personale e sostenuti da adeguati riferimenti bibliografici.

Ma si accennava prima ad un'ideale continuità, pur nella differenza degli specifici ruoli, tra mondo della scuola, della ricerca e delle professioni. Ebbene, a far da testimone a tale processo di raccordo è il breve *curriculum*

Scuola e Ricerca 2019.indb 5 12/04/19 12:23

– pur nella sua necessaria sinteticità per la quale chiediamo una benevola assoluzione da parte degli interessati – che identifica ciascun Autore a partire da un elemento: la data, cioè, del Diploma di Maturità di ognuno di loro, conseguito presso il Liceo Scientifico "G. Banzi Bazoli".

Tutti già studenti eccellenti di tale istituto che, sebbene in numero ridottissimo, vogliono rappresentare le migliaia di giovani che al suo interno si sono formati fin dall'anno della sua istituzione. Oggi validi ed affermati professionisti e promettenti ricercatori, ieri studenti che hanno seguito, pressoché tutti, i corsi di sperimentazione al tempo consentiti nell'ambito dell'autonomia scolastica.

Un percorso di studi impegnativo, che prevedeva un orario delle lezioni che arrivava ad occupare anche 35 ore settimanali, con la possibilità di ampliare la formazione scolastica curricolare, impartendo insegnamenti aggiuntivi, oltre quelli dell'ordinamento tradizionale.

In definitiva, un percorso scolastico che si discostava ampiamente dalle successive tendenze volte ad offrire agli studenti altre strategie formative, peraltro non sempre condivisibili, soprattutto quando prevedono di abbreviare la durata del corso di studi liceali, magari abbinandovi alcune, quanto meno, discutibili forme di didattica cosiddetta "alternativa", ed esaltando oltre misura l'utilizzo di nuovi mezzi di veicolazione del sapere a discapito del ben collaudato "libro di testo".

Agli Autori un sentito ringraziamento per la disponibilità dimostrata nell'aver voluto rinsaldare il loro legame con l'istituzione scolastica nella quale maturò la loro formazione liceale. Con l'auspicio che la loro lusinghiera esperienza, e quella dei loro tantissimi ex compagni di studio, possa essere ripetuta dagli attuali giovani studenti con altrettanto successo.

Ennio De Simone

Scuola e Ricerca 2019.indb 6 12/04/19 12:23

La sedazione in endoscopia digestiva

Mauro Manno[*]

Introduzione

La sedazione in endoscopia digestiva è una pratica ormai ben consolidata nella maggior parte dei centri di endoscopia, in quanto permette di eseguire procedure, anche complesse, in sicurezza, nel rispetto dei criteri di qualità, garantendo un adeguato confort del paziente.

I principali farmaci utilizzati per la sedazione in endoscopia digestiva sono: benzodiazepine (BDZ), oppiacei e propofol. Come dimostrato in numerosi studi, e riportato nelle più recenti linee guida della Società Europea di Endoscopia Digestiva (ESGE) e della Società Americana (ASGE)[1,2], il propofol ha mostrato un'incidenza di effetti collaterali sovrapponibile alla sedazione "tradizionale" con BDZ ed oppiacei, a fronte di una maggiore sod-

[*] Maturità Scientifica Liceo "G. Banzi Bazoli" Lecce, 1994. Laurea in Medicina e Chirurgia conseguita presso l'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia. Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva. Formazione Professionale in Italia, Inghilterra, Germania, Francia, Giappone. Esperienze professionali: presso i Distretti Sanitari dell'Azienda USL di Modena; Dirigente Medico (incarico di supplenza) presso l'U. O. di Medicina d'Urgenza ed Accettazione del Nuovo Ospedale Civile S. Agostino-Estense di Baggiovara di Modena; titolare di incarico professionale qualificato con particolare funzione professionale in "Enteroscopia diagnostica e terapeutica"; Coordinatore Gruppo Emergenze "Enteroscopia diagnostica e terapeutica"; Componente del team Scuola di Formazione, di gruppi di lavoro, di commissioni e Consigliere Regionale, sezione Emilia-Romagna, della SIED (Società Italiana di Endoscopia Digestiva). Posizione attuale: Direttore UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Azienda USL di Modena; Membro del Consiglio Direttivo dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della Provincia di Modena; Membro del gruppo scientifico Bowell.it.; membro di comitati editoriali di riviste di settore. Referee di riviste internazionali di Endoscopia e Gastroenterologia. Pubblicazioni: 46 articoli scientifici su riviste di settore; monografie: *Single-balloon enteroscopy*, in "Ileoscopy: Technique, Diagnosis, and Clinical Applications", Trecca Antonello (Ed.), Springer, 2012; *Spiral enteroscopy*, in "Ileoscopy: Technique, Diagnosis, and Clinical Applications", Trecca Antonello (Ed.), Springer, 2012; *Intraoperative Endoscopy in the Evaluation of Digestive Anastomoses*, in "Endoscopic Follow-up of Digestive Anastomosis", Galloro Giuseppe (Ed), Springer-Verlag Italia, 2014; *Zenker Diverticulum endoscopic and surgical treatments: new approaches*, Springer-Verlag Italia (in stampa).

Scuola e Ricerca 2019.indb 7 12/04/19 12:23

disfazione del paziente, ridotti tempi di sedazione e più rapido recupero post-sedazione, consentendo un rapido turnover di pazienti e una migliore qualità dell'esame endoscopico. Inoltre, la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di propofol da parte di non-anestesisti (*non-anesthesiologist-administered propofol sedation* o NAAPS) sono stati documentati, consentendo così un notevole abbattimento dei costi legati alla presenza dell'anestesista. Nonostante ciò, la sua applicazione rappresenta ancora oggi un argomento molto dibattuto in tutto il mondo ed in continua evoluzione.

Principi di sedo/analgesia

Per sedazione viene generalmente intesa una "depressione farmaco-indotta del livello di coscienza". La Società Americana di Anestesiologia (ASA) distingue differenti livelli di sedazione: sedazione minima (o ansiolisi), sedazione moderata (o cosciente), sedazione profonda (o narcosi) e anestesia generale[3] (tabella 1).

Tabella 1: Gradi di sedazione

	Sedazione Minima (Ansiolisi)	**Sedazione Moderata (Cosciente)**	**Sedazione Profonda (Narcosi)**	**Anestesia Generale**
Risposta	Normale allo stimolo verbale	Parziale allo stimolo verbale, normale a quello tattile	Parziale allo stimolo tattile ripetuto o nocicettivo	Non evocabile
Vie Aeree	Non affette	Non richiede Interventi	Interventi possibili	Interventi spesso necessari
Ventilazione Spontanea	Non affetta	Adeguata	Può essere inadeguata	Spesso inadeguata
Emodinamica	Non affetta	In genere mantenuta	In genere mantenuta	Può essere inadeguata

La sedazione non è una situazione statica, bensì un "continuum" fra i vari livelli, con possibilità di transizione, nella fase di induzione, mantenimento e risveglio, da livelli più superficiali a livelli più profondi, ad esempio dopo somministrazione di dosi incrementali o dopo associazione di più farmaci.

Durante le procedure endoscopiche eseguite in sedazione moderata (o cosciente), la funzionalità respiratoria e cardiovascolare sono conservate ed il paziente è in grado di rispondere a stimoli verbali o tattili. In caso di sedazione profonda, il paziente non risponde né a stimoli verbali ripetuti né a stimoli tattili ma rimane in respiro spontaneo; talvolta, possono essere necessarie

Scuola e Ricerca 2019.indb 8 12/04/19 12:23

manovre di supporto alla respirazione, come il sollevamento della mandibola o l'uso di dispositivi come la cannula di Hegel.

La maggior parte delle procedure endoscopiche possono essere effettuate in sedazione moderata (con l'uso di BDZ e/o oppiacei) o in sedazione profonda (con l'uso di propofol). In alcuni casi, per la complessità della procedura o per le comorbidità del paziente, può essere richiesta un'anestesia generale con intubazione oro-tracheale.

Aspetti Farmacocinetici e Farmacodinamici dei principali farmaci Sedativo-Analgesici

In base al livello di sedazione che si intende ottenere durante l'esame endoscopico, ci si avvale dell'utilizzo di differenti agenti farmacologici.

La scelta del livello di sedazione è di competenza del medico che esegue l'esame. Tale decisione dipende dalle caratteristiche del paziente (es. età, comorbidità), dal tipo di procedura, dall'esperienza dell'operatore e dalla volontà ed aspettative del paziente.

La sedazione in endoscopia digestiva

1. Obiettivi della sedazione in endoscopia digestiva

La sedazione in endoscopia digestiva è una pratica ormai ben consolidata nella maggior parte dei centri di endoscopia, anche se varie sono le differenze in termini di livelli di sedazione praticati e modelli organizzativi applicati. Negli Stati Uniti d'America, il 98,2% delle gastroscopie e il 98,8% delle colonscopie vengono effettuate in sedazione[4].

Gli obiettivi della sedazione in endoscopia digestiva possono essere così riassunti:

- garantire una più facile ed accurata esecuzione della procedura endoscopica;
- abolire o ridurre al minimo il disconfort/dolore del paziente;
- ridurre i livelli di ansia pre-esame e aumentare la *compliance* del paziente nel sottoporsi a successivi esami endoscopici;
- garantire la sicurezza del paziente in relazione alla sedazione stessa.

Numerosi studi hanno dimostrato che la sedazione incrementa la capacità di completare l'esame endoscopico, in particolare consentendo il raggiungimento del cieco più frequentemente in corso di colonscopia[5,6,7]. Inoltre, la

Scuola e Ricerca 2019.indb 9 12/04/19 12:23

sedazione è in grado, non solo di ridurre il livello di ansia percepito dal paziente, ma anche di determinare un effetto positivo sulla volontà del paziente di ripetere l'esame[8].

Tuttavia, nel mondo esiste un ampio spettro di strategie di sedazione, con ampia variabilità legata alle differenze nei sistemi di assistenza sanitaria, nei regolamenti nazionali e nella disponibilità di farmaci. Inoltre, all'elevata variabilità individuale nella percezione del dolore e del disconfort, si aggiunge la variabilità nell'atteggiamento degli operatori nei confronti della sedazione e dell'analgesia.

2. La sicurezza della sedazione in endoscopia digestiva

Nonostante la sedazione in corso di endoscopia digestiva possa ritenersi una pratica generalmente sicura, un gran numero di eventi avversi sono stati segnalati; tra questi, i più frequentemente riportati sono: ipotensione, desaturazione, bradicardia, ipertensione, aritmie cardiache, aspirazione bronchiale, depressione respiratoria, vomito, arresto cardiaco, arresto respiratorio, angina, ipoglicemia e/o reazioni allergiche[9]. Le complicanze sono fortemente correlate a fattori farmacocinetici (dosaggio e modalità di somministrazione), ma possono essere anche correlate a fattori biologici, come l'età del paziente e le patologie concomitanti. La tabella sotto riportata riassume i principali eventi avversi legati alla somministrazione dei farmaci della sedazione in endoscopia digestiva[10].

3. Il propofol nella sedazione in endoscopia digestiva

Fin dalla sua introduzione nel 1989, l'utilizzo del propofol in endoscopia digestiva è in continua diffusione[11]. Negli Stati Uniti d'America circa il 25% delle procedure endoscopiche vengono effettuate utilizzando il propofol[15].

I principali vantaggi del propofol rispetto agli agenti sedativi tradizionali consistono nel suo potente effetto ipnotico e nel suo profilo farmacocinetico particolarmente favorevole, caratterizzato da rapida insorgenza d'azione, breve emivita e rapido recupero. In particolare, quest'ultima proprietà lo rende il farmaco ideale per l'endoscopia ambulatoriale, in quanto riduce i tempi di ricovero e aumenta il turnover dei pazienti. Allo stesso tempo però, il propofol è potenzialmente in grado di indurre rapidamente un livello di sedazione più profondo, fino all'anestesia generale, con necessità quindi di assistenza da parte di personale specializzato.

Il propofol è un agente sedativo-ipnotico puro e non presenta pertanto proprietà analgesiche; per tale motivo, se utilizzato in monoterapia, deve essere titolato a livelli che consentano di raggiungere una sedazione pro-

Scuola e Ricerca 2019.indb 10 12/04/19 12:23

fonda, e quindi permettere al paziente di tollerare l'esame endoscopico[12]. Infatti, i tentativi di sedazione moderata con il solo propofol portano spesso a disconfort in corso di EGDS (conati di vomito) e dolore in corso di colonscopia, rendendo così difficile il completamento della procedura[13]. D'altra parte, la somministrazione di alte dosi per indurre una sedazione profonda comporta una maggiore frequenza di effetti collaterali dose-dipendenti come l'ipotensione, l'ipoventilazione o la bradicardia. Questo problema può essere risolto tramite la somministrazione combinata di BDZ ed oppiacei, prima della somministrazione di propofol, la cosidetta *Balanced Propofol Sedation* (BPS). L'effetto sinergico amnestico, analgesico e ansiolitico di questi farmaci permette di completare la procedura endoscopica ottenendo un livello di sedazione adeguato[23,14]. I dati sull'uso della BPS hanno dimostrato che migliora la qualità della sedazione, aumenta la soddisfazione del paziente, consente di raggiungere elevate percentuali di completamento delle procedure[15], riduce il dosaggio di propofol utilizzato rispetto alla monoterapia con propofol, riduce il tempo di risveglio[16,17,18,19,20,21,22,23].

L'uso combinato di propofol, oppioidi e BDZ in corso di procedure endoscopiche complesse e prolungate, può portare ad una over-sedazione, con conseguente maggior rischio di complicanze cardiopolmonari[29,31,34]. Tuttavia, un recente studio multicentrico tedesco, su quasi 25.000 pazienti, ha dimostrato come la comparsa di effetti collaterali (comunque senza persistente compromissione), si è registrata più frequentemente nei pazienti sedati con propofol in mono-somministrazione (probabilmente a causa degli alti dosaggi utilizzati), rispetto ai pazienti sedati con propofol e midazolam[24].

Se utilizzato in monoterapia, il propofol viene solitamente somministrato come singolo bolo di 10-50 mg e successivamente con boli aggiuntivi di 10-20 mg ogni 20-30 secondi fino al raggiungimento dell'effetto desiderato. I protocolli pubblicati relativi all'uso combinato del propofol con altri agenti includono una dose pre-induttiva con un oppioide (Fentanyl: 25-75 μg o Meperidina: 25-50 mg), una BDZ (Midazolam: 0.5-2.5 mg) o entrambi. La somministrazione di una dose induttiva di propofol (10-40 mg o 0,5 mg/kg) viene seguita da boli aggiuntivi di 5-20 mg fino al raggiungimento del livello di sedazione desiderato[25]. Il mantenimento del livello di sedazione si ottiene con la somministrazione di boli ripetuti di propofol di 5-20 mg.

4. Sicurezza del propofol in endoscopia digestiva

Uno studio[26] condotto su quasi 18.000 procedure endoscopiche effettuate in 8 anni, ha dimostrato che la sedazione profonda con il propofol è sicura. Eventi avversi sono stati registrati in una piccola percentuale di pazienti

Scuola e Ricerca 2019.indb 11 12/04/19 12:23

(4,5%); tra questi, i sei tipi di complicanze maggiori, cioè ipotensione, desaturazione, bradicardia, ipertensione, aritmia e aspirazione, si registrano solo nello 0,1% dei pazienti.

Due grandi studi prospettici hanno dimostrato che il propofol risulta più efficace e più sicuro rispetto alla sedazione standard con oppiodi e midazolam, consentendo di raggiungere e mantenere un adeguato livello di sedazione durante le procedure endoscopiche[27,28]. Tuttavia, la somministrazione di propofol comporta una riduzione significativa dei valori di pressione arteriosa rispetto ai valori pre-procedurali, anche se l'insorgenza di ipotensione grave (pressione arteriosa sistolica < 60 mmHg) si osserva solo nello 0,5% dei pazienti. Uno studio riporta una diminuzione della saturazione di ossigeno dal 96,5% al 94,4%, anche se una desaturazione critica (satO2 < 90%) si documenta solo nel 2,4% dei pazienti[38].

Un altro studio non ha mostrato differenze significative nell'incidenza di complicanze confrontando la sedazione profonda con propofol e la sedazione moderata con meperidina e midazolam[29]. In questo studio, il tasso di complicanze con il propofol è del 0,6%, rispetto all'1% del dato di letteratura del gruppo storico di controllo.

Ad oggi, sono state pubblicate diverse meta-analisi sulla sicurezza e l'efficacia del propofol nella sedazione in endoscopia digestiva[30,31]. La prima meta-analisi, pubblicata nel 2005, include 12 studi originali con 1161 pazienti (634 riceventi propofol e 527 riceventi mediazolam, meperidina e/o fentanyl). Da questa emerge che la sedazione con propofol non comporta un aumentato rischio di complicanze cardiorespiratorie e, nello specifico, quando effettuata in corso di colonscopia si associa a tassi di complicanze più basse rispetto alla sedazione standard[32].

Un'altra metanalisi pubblicata nel 2008, che include 20 studi sull'uso del propofol in pazienti sottoposti a colonscopia[33], ha evidenziato tempi di dimissione più brevi, maggiore soddisfazione del paziente, senza significative differenze in termini di durata della procedura, tasso di raggiungimento del cieco e numero di complicanze rispetto alla sedazione standard.

La sedazione con propofol presenta un vantaggio significativo quando utilizzata per procedure endoscopiche prolungate e/o terapeutiche, comprese ERCP ed EUS. Una recente metanalisi del 2016[34] ha confermato la sovrapponibilità del profilo di sicurezza del propofol rispetto ai farmaci "tradizionali".

Tutti questi dati confermano che il propofol dovrebbe essere utilizzato come farmaco di prima scelta nella sedazione in endoscopia digestiva. Tuttavia, la sua ristretta finestra terapeutica e l'assenza di un antidoto aumentano il rischio di complicanze, se somministrato in maniera inappropriata. Questo

Scuola e Ricerca 2019.indb 12 12/04/19 12:23

ha comportato una limitazione del suo utilizzo da parte di personale non-anestesista, tutt'ora oggetto di discussione in tutto il mondo. Infatti, la titolazione del propofol per ottenere una sedazione moderata senza indurre un'anestesia generale richiede notevole esperienza clinica e capacità di gestire prontamente ed efficacemente la comparsa di eventuali complicanze cardio-respiratorie.

5. Somministrazione di propofol da parte di personale non anestesista

La somministrazione di propofol da parte di non anestesisti (*Non-Anaesthesiologist Administration of Propofol*, NAAP) rappresenta una pratica poco comune in Italia[35], ma maggiormente adottata in altri paesi occidentali come gli Stati Uniti d'America, la Germania e la Spagna.

Obiettivi dello studio

Gli obiettivi di questo studio, osservazionale, prospettico e monocentrico, sono la valutazione della sicurezza e dell'efficacia della sedazione somministrata da personale non anestesista (NAS) in corso di procedure endoscopiche effettuate presso l'UOSD di Endoscopia Digestiva Area Nord dell'Azienda USL di Modena (Ospedale Ramazzini di Carpi e Ospedale Santa Maria Bianca di Mirandola). La NAS include sia la somministrazione di farmaci "tradizionali", midazolam e fentanyl, che la somministrazione di propofol.

Materiali e metodi

In questo studio osservazionale, monocentrico, sono stati raccolti, in maniera prospettica e consecutiva, i dati delle procedure endoscopiche eseguite presso l'UOSD di Endoscopia Digestiva dell'Area Nord-Azienda USL di Modena (Ospedali Ramazzini di Carpi e Santa Maria Bianca di Mirandola) dal 1 gennaio 2017 al 31 maggio 2018 (17 mesi).

Risultati

Dal 1 gennaio 2017 al 31 maggio 2018, presso l'Endoscopia dell'Ospedale Ramazzini di Carpi e dell'Ospedale Santa Maria di Mirandola, sono state effettuate 10.624 procedure endoscopiche; di queste, **9380** presentavano i criteri di inclusione allo studio.

Scuola e Ricerca 2019.indb 13 12/04/19 12:23

Le procedure escluse dallo studio comprendevano:

- 768 procedure eseguite con assistenza anestesiologica;
- 380 procedure eseguite senza sedazione;
- 96 procedure che, poiché il paziente risultava non eleggibile alla NAS, venivano eseguite con assistenza anestesiologica dopo chiamata dell'anestesista in corso di esame (30 procedure) o venivano riprogrammate in altra data con assistenza anestesiologica (66 procedure).

Le procedure endoscopiche incluse nello studio sono state quindi divise in due gruppi:

- **Gruppo 1**: procedure eseguite utilizzando i farmaci della sedazione tradizionale (midazolam e/o fentanyl).
- **Gruppo 2**: procedure eseguite utilizzando il propofol, in associazione o meno ai farmaci della sedazione tradizionale

Tabella 2: Dati anagrafici dei pazienti e dati relativi alle procedure endoscopiche (I)

			Totale procedure (n=9380)	Gruppo 1 (n=1999)	Gruppo 2 (n=7381)	p
Sesso	Maschi		4311 (46,0%)	982 (49,1%)	3329 (45,1%)	
	Femmine		5069 (54,0%)	1017 (50,9%)	4052 (54,9%)	
Età (media anni, DS)			61,2 ± 14,7	64,1 ± 14,9	60,4 ± 14,6	< 0,0001
Peso (media kg, DS)			72,9 ± 15,6	74,9 ± 15,9	72,4 ± 15,4	< 0,0001
BMI (media, DS)			25,8 ± 4,3	26,5 ± 4,8	25,7 ± 4,3	< 0,0001
Classe ASA		ASA I	5024 (53,6%)	1140 (57,0%)	3884 (52,6%)	
		ASA II	4023 (42,9%)	742 (37,1%)	3281 (44,5%)	
		ASA III	333 (3,5%)	117 (5,9%)	216 (2,9%)	
Classe Mallampati		Classe I	4511 (48,1%)	654 (32,7%)	3838 (52%)	
		Classe II	4268 (45,5%)	1043 (52,2%)	3225 (43,7%)	
		Classe III	601 (6,4%)	302 (15,1%)	318 (4,3%)	

Scuola e Ricerca 2019.indb 14 12/04/19 12:23

Tabella 3: Dati anagrafici dei pazienti e dati relativi alle procedure endoscopiche (II)

		Totale procedure (n=9380)	**Gruppo 1 (n=1999)**	**Gruppo 2 (n=7381)**
Tipo di procedura	EGDS	3157 (33,7%)	741 (37,1%)	2416 (32,7%)
	Colonscopia	5845 (62,3%)	1228 (61,4%)	4617 (62,5%)
	EGDS + colon	240 (2,6%)	29 (1,4%)	211 (2,9%)
	EUS	133 (1,4%)	1 (0,05%)	132 (1,8%)
	Enteroscopia push	5 (0,05%)	0 (0,0%)	5 (0,07%)
Regime	Ricovero	1204 (12,8%)	281 (14,1%)	923 (12,5%)
	Ambulatoriale	8176 (87,2%)	1718 (85,9%)	6458 (87,5%)
Tipo procedura	Diagnostica	8780 (93,6%)	1956 (97,8%)	6824 (92,5%)
	Operativa	600 (6,4%)	43 (2,2%)	557 (7,5%)

Grafico 1: Distribuzione della classe ASA nella popolazione oggetto dello studio

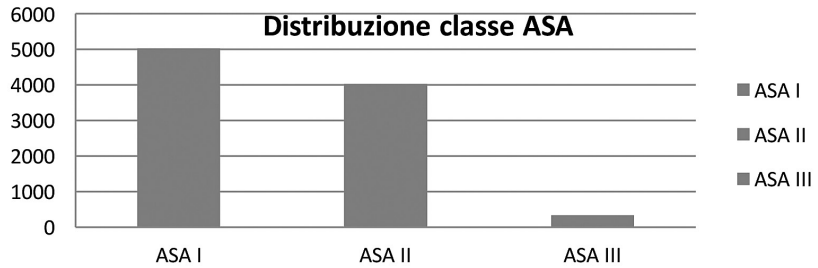
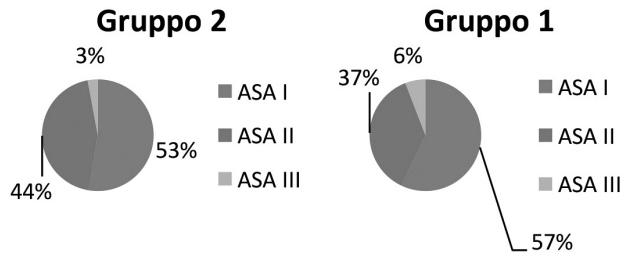
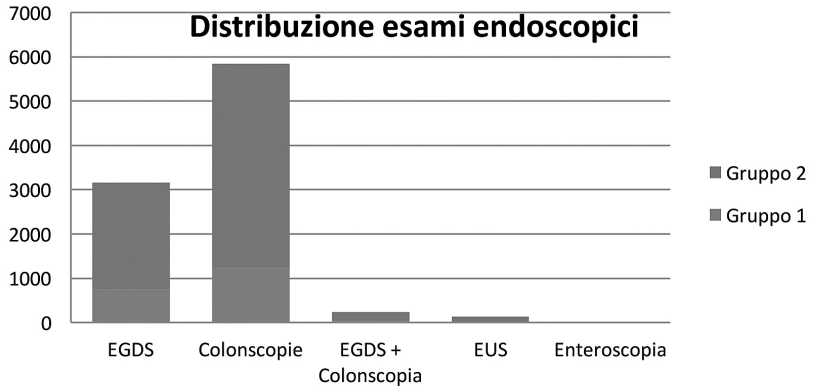


Grafico 2: Distribuzione della classe ASA nei due gruppi di sedazione



Scuola e Ricerca 2019.indb 15 12/04/19 12:23

Grafico 3: Esami endoscopici nei due gruppi di sedazione

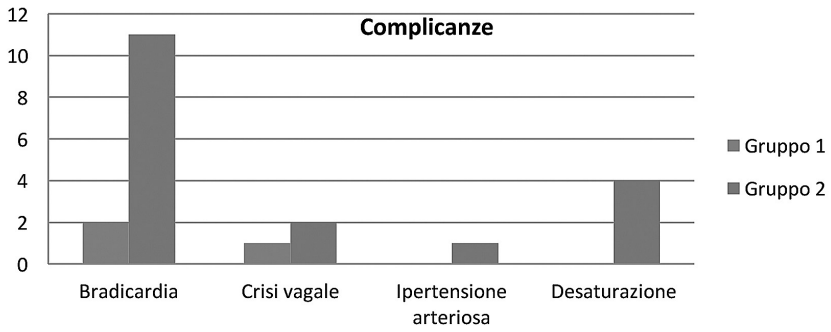


1. Complicanze correlate alla sedazione

Globalmente, nello studio sono state registrate 21 complicanze (0,22%): 3/1999 (0,15%) complicanze nel gruppo 1, e 18/7381 (0,24%) nel gruppo 2, con una differenza non statisticamente significativa (p>0,05).

In nessun caso si sono registrate complicanze maggiori (necessità di intubazione oro-tracheale, ricovero del paziente, trasferimento nel reparto di terapia intensiva, danni permanenti o morte). Solo in 2 casi (gruppo 2) è stato registrato un episodio di desaturazione che ha determinato la sospensione dell'esame.

Grafico 4: complicanze correlate alla sedazione



2. Efficacia della NAS: raggiungimento del cieco

Escludendo le colonscopie in cui il cieco non è stato raggiunto per motivi legati all'indicazione stessa all'esame (es. procedura mirata alla resezione di

Scuola e Ricerca 2019.indb 16 12/04/19 12:23

lesioni coliche note o al controllo di precedenti trattamenti endoscopici) (92 procedure, 14 nel gruppo 1 e 78 nel gruppo 2), il raggiungimento del cieco è stato ottenuto in 5769/5993 (96,3%) colonscopie, con una differenza statisticamente significativa nei due gruppi, maggiore nel gruppo con propofol (97,2% gruppo 2 vs 92,5% gruppo 1; $p<0,05$).

Discussione

La sedazione in endoscopia digestiva è una pratica ormai ben consolidata nella maggior parte dei centri di endoscopia, in quanto permette di eseguire procedure, anche complesse, in sicurezza, nel rispetto dei criteri di qualità e garantendo un adeguato confort del paziente.

L'evidenza scientifica ha dimostrato che il propofol si associa a un'incidenza di effetti collaterali sovrapponibile alla sedazione "tradizionale" con BDZ e oppiacei, a fronte di una maggiore soddisfazione del paziente, di ridotti tempi di sedazione e di un più rapido recupero post-sedazione; è stata inoltre documentata la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di propofol da parte di non-anestesisti (*non-anesthesiologist-administered propofol sedation* o NAAPS). Nonostante ciò, la possibilità di somministrare propofol in corso di sedazione in endoscopia digestiva da parte degli stessi medici endoscopisti rappresenta ancora oggi un argomento molto dibattuto in tutto il mondo, in continua evoluzione, con diverse pubblicazioni di linee-guida internazionali, le quali hanno sottolineato l'importanza di un'attenta selezione del paziente e di un'adeguata formazione del personale deputato alla sedazione. Proprio il dibattito medico-legale sull'uso del propofol ha portato ad una maggiore sensibilizzazione da parte di medici gastroenterologi ed endoscopisti sul tema della sedazione, tanto che oggi non si parla più di NAAPS, ma più in generale di *non-anesthesiology sedation* (NAS), oggetto della tesi.

Dal nostro studio emerge che la popolazione in esame è estremamente eterogenea, in termini di sesso, età, peso, BMI, classe ASA e classe di Mallampati, rispecchiando quindi quella che è la popolazione afferente ad un centro di endoscopia digestiva nella "real life". La popolazione oggetto dello studio è stata suddivisa in due gruppi: pazienti sottoposti a sedazione tradizionale (gruppo 1), e pazienti sottoposti a sedazione con propofol (gruppo 2). La popolazione del gruppo 2 ha un'età media significativamente più bassa, e un peso corporeo e un BMI medi significativamente inferiori, a dimostrazione del fatto che, in caso di utilizzo di propofol, è stata posta particolare attenzione alle categorie di pazienti con rischio anestesiologico aumentato,

Scuola e Ricerca 2019.indb 17 12/04/19 12:23

confermando quindi l'attenta valutazione preliminare del paziente per verificare le indicazioni alla NAS e, nello specifico, all'utilizzo del propofol.

La maggior parte delle procedure è stata eseguita utilizzando il propofol, in associazione o meno alle BDZ e/o agli oppiacei, mentre, in misura minore, somministrando esclusivamente i farmaci della sedazione tradizionale.

Dall'analisi dei dati emerge che il midazolam è stato utilizzato in misura significativamente minore e ad un dosaggio medio significativamente più basso se somministrato in associazione al propofol, sia in corso di EGDS che di colonscopia. L'uso del propofol ha permesso quindi di ridurre l'uso e il dosaggio della BDZ; questo ha particolare importanza in tutti quei casi in cui la BDZ è controindicata o richiede una riduzione del dosaggio, per esempio in pazienti a rischio aumentato di effetti collaterali (età avanzata, insufficienza renale, insufficienza epatica), o per esigenze organizzative (necessità di tempi di dimissione inferiori per un più rapido turnover dei pazienti). Analogamente, il dosaggio medio di fentanyl è stato significativamente minore quando somministrato in associazione al propofol in corso di colonscopia, mentre è stato maggiore in corso di EGDS, probabilmente in relazione alla tipologia di procedure in cui è stato utilizzato, prevalentemente operative con stimolazione algica elevata.

Lo studio ha confermato la sicurezza della NAS in endoscopia digestiva, e ha permesso di aggiungere nuovi favorevoli dati sulla sicurezza della somministrazione di propofol da parte di medici endoscopisti. Globalmente, il tasso di complicanze (0,22%) è stato in linea con i dati presenti in letteratura: sebbene nei pazienti sottoposti a sedazione con propofol il tasso di complicanze è stato di poco superiore rispetto ai pazienti sottoposti a sedazione tradizionale (0,24% vs 0,15%), tale differenza non è statisticamente significativa. Le complicanze riportate nel nostro studio comprendevano prevalentemente bradicardie, trattate efficacemente con somministrazione di atropina, reazioni vagali (probabilmente da correlare non solo ai farmaci ma piè verosimilmente alla stimolazione algogena della procedura, quasi tutte registrate in corso di colonscopia), e, in misura minore, depressioni respiratorie, risolte dopo ventilazione con Ambu da parte dell'infermiere di sala. In nessun caso si sono registrate complicanze maggiori (necessità di intubazione oro-tracheale, ricovero del paziente, trasferimento nel reparto di terapia intensiva, danni permanenti o morte). Solo in 2 casi, entrambi appartenenti al gruppo di sedazione con propofol, l'episodio di desaturazione ha determinato la sospensione dell'esame.

I nostri dati pertanto confermano che la NAS, quando praticata nel rispetto delle linee guida internazionali ed effettuata da personale adeguatamente

Scuola e Ricerca 2019.indb 18 12/04/19 12:23

addestrato e formato (nella selezione preliminare del paziente, nella scelta del più appropriato protocollo di sedazione e nella gestione di eventuali complicanze), rappresenta una pratica sicura per il paziente.

Inoltre, dall'analisi dei dati è emerso che la NAS consente di aumentare i livelli di performance in endoscopia digestiva, in particolar modo in corso di colonscopia: escludendo le colonscopie in cui il cieco non è stato raggiunto per motivi legati all'indicazione stessa all'esame (es. procedura mirata alla resezione di lesioni rettali o coliche note, o al controllo di precedenti trattamenti endoscopici), il tasso di raggiungimento del cieco è stato significativamente maggiore nelle procedure nelle quali è stato somministrato il propofol (97,2% vs 92,5%; $p<0,05$). Ancora, se consideriamo esclusivamente le procedure in cui il cieco non è stato raggiunto per intolleranza all'esame, il tasso di raggiungimento del cieco è stato significativamente maggiore nei pazienti sottoposti a sedazione con propofol (100%) rispetto ai pazienti sottoposti a sedazione tradizionale (99,2%).

Pertanto, rispetto alla sedazione tradizionale, il propofol, a fronte di una sicurezza sovrapponibile, consente di incrementare l'efficacia dell'esame endoscopico, garantendo percentuali maggiori di raggiungimento del cieco, ed evitando la riprogrammazione della procedura in assistenza anestesiologica, con conseguente aumento dei costi diretti e indiretti (perdita di giorni di lavoro, costi legati alle sedute endoscopiche con assistenza anestesiologica, allungamento delle liste di attesa).

In conclusione, questo studio osservazionale, prospettico, monocentrico, conferma che la NAS rappresenta una pratica sicura ed efficace, anche in pazienti anziani. Requisiti fondamentali sono: il rispetto dei requisiti strutturali e delle raccomandazioni internazionali in tema di valutazione preliminare del paziente, protocollo posologico e monitoraggio intra e post-procedurale, e l'ottenimento delle credenziali formative da parte del personale medico ed infermieristico. Inoltre, questo studio aggiunge nuove evidenze sulla sicurezza della somministrazione del propofol da parte di personale non anestesista, anche in pazienti anziani, permettendo di migliorare la qualità degli esami endoscopici; questo dato è maggiormente evidente nelle colonscopie, nelle quali il suo utilizzo ha evitato l'interruzione dell'esame per intolleranza, diversamente a quanto avvenuto in pazienti sottoposti a sedazione tradizionale con midazolam e fentanyl.

Sono tuttavia necessari ulteriori studi per valutare eventuali vantaggi dell'utilizzo del propofol sui tempi dell'esame endoscopico, di osservazione post-procedura e dimissione del paziente e il conseguente impatto economico-organizzativo.

Scuola e Ricerca 2019.indb 19 12/04/19 12:23

Bibliografia

1 Early D.S., Lightdale J.R., Vargo J.J. 2nd, *et al*., ASGE Standards of Practice Committee. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. Gastrointest Endosc. 2018 Feb; 87(2): 327-337.

2 Dumonceau J.M., Riphaus A., Schreiber F., *et al*., Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline-Updated June 2015. Endoscopy. 2015 Dec; 47(12): 1175-89.

3 Gross J.B., Bachenberg K.L., Benumof J.L., *et al*., Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Anesthesiology 2006; 104: 1081-1093.

4 Cohen L.B., Wecsler J.S., Gaetano J.N., *et al*., Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. Am J Gastroenterol 2006; 101: 967-974.

5 Bannert C., Reinhart K., Dinkler D., *et al*., Sedation in screening colonoscopy impact on quality indicators and complications. Am J Gastroenterol 2012 Dec; 107(12): 1837-48.

6 Radaelli F., Meucci G., Sgroi G., *et al*., The Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO) Technical Performance of Colonoscopy: The Key Role of Sedation/Analgesia and Other Quality Indicators. Am J Gastr 2008; 103: 1122-30.

7 Chelazzi C., Consales G., Boninsegni P., *et al*., Propofol sedation in a colorectal cancer screening outpatient cohort . Minerva Anestesiol 2009; 75: 677-83.

8 Baudet J.S., Aguirre-Jayme A., The sedation increases the acceptance of repeat colonoscopies. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012; 24: 775-80.

9 Vargo J.J., 2nd. Sedation-related complications in gastrointestinal endoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2015 Jan; 25(1): 147-58.

10 Triantafillidis J.K., Merikas E., Nikolakis D., *et al*., Sedation in gastrointestinal endoscopy: Current issues. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2013; 19(4): 463-481.

11 White P.F., Negus J.B., Sedative infusions during local and regional anesthesia: a comparison of midazolam and propofol. J Clin Anesth 1991; 3: 32-39.

12 VanNatta M.E., Rex D.K., Propofol alone titrated to deep sedation versus propofol in combination with opioids and/or benzodiazepines and titrated to moderate sedation for colonoscopy. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2209-2217.

13 Rex D.K., Overley C.A., Walker J., Registered nurse-administered propofol sedation for upper endoscopy and colonoscopy: Why? When? How? Rev Gastroenterol Disord 2003; 3: 70-80.

Scuola e Ricerca 2019.indb 20 12/04/19 12:23

14 Cohen L.B., Dubovsky A.N., Aisenberg J., Miller K.M., Propofol for endoscopic sedation: A protocol for safe and effective administration by the gastroenterologist. Gastrointest Endosc 2003; 58: 725-732 .

15 Cohen L.B., Hightower C.D., Wood D.A., *et al*., Moderate level sedation during endoscopy: a prospective study using low-dose propofol, meperidine/fentanyl, and midazolam. Gastrointest Endosc 2004; 59: 795-803.

16 Igea F., Casellas J.A., Gonzalez-Huix F., *et al*., Sedation for gastrointestinal endoscopy. Clinical practice guidelines of the Sociedad Espanola de Endoscopia Digestiva. Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva 2014; 106(3): 195-211.

17 Igea F., Casellas J.A., Gonzalez-Huix F., *et al*., Sedation for gastrointestinal endoscopy. Endoscopy 2014; 46(8): 720-31.

18 Riphaus A., Wehrmann T., Hausmann J., *et al*., S3-guidelines "sedation in gastrointestinal endoscopy" 2014 (AWMF register no. 021/014)]. Zeitschrift fur Gastroenterologie 2015; 53(8): 802-42.

19 Jagannath S., Baron T.H., Anderson M.A., *et al*., Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy LD Sedation and anesthesia in GI endoscopy. Gastrointest Endosc 2008; 68(5): 815-26.

20 Kilgert B., Rybizki L., Grottke M., *et al*., Prospective long-term assessment of sedation-related adverse events and patient satisfaction for upper endoscopy and colonoscopy. Digestion 2014; 90(1): 42-8.

21 Jang S.Y. P.H., Jung M.K., Cho C.M., *et al*., Bispectral index monitoring as an adjunct to nurse-administered combined sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. World journal of gastroenterology 2012; 18(43): 6284-89.

22 Yu Y.H., Han D.S., Kim H.S., *et al*., Efficacy of bispectral index monitoring during balanced propofol sedation for colonoscopy: a prospective, randomized controlled trial. Digestive diseases and sciences 2013; 58(12): 3576-83.

23 Padmanabhan U., Leslie K., Eer A.S., *et al*., Early cognitive impairment after sedation for colonoscopy: the effect of adding midazolam and/or fentanyl to propofol. Anesthesia and analgesia 2009; 109(5): 1448-55.

24 Sieg A., Beck S., Scholl S.G., *et al*., Safety analysis of endoscopist-directed propofol sedation: a prospective, national multicenter study of 24441 patients in German outpatient practices. Journal of gastroenterology and hepatology 2014; 29(3): 517-23.

25 Lee C.K., Lee S.H., Chung I.K., *et al*., Balanced propofol sedation for therapeutic GI endoscopic procedures: a prospective, randomized study. Gastrointest Endosc 2011; 73: 206-214.

26 Agostoni M., Fanti L., Gemma M., *et al*., Adverse events during monitored anesthesia care for GI endoscopy: an 8-year experience. Gastrointest Endosc 2011; 74: 266-275.

Scuola e Ricerca 2019.indb 21 12/04/19 12:23

27 Gasparovic S., Rustemovic N., Opacic M., *et al*., Clinical analysis of propofol deep sedation for 1,104 patients undergoing gastrointestinal endoscopic procedures: a three year prospective study. World J Gastroenterol. 2006; 12: 327-330.

28 Wehrmann T., Kokabpick S., Lembcke B., *et al*., Efficacy and safety of intravenous propofol sedation during routine ERCP: a prospective, controlled study. Gastrointest Endosc. 1999; 49: 677-683.

29 Nayar D.S., Guthrie W.G, Goodman A., *et al*., Comparison of propofol deep sedation versus moderate sedation during endosonography. Dig Dis Sci 2010; 55: 2537-2544.

30 McQuaid K.R., Laine L., A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2008; 67: 910-923.

31 Wang D., Chen C., Chen J., *et al*., The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. PLoS ONE 2013; 8: e53311.

32 Qadeer M.A., Vargo J.J., Khandwala F., *et al*., Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 1049-1056.

33 Singh H., Poluha W., Cheung M., *et al*., Propofol for sedation during colonoscopy. Cochrane Database Syst Rev 2008 Oct 8; (4): CD006268.

34 Wadhwa V., Issa D., Garg S., *et al*., Similar Risk of Cardiopulmonary Adverse Events Between Propofol and Traditional Anesthesia for Gastrointestinal Endoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Feb; 15(2): 194-206.

35 Fanti L., Agostoni M., Gemma M., *et al*., Sedation and monitoring for gastrointestinal endoscopy: a nationwide web survey in Italy. Dig Liver Dis 2011; 43: 726-30.

Scuola e Ricerca 2019.indb 22 12/04/19 12:23

Natura e funzione dell'arbitrato

Paola Licci[*]

1. Evoluzione storica della disciplina e natura dell'arbitrato

Il codice del 1942 ha destinato i suoi ultimi articoli alla disciplina dell'arbitrato, contrariamente al codice previgente che invece si apriva con la regolamentazione del mezzo alternativo di risoluzione delle controversie[1]. La collocazione odierna non è casuale: essa riflette il mutamento di atteggiamento del legislatore nei confronti di una giustizia privata alternativa a quella giurisdizionale e statale[2].

L'arbitrato quindi è annoverato oggi tra i procedimenti speciali ed è regolato dagli artt. 806 ss. c.p.c. Esso rappresenta una forma alternativa di risoluzione dei conflitti di natura eteronoma[3] atteso che attraverso la con-

[*] Maturità Scientifica Liceo "G. Banzi Bazoli" Lecce, 2001. Laurea triennale in Scienze Giuridiche e Laurea Specialistica in Giurisprudenza conseguite presso l'Università del Salento. Dottorato di Ricerca in Diritto dell'arbitrato interno e internazionale, Università Luiss "Guido Carli", Roma. Vincitrice di concorso per un Assegno di ricerca quadriennale in Diritto Processuale civile presso l'Università Luiss "Guido Carli", Roma. Esperienze professionali: Docente a contratto di Diritto Processuale civile e Diritto dell'arbitrato presso l'Università Luiss "Guido Carli". Posizione attuale: Ricercatrice in Diritto Processuale civile presso l'Università di Roma "Tor Vergata". Avvocato del Foro di Lecce dal 2009; Formatore accreditato presso il Ministero della Giustizia per la Mediazione civile e commerciale. Pubblicazioni: Autrice di numerose pubblicazioni attinenti al Diritto Processuale civile, all'Arbitrato e alla Mediazione sulle principali riviste scientifiche del settore disciplinare di riferimento. Relatrice in numerosi Convegni a carattere scientifico e/o professionale.

[1] Così S. Satta, *Guida pratica al nuovo processo civile*, Padova, 1941, 13; Id., *Contributo alla dottrina dell'arbitrato*, Milano, 1931.

[2] S. Satta, *Commentario al codice di procedura civile*, IV, parte II, Milano, 1959/1971, p. 162, il quale osserva che il fenomeno arbitrale si trova «ad essere volta a volta oggetto di esaltazione romantica e di teologia ripulsa [...] l'essere stato assunto dal legislatore del 1865 a paradossale prefazione al suo codice implicasse un omaggio alla volontà e alla buona volontà dei litiganti, un nobile e consapevole sacrificio della sovranità, detentrice della giurisdizione, alla libertà».

[3] I mezzi di risoluzione alternativa delle controversie si distinguono in autonomi o eteronomi a seconda che la regola di condotta vincolante per le parti sia imputabile agli stessi soggetti destinatari della regola (autonomi) piuttosto che determinata da un soggetto terzo (eteronomi). Esempio di strumento di risoluzione alternativa delle liti di natura autonoma è la mediazione disciplinata dal d.lg. n. 28/2010 in forza del quale il terzo (mediatore) non stabili-

Scuola e Ricerca 2019.indb 23 12/04/19 12:23

venzione arbitrale le parti autodeterminano solo un mezzo per risolvere il litigio, affidando la decisione, e quindi la fissazione delle concrete regole di condotta, ad un soggetto terzo, diverso dai destinatari degli effetti dell'atto. La determinazione del terzo è, come in tutte le forme di decisione di origine eteronoma (inclusa la giurisdizione) resa secondo una reale valutazione dei torti e delle ragioni, ossia attraverso un esame della fattispecie e della fondatezza giuridica delle pretese[4].

Quanto alla natura dell'arbitrato, si è sempre discusso se esso abbia natura negoziale[5] o giurisdizionale[6], e le posizioni sul punto sono variate nel tempo quasi in un moto pendolare, passando dalla piena affermazione della natura squisitamente negoziale a quella giurisdizionale e viceversa.

I sostenitori della natura negoziale dell'arbitrato si dividono tra coloro i quali ritengono che il procedimento arbitrale metta capo ad un atto negoziale con il quale l'arbitro impone alle parti, che gli hanno trasferito i propri poteri di accertamento e di disposizione, un determinato assetto sostanziale del rapporto giuridico controverso, sebbene possa avere l'efficacia processuale di sentenza[7], e coloro che riconoscono al lodo anche l'efficacia

sce le regole del rapporto tra le parti ma le assiste agevolando il raggiungimento di un accordo che è frutto esclusivo della volontà di conciliare dei paciscenti. Sul tema v. *amplius* R. Tiscini, *La mediazione civile e commerciale. Composizione della lite e processo nel d.lg. n. 28/2010 e nei D.M. nn. 180/2010 e 145/2011*, Torino, 2011.

[4] Al contrario, negli strumenti di risoluzione autonoma delle liti, la regolamentazione del rapporto tra le parti non è fatta sulla base dei torti e delle ragioni ma si fonda sulla valutazione della idoneità dell'accordo a soddisfare gli interessi di tutte le parti coinvolte. V. in tal senso, F.P. Luiso, *Diritto processuale civile*, V, 2017, 20.

[5] L. Montesano, *Le tutele giurisdizionali dei diritti*, Torino, 1994, 46; C. Punzi, *«Efficacia di sentenza» del lodo*, in «Riv. arbitrato», 2005, 829 sgg., 836; Id., *Ancora sulla delega in tema di arbitrato: riaffermazione della natura privatistica dell'istituto*, in «Riv. dir. processuale», 2005, 970, 976; Id., *Luci e ombre sulla riforma dell'arbitrato*, in «Riv. trim. dir. e proc. civ.», 2007, 430 sgg.; Id., *Relazioni fra l'arbitrato e le altre forme non giurisdizionali di soluzione delle liti*, in «Riv. arbitrato», 2003, 395 sgg.; G. Ruffini, *Patto compromissorio*, in «Riv. arbitrato», 2005, p. 722.

[6] Per la natura pubblicistica dell'arbitrato, sebbene avendo una intima disapprovazione per la scelta arbitrale, v. L. Mortara, *Commentario al codice di procedura civile*, III, Milano, 1905, p. 37. Sosteneva invece la natura squisitamente negoziale dell'arbitrato, apprezzando l'utilità e il valore dello strumento alternativo di risoluzione delle liti, S. Satta, *Contributo alla dottrina dell'arbitrato*, cit.

[7] C. Punzi, *Disegno sistematico dell'arbitrato*, II, Padova, 2012, pp. 392 sgg.; Id., *Ancora sulla delega in tema di arbitrato*, cit., p. 963; G. Ruffini, *Efficacia di sentenza del lodo arbitrale e impugnazione incidentale per nullità*, in «Riv. arbitrato», 2000, p. 465; Id., *Arbitrato e disponibilità dei diritti nella legge delega per la riforma del diritto societario*, in «Riv. dir. processuale», 2002, p. 133; Id., *Patto compromissorio*, cit., p. 711.

Scuola e Ricerca 2019.indb 24 12/04/19 12:23

sostanziale della sentenza pur restando comunque un atto privato[8].

Dall'opposto angolo di visuale, invece, vi è chi guarda all'arbitrato come ad un procedimento che, non diversamente da un giudizio innanzi agli organi giurisdizionali statali, è finalizzato alla risoluzione di una controversia attraverso una attività sostitutiva di quella dei giudici e destinata a sfociare in un provvedimento idoneo ad assumere la stessa efficacia di una sentenza[9] fin dalla sottoscrizione del lodo (eccezion fatta per l'efficacia esecutiva conseguente alla richiesta e concessione dell'*exequatur*).

In giurisprudenza la valutazione intorno alla natura dell'arbitrato è notevolmente mutata nel tempo. Secondo una originaria impostazione, l'attività degli arbitri rituali, il cui lodo, una volta reso esecutivo – e solo dopo tale momento – e fino all'eventuale suo annullamento, equivaleva ad una sentenza avente efficacia esecutiva, aveva natura giurisdizionale e sostitutiva della funzione del giudice ordinario. In tale ottica, i rapporti tra giudice ordinario e arbitro interno erano considerati in termini di competenza dal momento che erano relativi ad una ripartizione di compiti nell'ambito dello stesso ordine giurisdizionale. Diversamente, in caso di opzione per un arbitrato estero, ciò avrebbe implicato il difetto di giurisdizione del giudice italiano, con possibilità di rendere ammissibile il regolamento di giurisdizione ove fosse sorta questione.

Successivamente, Cass., 3.8.2000, n. 527[10], ha segnato una inversione di tendenza, affermando la natura sostanzialmente unitaria della decisione arbitrale «quale atto riconducibile, in ogni caso, all'autonomia negoziale e alla sua legittimazione a derogare alla giurisdizione, per ottenere una privata decisione della lite, basata non sullo *ius imperii*, ma solo sul consenso delle parti». Il lodo ha assunto così natura di atto di autonomia privata e, correlativamente, il compromesso si è configurato quale deroga alla giurisdizione. Sicché ogni eventuale contrasto circa la deferibilità della lite ad arbitri

[8] In tal senso v. F.P. Luiso, *Diritto processuale civile*, cit., p. 223, secondo il quale il lodo resta dunque un atto privato al quale la legge ricollega gli effetti dichiarativi della sentenza.

[9] Parla di giurisdizione «privata» G. Verde, *Lineamenti di diritto dell'arbitrato*, Torino, 2010, p. 163, là dove l'aggettivo "privato" sta ad intendere che l'attività arbitrale non può in alcun modo essere fatta rientrare nell'art. 102 cost., che riserva la funzione giurisdizionale alla magistratura. V. anche M. Bove, *La giustizia privata*, Padova, 2009, pp. 7, 30 sgg.; L.P. Comoglio, *Mezzi alternativi di tutela e garanzie costituzionali*, in «Riv. dir. processuale», 2000, p. 351.

[10] Pubblicata in «Corriere giur.», 2001, p. 51, con note di Ruffini, Marinelli; in «Giust. civ.», 2001, I, p. 761, con nota di Monteleone; in «Riv. arbitrato», 2000, p. 699, con nota di Fazzalari; in «Riv. dir. processuale», 2001, p. 254, con nota di Ricci; in «Giur. it.», 2001, p. 1107, con nota di Canale.

Scuola e Ricerca 2019.indb 25 12/04/19 12:23

costituiva questione di merito e non di giurisdizione in quanto inerente alla validità della convenzione arbitrale. Conseguenze dell'affermata natura negoziale del lodo era l'impossibilità di percorrere la strada del regolamento di competenza per il caso di arbitrato interno[11] e, per l'ipotesi di arbitrato estero, quella del regolamento di giurisdizione[12].

Diversa, invece, la posizione del Consiglio di Stato che equiparava l'eccezione per arbitrato rituale ad una eccezione di incompetenza mentre quella per arbitrato libero ad una eccezione di improponibilità della domanda[13, 14].

A fronte dell'affermazione di tale orientamento giurisprudenziale è intervenuta la riforma del 2006 (d.lg. n. 40/2006) che ha attribuito al lodo arbitrale, fin dalla sua ultima sottoscrizione, l'efficacia della sentenza, effetto questo originariamente ricondotto – prima della riforma del 1994 – alla decisione arbitrale munita dell'*exequatur* giudiziale[15], e ha regolato i rapporti tra arbitro e giudice in termini di competenza (sebbene l'attuale disciplina sia tutt'altro che certa nel disegnare i rapporti tra arbitro e giudice effettivamente ispirata al regime della competenza)[16].

[11] Cass., 1.2.2001, n. 1403; Cass., 9.6.2005, n. 12124.

[12] Cass., S.U., 26.6.2001, n. 8744; Cass., 28.1.2005, n. 8575.

[13] C. St., 1.2.2006, n. 553; C. St., 28.2.2006, n. 898.

[14] V. anche C. cost., 28.11.2001, n. 376, che ebbe a definire l'arbitrato come «un procedimento previsto e disciplinato dal codice di procedura civile per l'applicazione obiettiva del diritto nel caso concreto, ai fini della risoluzione di una controversia, con le garanzie di contraddittorio e di imparzialità tipiche della giurisdizione civile ordinaria. Sotto l'aspetto considerato, il giudizio arbitrale non si differenzia da quello che si svolge davanti agli organi statali della giurisdizione, anche per quanto riguarda la ricerca e l'interpretazione delle norme applicabili alla fattispecie». Sulla pronuncia della Consulta v. R. Vaccarella, *Il coraggio della concretezza in una storica decisione della Corte costituzionale*, in «Giust. civ.», 2001, II, p. 2883; E.F. Ricci, *La "funzione giudicante degli arbitri" e l'efficacia del lodo: un* grand arrêt *della Corte costituzionale*, in «Riv. dir. processuale», 2002, p. 351; A. Briguglio, *Merito e metodo nella pronuncia della Consulta che ammette gli arbitri irrituali alla rimessione pregiudiziale costituzionale*, in «Riv. arbitrato», 2001, p. 657; M. Fornaciari, *Arbitrato come giudizio* a quo: *prospettive di una ulteriore evoluzione*, in «Corriere giur.», 2002, p. 1009.

[15] Per C. Punzi, *Ancora sulla delega in tema di arbitrato*, cit., pp. 980 sgg., gli effetti della sentenza attribuibili al lodo sono solo quelli processuali come ad esempio la sottrazione della decisione alle impugnative negoziali, ritenendo incompatibile con il dettato costituzionale (art. 102 cost.) sia l'attribuzione agli arbitri dei medesimi poteri giurisdizionali spettanti ai giudici dello Stato, sia il riconoscimento al lodo arbitrale dell'autorità del giudicato sostanziale.; Id., *Disegno sistematico dell'arbitrato*, cit., pp. 392 sgg., pp. 402 sgg.; G. Ruffini, *Arbitrato e disponibilità*, cit., p. 146.

[16] V. in tal senso B. Capponi, *sub* art. 819 *ter*, in *Commentario alle riforme del processo civile*, III, 2, a cura di Briguglio, Capponi, Padova, 2009, pp. 873 sgg.

Scuola e Ricerca 2019.indb 26 12/04/19 12:23

Successivamente la Corte costituzionale[17], accantonando una serie di dubbi e questioni prospettati in dottrina relative all'ammissibilità della questione di costituzionalità rimessale, ha accolto l'istanza relativa all'incostituzionalità dell'art. 819 *ter*, 2° co., c.p.c., nella parte in cui non rende applicabile all'arbitrato la *translatio iudicii* così come disciplinata dall'art. 50 c.p.c.

Per la Consulta la riforma del 2006 ha introdotto una serie di norme che confermerebbero l'attribuzione alla giustizia arbitrale di una funzione sostitutiva della giustizia pubblica atteso che mutua dal processo alcuni meccanismi che consentono che il lodo possa acquisire una efficacia analoga a quelle del *dictum* del giudice statale. Sicché, è necessario che l'ordinamento giuridico preveda misure idonee ad evitare che l'opzione arbitrale abbia ricadute negative per i diritti oggetto di controversia.

L'applicazione dell'art. 50 c.p.c. ai rapporti tra giudice e arbitro discenderebbe quindi dall'invocata natura giurisdizionale dell'arbitrato.

Non molto tempo dopo le sezioni Unite della Corte di Cassazione con ordinanza 24153/2013[18] hanno rivoluzionato il pensiero, cui fedelmente la giurisprudenza si era attenuta dopo Cass. n. 527/2000[19], sulla natura dell'arbitrato rituale.

In particolare, la Corte di legittimità ha rilevato che la normativa introdotta con le riforme del 1994 e 2006 contiene sufficienti indici sistematici per riconoscere natura giurisdizionale al lodo arbitrale. Tra tali indici la Corte individua la proponibilità dell'impugnazione non più subordinata al decreto di esecutorietà del lodo; l'assimilazione della domanda arbitrale a quella giudiziale quanto agli effetti sulla prescrizione e sulla trascrizione; l'applicabilità dell'art. 111 c.p.c. in tema di successione a titolo particolare nel diritto controverso; la possibilità prevista dall'art. 819 *bis* c.p.c. di rimettere alla

[17] C. cost., 19.7.2013, n. 223, su cui v. i commenti di M. Bove, A. Briguglio, S. Menchini, B. Sassani, in «Riv. arb.», 2014, pp. 88 sgg.; C. Consolo, *Il rapporto arbitri-giudici ricondotto, e giustamente, a questione di competenza con piena translatio fra giurisdizione pubblica e privata e viceversa*, in «Corriere giur.», 2013, p. 1107; E. D'Alessandro, *Finalmente! La Corte costituzionale sancisce la salvezza degli effetti sostanziali e processuali della domanda introduttiva nei rapporti tra arbitro e giudice*, in «Foro it.», 2013, M. Acone, «*Translatio iudicii*» tra giudice ed arbitro: una decisione necessariamente incompiuta o volutamente pilatesca?, *ivi*; R. Frasca, *Corte cost. n. 223 del 2013 e art. 819 ter c.p.c.: una dichiarazione di incostituzionalità veramente necessaria?*, *ivi*.

[18] Cass., sez. un. 25.10.2013, n. 24153, in «Corr. giur.», 2014, p. 84 con nota di G. Verde, *Arbitrato e giurisdizione: Le Sezioni Unite tornano all'antico*.

[19] V. Cass., S.U., 18.4.2003, n. 6349, in «Corriere giur.», 2004, p. 919, con nota di C. Consolo, e in «Riv. arbitrato», 2004, p. 39, con nota di A. Briguglio; Cass., S.U., 22.7.2002, n. 10723.

Scuola e Ricerca 2019.indb 27 12/04/19 12:23

Corte costituzionale una questione di legittimità costituzionale; l'art. 824 *bis* c.p.c. che equipara gli effetti del lodo a quelli della sentenza.

Queste evoluzioni erano ritenute da tempo assolutamente necessarie e attese perché la sentenza del 2000 aveva preso una posizione molto forte sulla natura negoziale dell'arbitrato rituale, sentenza che seppure nella sua interna coerenza, finiva con l'isolare l'arbitrato italiano rispetto alla comunità internazionale, in quanto non consentiva che giudici arbitrali potessero decidere con efficacia di giudicato su domande.

Esse rappresentano probabilmente un punto di approdo intorno all'annosa questione della natura dell'arbitrato, atteso che sono anche il frutto dell'evoluzione della visione della giurisdizione, visione che vede via via passare in secondo piano il monopolio statale dell'esercizio di poteri decisori e risolutivi delle controversie per lasciare maggior spazio all'autonomia privata[20].

2. Le controversie arbitrabili

L'art. 806 c.p.c. introduce la disciplina codicistica dell'arbitrato e costituisce una norma di carattere generale che definisce l'ambito delle controversie per cui è ammissibile il ricorso alla strumento alternativo alla via giurisdizionale di risoluzione delle liti. Le condizioni poste dalla norma in esame – dato il suo carattere generale – si applicano tanto per l'arbitrato rituale quanto per quello irrituale instaurati in forza di compromesso o di clausola compromissoria, per rapporti contrattuali e non contrattuali.

L'art. 806 c.p.c. attualmente in vigore presenta caratteri di novità rispetto al passato ed in particolare segna una maggiore apertura verso l'arbitrato, prevedendo come limite alla compromettibilità la disponibilità del diritto, la cui nozione appare assumere un carattere diverso da quella di "transigibilità" precedentemente fissato dalla norma, e sicuramente più ampia di quest'ultima. Così per esempio, la materia contrattuale è materia totalmente disponibile, mentre non sono disponibili le materie relative ai diritti personalissimi, come quella matrimoniale o quelle di *status*. Invece la limitazione che l'art. 1972 c.c. pone alla transigibilità delle questioni di nullità derivanti dall'illiceità dei negozi, non significa affatto che la materia contrattuale sia in parte disponibile ed in parte indisponibile, giacché l'indisponibilità attiene al

[20] Sulla perdita del monopolio statale della giurisdizione v. G. Verde, *Arbitrato e giurisdizione*, cit., p. 92; N. Picardi, *La giurisdizione all'alba del terzo millennio*, Milano 2007, pp. 180 sgg.

Scuola e Ricerca 2019.indb 28 12/04/19 12:23

diritto: e questo è disponibile o non lo è. Così come è arbitrabile la materia contrattuale, anche il diritto di fare valere la nullità del contratto è materia essenzialmente disponibile[21].

La modifica apportata dal d. lgs. 40/2006 all'art. 806 c.p.c., nel senso appena visto, ha fatto seguito alla riforma dell'arbitrato societario per effetto dell'art. 34, d.lg. 17.1.2003, n. 5, il quale ebbe per primo a sostituire il concetto di disponibilità del diritto al precedente parametro della transigibilità dell'allora vigente art. 806 c.p.c. Tale riforma ha dato adito a due opposte riflessioni che hanno concluso ora nel senso di ritenere che per effetto del citato art. 34 l'ambito della compromettibilità delle controversie si fosse palesemente ampliato[22], ora sviluppandosi invece nel senso opposto[23], portando ad affermare che alcuna novità aveva introdotto la nuova disposizione in ordine ai presupposti dell'arbitrato, nel senso che si sarebbe limitata solo ad esprimere con termini diversi la stessa idea dell'art. 806 c.p.c. all'epoca in vigore.

L'eliminazione di ogni riferimento alle controversie che possono formare oggetto di transazione ha l'indubbio vantaggio di porre chiarezza rispetto alle incertezze prospettate in dottrina e giurisprudenza in ordine alla sovrapponibilità dei concetti di disponibilità del diritto ed inderogabilità della normativa che gli arbitri devono applicare[24], sebbene l'art. 806 c.p.c. non chiarisca il concetto di "diritto disponibile" lasciando ancora spazio a diverse interpretazioni.

La disponibilità del diritto costituisce un limite generale alla risoluzione delle controversie fondata su una manifestazione di volontà privata (sia essa contenuta in un negozio o in una convenzione che demanda a terzi la risoluzione della lite)[25].

[21] Così infatti sarebbe perfettamente ammissibile la rinunzia all'esercizio dell'azione di nullità, qualunque ne sia la ragione, mentre non sarebbe concepibile la rinuncia ad esercitare l'azione per l'accertamento della paternità o della maternità naturale ai sensi degli artt. 269 ss. c.c.

[22] E.F. Ricci, *Il nuovo arbitrato societario*, cit., pp. 521 sgg., per il quale con l'art. 34, d.lg. n. 5/2003, l'arbitrato farebbe «vistoso ingresso nel campo delle controversie in materia non disponibile, come del resto espressamente previsto dal comma 3 dell'art. 12 della Legge delega 3 ottobre 2001, n. 366».

[23] S. Chiarloni, *Appunti sulle controversie deducibili in arbitrato societario e sulla natura del lodo*, in «Riv. trim. dir. e proc. civ.», 2004, pp. 127 sgg.; F. Carpi, *Profili dell'arbitrato in materia di società*, in «Riv. arbitrato», 2003, pp. 417 sgg.

[24] C. Punzi, *Ancora sulla delega in tema di arbitrato*, cit., p. 967; G. Ruffini, *Patto compromissorio*, in *La riforma della disciplina dell'arbitrato*, a cura di Fazzalari, Milano, 2006, pp. 53 sgg.; G.F. Ricci, *Dalla «transigibilità»* alla «disponibilità» del diritto. I nuovi orizzonti dell'arbitrato, in «Riv. arbitrato», 2006, pp. 265 sgg.

[25] Il d.lgs. 4.3.2010, n. 28, che ha generalizzato la mediazione per le controversie civili e commerciali, prevede la disponibilità del diritto quale limite alla mediabilità della lite. In argomento v. R. Tiscini, *La mediazione civile e commerciale*, cit., pp. 21 sgg.

Scuola e Ricerca 2019.indb 29 12/04/19 12:23

Resta da comprendere, al fine di delimitare l'area dell'arbitrato, quale sia in concreto il significato da attribuire a "diritti disponibili" e se per caso l'accezione ai fini dell'arbitrato sia più limitata o più ampia di quella generale[26].

[26] L'indisponibilità del diritto si atteggia in maniera diversa nel campo delle ADR e sul piano della tutela giurisdizionale. Ed infatti, mentre sul piano delle tutele alternative la disponibilità rappresenta sempre un limite alla risoluzione della lite, sul piano della tutela giurisdizionale, l'indisponibilità non è da ostacolo alla risoluzione della controversia ma impone alle parti (la cui volontà dispositiva non può avere effetto) e al giudice una tecnica del processo diversa da quella che opererebbe in presenza di diritti disponibili. Così, ad esempio, guardando al rapporto tra tutela giurisdizionale e diritti disponibili, si pensi al principio di non contestazione (o, per meglio dire, all'onere di contestazione) *ex* art. 115 c.p.c. L'art. 115 c.p.c. impone alle parti l'onere della contestazione specifica dei fatti allegati dagli avversari. In mancanza, il giudice può porre a fondamento della propria decisione i fatti allegati e non specificamente contestati. In altre parole, con la non contestazione i fatti allegati dalle parti sono considerati pacifici ed esonerano l'onerato dalla loro prova.

Questo principio opera solo in presenza di diritti disponibili. Ove invece il diritto sia indisponibile non può ammettersi un vincolo per il giudice dipendente dal comportamento delle parti. L'indisponibilità del diritto sotteso impone alla parte di provare i fatti a fondamento della propria pretesa non potendo ottenere lo stesso effetto attraverso strumenti che dipendono dalla sua volontà dispositiva. Occorre dimostrare effettivamente che i fatti allegati corrispondono alla realtà, non essendo sufficiente, attraverso la mancata contestazione, che le parti diano al giudice un'identica versione dei fatti storici allegati. La non contestazione è infatti un atto di volontà dispositiva all'interno del processo, sicché se il diritto è indisponibile, essa non può produrre gli effetti previsti dall'art. 115 c.p.c. (in argomento v. *ex plurimis*, B. Sassani, *L'onere della contestazione*, in www.judicium.it). In sintesi, l'onore di contestazione è legato all'onere della prova. Quando il diritto è disponibile, opera l'art. 115 c.p.c. e quindi la parte può far conseguire alla sua mancata contestazione la pacificità dei fatti allegati dal proprio avversario – che pertanto non saranno più bisognosi di prova – influendo così sul regime dell'onere probatorio. Quando invece il diritto è indisponibile, il principio dell'art. 115 c.p.c. non può operare e le parti saranno tenute a provare i fatti allegati che non potranno mai ritenersi pacifici pur in assenza di contestazione.

Analogo discorso vale per le prove di natura dispositiva come la confessione. Di norma, la parte dichiarando fatti sfavorevoli a sé e favorevoli all'avversario offre la prova dei fatti costitutivi altrui. Quando però la confessione riguarda un fatto relativo ad un diritto indisponibile, essa non è efficace perché con la confessione si viene a disporre del diritto, ancorché indirettamente. La presenza di diritti indisponibili comporta inoltre, sul piano giurisdizionale, la sottrazione al titolare dell'interesse del monopolio di chiedere provvedimenti in relazione al proprio diritto. La regola generale consistente nell'esclusiva dipendenza della tutela giurisdizionale dalla volontà dell'interessato (in forza della quale il processo ha inizio solo se la parte si attiva in tal senso), cede il passo ad una differente tecnica che vede il P.M. agire tutte le volte nelle quali i titolari del rapporto indisponibile rimangano inerti. Quando sono in gioco diritti indisponibili, quindi, l'ordinamento vuole che l'esercizio dell'azione sia assicurato sempre e indipendentemente dalle parti. Il potere delle parti è limitato dal momento che, a prescindere dalla loro volontà, il processo per la tutela di situazioni indisponibili, sarà ugualmente attivato su iniziativa del P.M.

Scuola e Ricerca 2019.indb 30 12/04/19 12:23

Un riferimento normativo è rinvenibile nell'art. 1966, 2º co., c.c. il quale si limita, in relazione alla transazione, a prevedere che la indisponibilità dei diritti deriva da espressa disposizione di legge o dalla natura degli stessi. Nel primo caso *nulla quaestio*: se è la legge a prevedere che un diritto non possa essere liberamente disposto dal suo titolare, allora certamente esso non potrà costituire oggetto di arbitrato nel caso in cui sorga una controversia che lo riguardi.

Più problematico è invece individuare quando un diritto è indisponibile per natura[27].

All'uopo ciò che rileva è l'esistenza, rispetto al diritto controverso, del potere negoziale in capo alle parti, ossia del potere di darsi regole di condotta che l'ordinamento recepisce come vincolanti[28]. Ove manchi il potere negoziale allora il diritto è indisponibile e non arbitrabile.

A nulla invece rileva la presenza di norme inderogabili di legge che regolano la materia controversa. Queste ultime impediscono alle parti e all'arbitro di dare al rapporto una disciplina contrastante con quanto previsto dalla norma, ma lasciano alla parte, la cui situazione soggettiva è oggetto di protezione, la libera disponibilità dei diritti, una volta che questi siano sorti (e quindi la scelta di ricorrere all'arbitrato). Così, ad es., nelle controversie di lavoro, le voci componenti la retribuzione sono regolate da norme inderogabili sicché ogni atto dispositivo di esse deve essere conforme alla normativa inderogabile, pena la sua eventuale annullabilità su istanza della parte interessata. Ciò non toglie però che il lavoratore possa ugualmente disporne[29]. È sua la scelta di far valere una regola posta nel proprio interesse. Se non lo fa, l'atto dispositivo è perfettamente valido.

In altre parole, mentre la norma inderogabile non impedisce l'arbitrabilità della lite, ma fissa solo delle regole che devono essere applicate dall'arbitro chiamato a decidere (a pena di annullabilità della decisione arbitrale che l'interessato può o meno far valere), l'indisponibilità del diritto rende inammis-

[27] Per una elencazione della casistica di diritti indisponibili per natura v. E. Zucconi Galli Fonseca, *sub* art. 806 c.p.c., in *Arbitrato*, a cura di F. Carpi, Bologna, 2007, pp. 27 sgg.; Id., *sub* art. 806 c.p.c., in *La nuova disciplina dell'arbitrato*, a cura di S. Menchini, Padova, 2010, pp. 6 ss. v. anche P. Licci, *L'ambito di applicazione del d.lgs. n. 28/2010*, in *Corso di mediazione civile e commerciale*, a cura di R. Tiscini, con il coordinamento di P. Licci, Milano, 2012, pp. 27 sgg.

[28] Così F.P. Luiso, *Diritto processuale civile*, cit., p. 80.

[29] In tal senso, F.P. Luiso, *L'impugnazione del lodo di equità*, in «Riv. arbitrato», 2002, p. 462; P. Licci, op. ult. cit., pp. 30, 31; Id., *Limiti alla compromettibilità delle liti societarie*, in «Riv. dir. processuale», 2012, pp. 1380 sgg.

Scuola e Ricerca 2019.indb 31 12/04/19 12:23

sibile qualsiasi decisione arbitrale su di esso[30]. Ed ancora, l'indisponibilità impedisce a monte che le parti possano compiere attività negoziali su un diritto (negando ai litiganti la possibilità di conciliare le controversie che lo possono riguardare), l'inderogabilità rappresenta uno strumento tecnico attraverso il quale l'ordinamento cerca di correggere, nello svolgimento e nella regolamentazione del rapporto (sia essa di tipo negoziale o giurisdizionale), lo squilibrio tra le posizioni delle parti, tutelando quella più debole. Essa quindi attiene alla normativa che regola una determinata fattispecie e che deve essere necessariamente applicata al caso concreto per consentire la tutela degli interessi a protezione dei quali la legge inderogabile è stata adottata.

Il fatto che una norma sia inderogabile non implica di per sé che il diritto sia indisponibile[31]. La previsione di regole necessarie non impedisce infatti alle parti di concludere transazioni, di conciliare la lite o di rinunciare a propri diritti, ma impone che ogni atto di disposizione di quei diritti sia conforme alle norme di applicazione necessaria. Sicché, data la norma inderogabile (e dato naturalmente un diritto disponibile), l'assetto degli interessi di una determinata controversia può validamente essere offerto tanto dal giudice quanto dalle parti stesse attraverso la ricerca di una soluzione amichevole della lite.

[30] Sul rapporto tra norma inderogabile e indisponibilità dei diritti v. R. Tiscini, *La mediazione civile e commerciale*, cit., 22; G.F. Ricci, cit., pp. 267 sgg.; F. Ungaretti Dell'Immagine, *Note su indisponibilità dei diritti, inderogabilità della normativa ed impugnazione delle delibere assembleari*, in «Riv. arbitrato», 2009, pp. 329 sgg.; P. Licci, *L'ambito di applicazione*, in *Osservatorio sulla mediazione civile e commerciale*, a cura di Scaccia, Tiscini, in *Notarilia*, 2011, pp. 58 sgg.

[31] Il problema del rapporto tra indisponibilità e inderogabilità della normativa è particolarmente sentito nel settore lavoristico regolato principalmente da disposizioni di legge di applicazione necessaria. La presenza di tali norme non impedisce che le parti possano conciliare o devolvere ad arbitri la lite. Infatti ai sensi dell'ultimo comma dell'art. 2113 c.c., così come modificato dalla l. n. 183/2010, non sono impugnabili le conciliazioni *ex* artt. 185, 410, 411, 412 *ter* e 412 *quater* c.p.c. che intervengono su diritti regolati da disposizioni inderogabili. Restano invece nulle, ai sensi del 1° co. dell'art. 2113 c.c. le transazioni che abbiano ad oggetto diritti del prestatore di lavoro disciplinati da leggi di applicazione necessaria. Sul rapporto tra inderogabilità della norma e indisponibilità del diritto nel campo giuslavoristico v. A. Vallebona, *Norma inderogabile*, in *Il diritto. Enc. giur.*, Milano, 2007, pp. 43 sgg.; più in generale sul problema v. G.F. Ricci, cit., pp. 265 sgg. Il problema del rapporto tra inderogabilità delle normativa e indisponibilità dei diritti controversi si è posta in particolare nel campo dell'arbitrato societario. Cfr. sulla relativa questione G. Ruffini, *Arbitrato e disponibilità dei diritti nella legge delega per la riforma del diritto societario*, in «Riv. dir. processuale», 2002, p. 140; E. Zucconi Galli Fonseca, *La compromettibilità delle impugnative di delibere assembleari dopo la riforma*, in «Riv. trim. dir. e proc. civ.», 2005, p. 461; F. Ungaretti Dell'Immagine, op. ult. cit., pp. 325 sgg.

Scuola e Ricerca 2019.indb 32 12/04/19 12:23

Anche la presenza di interessi collettivi o superindividuali disciplinati da norme imperative non è sufficiente per escludere la disponibilità e quindi l'arbitrabilità della lite[32]. La superindividualità delle situazioni soggettive tutelate non importa necessariamente la indisponibilità del relativo diritto, potendo l'interesse pubblico essere garantito da strumenti di tecnica processuale come l'impugnazione del lodo.

Quando alla materia controversa siano sottese norme a tutela dell'ordine pubblico, l'arbitro può decidere purché attraverso la propria decisione non giunga ad un risultato con esse contrastante[33]. La possibilità di impugnare il lodo per *errores in iudicando in iure* è più che sufficiente per raggiungere lo scopo: impedire che producano effetto dei lodi il cui contenuto è incompatibile con l'ordine pubblico e le norme imperative.

In estrema sintesi, anche in presenza di interessi superindividuali l'arbitro può decidere purché non produca un risultato contrastante con l'ordine pubblico, risultato che altrimenti sarà dichiarato nullo[34].

Rispetto all'arbitrato, dunque, né le norme imperative né le norme inderogabili costituiscono dei limiti alla risoluzione alternativa delle liti, fermo restando che la loro eventuale violazione (o mancata applicazione da parte dell'arbitro) può essere fatta valere attraverso gli strumenti impugnatori previsti dalla legge.

[32] È bene precisare che, sebbene nella terminologia comune norma imperativa e norma inderogabile siano utilizzate alternativamente, esse hanno significati e funzioni differenti. La formula che definisce la nozione di norma imperativa può essere trovata nell'art. 1343 c.c. il quale stabilisce che la causa del contratto è illecita quando è contraria a norme imperative, all'ordine pubblico o al buon costume. Il significato della disposizione di cui all'art. 1343 c.c. pone il concetto di causa illecita nella contrarietà del programma negoziale a norme cogenti fondate sull'ordine pubblico e sulla tutela del buon costume. In altre parole, la nozione di norma imperativa diventa inseparabile da questi ultimi due concetti, nel senso che essa è quella norma cogente le cui prescrizioni sono fondate sulla tutela dell'ordine pubblico e del buon costume. Perché la norma sia imperativa non è sufficiente che essa sia cogente e inderogabile dalle parti ma occorre che si fondi sul rispetto dei principi generali dell'ordinamento, proteggendo un bene, per così dire, assoluto.

La norma inderogabile, invece, non è posta a tutela di un bene assoluto ma solo relativo: i comportamenti contrari ad essa non costituiscono violazione dell'ordine pubblico o del buon costume, ma semplicemente infrangono un criterio posto dalla legge al quale devono conformarsi le manifestazioni di autonomia privata con riguardo al contenuto del fatto negoziale. La violazione di una norma cogente inderogabile, al contrario di quella imperativa, non comporta mai l'illiceità del contratto.

[33] In argomento F.P. Luiso, *L'impugnazione del lodo*, cit., p. 463, secondo cui «la contrarietà del lodo all'ordine pubblico non origina, in sé dalla violazione delle norme inderogabili, quanto dal risultato cui esso giunge».

[34] Sulla differenza tra nullità e annullabilità del lodo v. F.P. Luiso, op. ult. cit., p. 467.

Scuola e Ricerca 2019.indb 33 12/04/19 12:23

In ciò sta la differenza, quanto all'operatività di norme inderogabili che regolano la materia controversa, tra arbitrato e mediazione: mentre infatti nel primo, l'arbitro – non meno che il giudice – non può sottrarsi all'applicazione della norma necessaria, la quale vincola chiunque sia chiamato a "decidere" la lite[35], nella seconda, non si impone tale necessità per il mediatore e per le parti, essendo la soluzione da ricercare non necessariamente "giusta" ma corrispondente agli interessi delle parti, quand'anche in violazione di norme inderogabili.

Quanto agli elementi da cui desumere la disponibilità/indisponibilità del diritto, si può pensare che siano indisponibili per natura quelle materie rispetto alle quali è previsto l'intervento obbligatorio del p.m., la cui partecipazione al giudizio è finalizzata alla tutela di interessi superiori[36]. Tuttavia è stato osservato che la mera previsione dell'intervento obbligatorio del pubblico ministero non sia idonea a rendere indisponibili quei diritti che restano azionabili ed eventualmente rinunciabili da parte del loro titolare. Solo nel caso in cui sia stabilito in capo al p.m. il diritto di proporre autonomamente l'azione, allora il potere monopolistico delle parti di agire a tutela dei loro interessi viene meno, e conseguentemente il diritto perde il carattere disponibile[37].

Sembra tuttavia preferibile ritenere che la mera previsione dell'intervento obbligatorio del pubblico ministero non sottragga di per sé alle parti il potere, ad esse eventualmente spettante sulla base del diritto sostanziale, di disporre del diritto oggetto della relativa controversia, ma possa semmai giustificare un limite legislativo all'arbitrabilità di controversie aventi ad oggetto diritti disponibili, come quello introdotto dall'art. 34, 5° co., d.lg. n. 5/2003 per gli arbitrati societari fondati su clausole compromissorie statutarie[38].

Dai diritti indisponibili devono essere tenute distinte le pretese patrimo-

[35] Così R. Tiscini, *La mediazione civile e commerciale*, cit., p. 23.

[36] Sulla funzione dell'intervento del p.m. rispetto a diritti indisponibili v. F.P. Luiso, *Diritto processuale civile*, cit., I, pp. 141 sgg.

[37] Così G. Ruffini, *Il nuovo arbitrato per le controversie societarie*, cit., p. 505; *contra* E. Zucconi Galli Fonseca, *sub* art. 806 c.p.c., in *Arbitrato*, cit.; Id., *La convenzione arbitrale nelle società dopo la riforma*, cit., pp. 938 sgg.

[38] F. Auletta, *Dell'arbitrato*, in *La riforma delle società. Il processo*, a cura di Sassani, Torino, 2003, p. 336; M. Bove, *L'arbitrato nelle controversie societarie*, cit., p. 476; G. Ruffini, *Il nuovo arbitrato per le controversie societarie*, cit., p. 495. Sono però sicuramente incompromettibili i giudizi civili di falso, in ordine ai quali è anche stabilito che la transazione «non produce alcun effetto, se non è stata omologata dal tribunale, sentito il pubblico ministero» (art. 1968 c.c.). Sul punto v. G. Ruffini, *sub* art. 806 c.p.c., in *Codice di procedura civile commentato*, a cura di Consolo, Milano, 2013.

Scuola e Ricerca 2019.indb 34 12/04/19 12:23

niali nascenti da diritti indisponibili o dalla loro violazione che possono invece costituire oggetto di arbitrato[39], sicché devono ritenersi compromettibili le controversie relative alle conseguenze patrimoniali di un atto illecito lesivo di diritti indisponibili[40].

Si è detto che unico limite posto dall'art. 806 c.p.c. alla compromettibilità delle liti è la disponibilità del diritto. Occorre allora verificare cosa accada nell'ipotesi in cui convenzione di arbitrato e lodo non rispettino il solo presupposto previsto dalla norma in esame.

Ai sensi dell'art. 1966 c.c., la transazione avente ad oggetto un diritto indisponibile è nulla sicché, analogamente, il patto compromissorio relativo ad un diritto indisponibile non ha effetti e, di conseguenza, il lodo che si pronunci su tale diritto è nullo e privo di efficacia.

Dalla qualificazione del vizio in termini di nullità/inesistenza, consegue un regime impugnatorio diverso rispetto a quello previsto dall'art. 829, 1° co., n. 1, c.p.c., a mente del quale il lodo è impugnabile con l'impugnazione per nullità «se la convenzione d'arbitrato è invalida, ferma la disposizione dell'art. 817, terzo comma». Sicché quando il compromesso o la clausola compromissoria sono invalide, la parte interessata ha la possibilità di promuovere l'impugnazione *ex* art. 829 c.p.c. purché però il relativo vizio sia stato eccepito tempestivamente. Il mancato tempestivo rilievo comporta una sanatoria del vizio.

Quando però la convenzione di arbitrato ha ad oggetto diritti indisponibili, il regime appena indicato non opera. Pertanto, l'eventuale patto compromissorio in violazione dell'art. 806 c.p.c. è e resta nullo, indipendentemente dall'eccezione di invalidità dello stesso all'interno del procedimento arbitrale.

Il lodo su diritti indisponibili non deve perciò essere impugnato nei modi e nei tempi dell'art. 829 c.p.c. dal momento che nessuna preclusione può formarsi in relazione ad una decisione inesistente e pertanto il relativo vizio può essere fatto valere in qualsiasi modo attraverso l'*actio nullitatis*[41].

Ulteriore novità posta dall'art. 806 c.p.c. è rappresentata dalla previsione che, pure nell'ambito dei diritti disponibili, il legislatore può porre dei divieti di arbitrato su determinate controversie. In altri termini, è stata subordinata

[39] S. La China, *L'arbitrato. Il sistema e l'esperienza*, Milano, 2007, p. 45.

[40] S. La China, cit., p. 45; E. Fazzalari, *L'arbitrato*, Torino, 1997, p. 38; C. Punzi, *Disegno sistematico dell'arbitrato*, I, Padova, 2012, pp. 430, 434 sgg.

[41] C. Consolo, *Le impugnazioni delle sentenze e dei lodi*, Padova, 2008, p. 379; F.P. Luiso, *Diritto processuale civile*, cit., p. 85.

Scuola e Ricerca 2019.indb 35 12/04/19 12:23

la compromettibilità ad ulteriori requisiti oltre a quello della disponibilità (come per le controversie di lavoro, *ex* art. 806, 2° co., c.p.c., a mente del quale occorre una previsione di legge o di contratto collettivo).

La possibilità di introdurre divieti di arbitrato su materie disponibili era invero già consentita anche prima dell'espressa previsione ad opera del d.lg. n. 40/2006, il quale ha avuto l'ingrato e inopportuno compito di dare copertura nel codice di procedura civile a detto divieto[42].

La Corte costituzionale rispetto alle forme di divieto di arbitrato preesistenti alla riforma del 2006 ne aveva già dichiarato la legittimità quando la loro esistenza si giustificava sull'esigenza di tutela di interessi generali, che è compito del legislatore individuare quali limiti all'autonomia privata[43].

Con l'art. 806 c.p.c. il legislatore è invece andato oltre: piuttosto che individuare caso per caso quando sia possibile comprimere la libera scelta per l'arbitrato, ha generalizzato il divieto consentendo che possa in un certo senso operare anche al di fuori dei paletti imposti dalla Consulta. Il che potrebbe significare «demolire con un tratto di penna un importante tassello, dal lato dell'autonomia privata, nella faticosa costruzione della teoria della disponibilità dell'azione in senso negativo e della connessa "costituzionalizzazione" dell'istituto arbitrale»[44].

In altre parole, secondo tale ricostruzione, è stata introdotta una generale autorizzazione a porre divieti di arbitrato su diritti disponibili.

Altra impostazione, invece, ritiene che la norma fissi un criterio interpretativo finalizzato a riaffermare, piuttosto che negare, il principio sancito dal 1° co. dell'art. 806 c.p.c. secondo cui quando un diritto è disponibile è arbitrabile salvo che la legge non disponga diversamente[45]. In sintesi, la regola generale è l'arbitrabilità e il divieto di arbitrato l'eccezione. Pertanto, se il diritto è disponibile, la non compromettiblità può discendere solo da un espresso divieto legislativo, non potendo essere ricavata invece in via interpretativa da altre disposizioni[46].

[42] In tal senso è la l. n. 62/2003 e prima di essa il d.l. n. 180/1998, convertito in l. n. 267/1998.

[43] Così C. cost., 28.11.2002, n. 376, cit.

[44] Così B. Capponi, *Contro il divieto*, 1786. V. Id., *Arbitrato e giurisdizione*, cit., pp. 43 sgg.

[45] Così M. Bove, *Aspetti problematici della nuova disciplina della convenzione d'arbitrato rituale*, in «Giusto proc. civ.», 2006, p. 57; G. Ruffini, *Patto compromissorio*, in *Riv. arb.*, cit., p. 714; A. Motto, cit., p. 465.

[46] Come ad esempio da disposizioni che prevedono una competenza funzionale ed inderogabile per alcuni tipi di liti. V. Cass., 23.2.2006, n. 3989.

Scuola e Ricerca 2019.indb 36 12/04/19 12:23

3. L'arbitrato nelle controversie di lavoro

Infine, la riforma del 2006 ha modificato la disciplina in punto di arbitrato rituale per le controversie di lavoro ammettendone il ricorso purché in presenza di autorizzazione legislativa o sindacale.

La disciplina dell'arbitrato nelle controversie di lavoro, originariamente prevista dal codice del 1940, si atteggiava a vera normativa di divieto[47]. Gli artt. 806 e 808, 2° co., c.p.c. prevedevano infatti l'estromissione delle controversie in materia di lavoro e di previdenza e assistenza obbligatorie dall'area della compromettibilità, stabilendo altresì l'esclusione, a pena di nullità, della possibilità di inserire clausole compromissorie nei contratti di lavoro[48,49].

Già il r.d. 26.2.1928, n. 471, contenente le «norme per la decisione delle controversie individuali di lavoro», aveva manifestato sfiducia nei confronti dello strumento arbitrale per le controversie lavoristiche dal momento che, sebbene avesse riconosciuto la possibilità di comprometterle in arbitri, aveva proibito l'inserzione nei contratti collettivi di lavoro di clausole compromissorie per liti individuali, stabilendo altresì, per l'ipotesi di violazione, la sanzione della nullità[50].

Se questo era il quadro normativo da una parte, dall'altra, la realtà della

[47] Sulla storia dell'arbitrato in materia di lavoro v. C. Cecchella, *L'arbitrato nelle controversi di lavoro*, Milano, 1990.

[48] L'art. 806 c.p.c. rubricato; V. Bertoldi, *L'arbitrato e le controversie di lavoro*, Napoli, 2018, 39 ss. "compromesso" stabiliva che «Le parti possono far decidere da arbitri le controversie tra di loro insorte, tranne quelle previste negli artt. 429 e 459, quelle che riguardano questioni di stato e di separazione personale tra i coniugi e le altre che non possono formare oggetto di transazione». L'art. 808, 2° co., c.p.c., prevedeva invece che «la clausola compromissoria non può essere inserita nei contratti collettivi di lavoro, negli accordi economici o nelle norme equiparate. È altresì nulla la clausola contenuta in qualunque specie di contratto, con la quale si sottraggono alla competenza dei giudici ordinari le controversie indicate nell'art. 467».

[49] Il codice del 1942 è entrato in vigore sotto un regime che esaltava l'autorità dell'intervento dello Stato (il primo articolo del c.p.c. attribuisce in maniera rigorosa l'esercizio della giurisdizione ai giudici ordinari dello Stato) e che per tale ragione aveva relegato la disciplina dell'arbitrato nell'ultimo libro del codice. Prima del 1942 l'arbitrato occupava invece uno spazio di prim'ordine. Nel 1865 infatti il codice si apriva con l'arbitrato come omaggio alla «buona volontà dei litiganti, un nobile e consapevole sacrificio della sovranità, detentrice della giurisdizione, alla libertà» Così S. Satta, *sub* art. 806 c.p.c., in *Commentario al codice di procedura civile*, Milano, 1971, p. 163. In argomento v. Id., *Giuda pratica al nuovo processo civile*, cit., 13; V. Andrioli, *sub* art. 806 c.p.c., in *Commento al codice di procedura civile*, Napoli, 1957. Sul monopolio statale della giurisdizione v. tra tutti, N. Picardi, *La giurisdizione all'alba del terzo millennio*, cit.

[50] Prima del r.d. n. 471/1928, la l. n. 563/1926 aveva previsto espressamente l'applicabilità dell'arbitrato sia alle controversie collettive giuridiche che a quelle economiche.

Scuola e Ricerca 2019.indb 37 12/04/19 12:23

prassi giuridica, per far fronte ad un regime così rigoroso per l'arbitrato di fonte collettiva, lasciava spazio ad arbitrati di fonte contrattuale individuale[51]. D'altra parte, ciò che veniva sanzionato dalla legge con la nullità era l'eventuale clausola compromissoria contenuta nel contratto collettivo mentre restava consentita la compromettibilità accordata tra lavoratore e datore di lavoro con il contratto individuale.

Con l'avvento del codice del 1940, con l'estensione dell'inarbitrabilità a tutte le controversie di lavoro e con la previsione del divieto di patto compromissorio individuale (oltre che collettivo), si manifestava in maniera ancora più evidente lo sfavore rispetto alla materia lavoristica per lo strumento di risoluzione alternativa delle liti[52].

Gli artt. 806 e 808, 2° co., c.p.c. erano frutto di una lunga elaborazione che scontava la continuità con l'ordinamento corporativo nonché di un atteggiamento di ripulsa nei confronti delle manifestazioni di autonomia negoziale in quanto contrarie al principio di unità della giurisdizione. L'incompatibilità tra arbitrato e controversie di lavoro si faceva risiedere da una parte nel generale divieto di transigibilità delle controversie su diritti derivanti da disposizioni inderogabili di legge (combinato disposto degli artt. 2113 c.c. e 806 c.p.c.) e, dall'altra, nell'esigenza di protezione del lavoratore, in quanto parte debole del rapporto di lavoro.

Dal tenore testuale dell'art. 806 c.p.c. si poteva desumere che il divieto di compromesso veniva sancito per l'intera materia lavoristica (e previdenziale) stante il rinvio ai vecchi artt. 429 e 459 c.p.c., come a voler sottrarre *tout court* un settore del contenzioso civile alla cognizione arbitrale, quale che fosse la natura disponibile o meno dei diritti in contesa. D'altra parte è stato osservato che non si era in presenza di diritti realmente indisponibili, tenuto conto che in materia di lavoro esistono ampi spazi per la transazione, assoggettata al regime di annullabilità entro un termine decadenziale di sei mesi quando abbia ad oggetto diritti regolati da disposizioni inderogabili di legge[53].

[51] V. a riprova di questa tendenza A. Bologna, 13.5.1931, in «Mass. giur. lav.», 1931, p. 513; T. Milano, 9.2.1933; T. Brescia 3.3.1933.

[52] V. in tale senso la Relazione di accompagnamento al r.d. 28.10.1940, n. 1443 secondo cui le controversie individuali di lavoro, per la loro rilevanza sociale, andavano affidate alle decisioni dei magistrati dello Stato. V. sul tema, L. Montesano, R. Vaccarella, *Manuale di diritto processuale del lavoro*, Napoli, 1966, p. 3, secondo cui lo sfavore nei confronti dell'arbitrato nella materia lavoristica si deve in particolare all'esigenza di completamento dell'assetto della giustizia del lavoro, avvertita sin dai tempi della codificazione.

[53] G. Monteleone, *L'arbitrato nelle controversie di lavoro – ovvero – esiste ancora l'arbitrato irrituale?*, in «Riv. trim. dir. e proc. civ.», 2001, pp. 43 sgg.

Scuola e Ricerca 2019.indb 38 12/04/19 12:23

Tuttavia, l'opinione prevalente dell'epoca fondava il divieto di arbitrato in materia di lavoro sulla presunta natura indisponibile dei diritti del lavoratore. In particolare, si riconosceva l'esistenza, alla stregua dell'art. 806 c.p.c., del collegamento tra incompromettibilità ed intransigibilità delle controversie su diritti indisponibili, collegamento confermato dall'art. 2113 c.c. In altre parole, le forme di eterocomposizione delle liti (arbitrato) soffrivano dello stesso limite delle forme di autocomposizione (transazione), ossia la disponibilità del diritto, essendo – secondo tale opinione – indisponibili i diritti regolati da norme inderogabili. Tale posizione partiva dall'errata premessa che indisponibilità e inderogabilità della normativa siano concetti corrispondenti. Si è già detto infatti che il giudizio arbitrale, quale manifestazione dell'autonomia negoziale, non può che incontrare un limite oggettivo consistente nella disponibilità del diritto controverso, poiché i privati non potrebbero conseguire per il tramite dell'arbitrato quegli effetti abdicativi di diritti disponibili non conseguibili attraverso un accordo negoziale[54]. Ma oltre al limite della disponibilità, come del resto ribadito anche dal legislatore con la l. n. 80/2005, non è possibile individuare l'esistenza di ulteriori limiti oggettivi al patto compromissorio, ed in particolare quelli derivanti dalla inderogabilità della normativa. D'altronde, anche i successivi interventi in materia, in particolare la l. n. 533/1973, hanno dimostrato che l'inderogabilità della legge sostanziale viene in considerazione non quale limite oggettivo alla compromettibilità quanto quale motivo di impugnazione del lodo (art. 5, 2° co., l. n. 533/1973).

Inoltre, non corretta appare la corrispondenza tra l'art. 2113 c.c. e l'art. 806 c.p.c. atteso che dalla prima norma non si ricava la nozione di indisponibilità dei diritti ma solo quella di intransigibilità, corrispondente all'area dei «diritti riconosciuti da norme inderogabili»[55]. Si è detto infatti che la nozione di indisponibilità, cui si collega l'invalidità assoluta degli atti negoziali abdicativi del diritto indisponibile, opera in ambiti caratterizzati da interessi pubblici generali, il che giustifica la conseguente compressione dell'autonomia negoziale. Diversamente, in materia di lavoro, sono configurabili interessi che non possono definirsi generali o della collettività bensì individuali, ascrivibili all'area dell'autonomia privata, sia pure in forma collettiva, di cui sono portatrici le associazioni sindacali[56]. A ciò si aggiunga che, stando all'art. 2113 c.c., la sanzione dell'invalidità per gli atti dispositivi di diritti regolati

[54] F.P. Luiso, *Diritto processuale civile*, cit., p. 79.
[55] Così G. Monteleone, cit., p. 57.
[56] Così C. Cecchella, *L'arbitrato nelle controversie di lavoro*, cit., p. 362.

Scuola e Ricerca 2019.indb 39 12/04/19 12:23

da norme inderogabili di legge è di tipo relativo e non assoluto, essendo assoggettata ad un termine decadenziale breve, oltre al quale l'atto, seppur originariamente invalido, si sana. Il che implica che non vige un divieto assoluto di transigibilità dei diritti del lavoratore previsti da norme inderogabili, essendo possibili, salvo annullamento nei sei mesi dal compimento dell'atto, ogni rinunzia e transazione sugli stessi. Inoltre, l'art. 2113, ult. co., c.c., prevede che ogni eventuale rinunzia o transazione che abbia luogo nelle sedi protette, ossia attraverso una conciliazione ai sensi degli artt. 185, 410 e 411 c.p.c.[57], non possa ritenersi mai invalida, seppur dispositiva di diritti regolati da norme inderogabili. Il che conferma ulteriormente la natura disponibile dei diritti del lavoratore disciplinate da norme cogenti.

Con riferimento alla presunta natura indisponibile dei diritti del lavoratore, v'è stato chi ha proposto la distinzione tra diritti derivanti da norma inderogabile non ancora acquisiti al patrimonio del lavoratore, indisponibili a pena di nullità, e diritti sanciti dalle medesime norme ma già maturati e per ciò rinunciabili o transigibili, salvo il limite dell'annullabilità *ex* art. 2113 c.c. Secondo altra impostazione invece occorre distinguere i diritti primari[58], regolati da norme costituzionali di dettaglio (indisponibili) da quelli secondari, derivanti da situazioni in cui già si sarebbe verificata la violazione dei primi, e che perciò sarebbero tutelabili solo in via risarcitoria sicché ogni loro disposizione sarebbe consentita entro il limite dell'art. 2113 c.c.[59].

L'incertezza circa l'individuazione della concreta area della disponibilità dei diritti in materia di lavoro, più che in altri settori del diritto, ha segnato la sorte e la concreta (in)operatività dell'arbitrato (invero tanto rituale quanto irrituale). La sovrapposizione tra disponibilità e inderogabilità e il timore che l'eventuale lodo possa essere invalidato perché avente ad oggetto diritti (forse) non compromettibili non hanno favorito il ricorso allo strumento di risoluzione alternativa delle liti, finendo anzi per dissuadere del tutto i litiganti dal ricorrervi.

Il regime caratterizzato dal divieto di arbitrato, derivante dagli artt. 806 e 808, 2° co., c.p.c. è rimasto invariato fino all'emanazione della l. n. 533/1973,

[57] Dopo la riforma attuata con l. n. 183/2010, l'ultimo comma dell'art. 2113 c.c. prevede che «Le disposizioni del presente articolo non si applicano alla conciliazione intervenuta ai sensi degli artt. 185, 410, 411, 412-ter e 412-quater del codice di procedura civile». Sulle novità apportate da c.d. collegato lavoro, v. amplius, V. Bertoldi, cit., 513 sgg.

[58] Ad es. il diritto alle ferie o al riposo settimanale.

[59] Così G. Giugni, *Le rinunzie e le transazioni del lavoratore: riesame critico*, in «Dir. lavoro», 1970, I, pp. 8 sgg.; L. Montesano, R. Vaccarella, cit., p. 63. Così, ad esempio, il diritto alle ferie è insuscettibile di rinunzia, ma l'eventuale rinunzia alla corrispondente indennità per ferie non godute è possibile (salvo annullabilità *ex* art. 2113 c.c.).

Scuola e Ricerca 2019.indb 40 12/04/19 12:23

i cui artt. 4 e 5 hanno segnato l'acceso all'arbitrato rituale nelle controversie lavoristiche, seppur con notevoli limitazioni.

L'art. 4, l. n. 533/1973, novellando il disposto dell'art. 808, 2° co., c.p.c. ha introdotto un regime di compromettibilità relativa (quando vi sia la previsione del contratto collettivo), mentre l'art. 5, ribadendo la necessità della precostituzione collettiva della scelta arbitrale, ha sancito definitivamente dei limiti alla stipulazione di clausole compromissorie direttamente ad opera delle parti individuali «nei soli casi previsti dalla legge», contenendo così ulteriormente rispetto al passato l'ambito di ammissibilità dell'istituto.

4. Conclusioni

Indipendentemente dalle novità apportate dalla riforma del 2006, che ne hanno talvolta ampliato talaltra ridotto la portata applicativa, l'istituto arbitrale non ha mutato la sua funzione, rappresentando uno strumento al quale le parti ricorrono volontariamente e attraverso cui è possibile risolvere controversie giuridiche con decisioni vincolanti per i litiganti, affidate a giudici privati, in alternativa ai giudici dello Stato. In altre parole, la soluzione alla lite viene offerta non da giudici togati ma da privati cittadini (gli arbitri appunto), scelti liberamente dalle parti e ai quali le stesse sottopongono una controversia, chiedendo di analizzarla e infine di deciderla.

L'attività degli arbitri coincide sostanzialmente con quella del giudice in quanto, quale strumento eteronomo di risoluzione delle liti, i giudici privati godono del potere, affidato loro dalle parti, di determinare in maniera vincolante, al pari di una sentenza, le regole di condotta del rapporto controverso. Tale potere, pur avendo una efficacia paragonabile a quella della sentenza (si veda all'uopo il nuovo art. 824 *bis* c.p.c.) non è però da ritenersi esercizio di attività giurisdizionale dal momento che, mentre il giudice può decidere prescindendo dal consenso delle parti, l'arbitro ha facoltà di vincolare i litiganti solo nei limiti in cui questi gli concedano tale autorità. D'altra parte, solo il primo esercita un potere autoritativo-pubblicistico, mentre il secondo è e resta un privato cui è affidata da altri privati l'autorità di decidere una controversia.

L'arbitrato non è quindi giurisdizione intesa come esercizio di poteri autoritativi. Considerarlo tale comporterebbe una violazione dell'art. 102 cost. Ed invero, la legittimità costituzionale dell'opzione arbitrale posa sul dato che gli arbitri non rappresentano una forma speciale di giurisdizione sicché la loro funzione non confligge con la previsione costituzionale in forza della

Scuola e Ricerca 2019.indb 41 12/04/19 12:23

quale non possono essere istituiti giudici speciali. D'altra parte, l'art. 102 cost., che fissa il monopolio della giurisdizione statale, non va inteso in senso assoluto ma solo nel senso di vietare l'istituzione di giudici straordinari o speciali[60].

Non è neppure in contrasto con l'art. 24 cost. che sancisce il diritto di azione: quando le parti scelgono la via dell'arbitrato, precludendo così l'accesso alla via giurisdizionale (pure garantita dall'art. 24 cost.) optano per una "sostituzione" della tutela pubblica con quella privata senza però rinunciare a far valere i propri diritti. In altri termini, l'autonomia delle parti nell'ambito dei diritti disponibili opera come presupposto del potere loro attribuito di far decidere controversie da privati nelle forme e nei modi stabiliti dall'ordinamento giuridico.

Più di recente la Suprema Corte[61] ha sancito che la compatibilità tra arbitrato e Costituzione risiede nella volontà concorde delle parti che, nell'ambito dei diritti disponibili, possono scegliere di affidare la controversia insorta o insorgenda ad un giudice privato quando questa sia conoscibile dal giudice ordinario. Inoltre, affinché il ricorso all'arbitrato possa dirsi legittimo occorre che esso sia disciplinato da norme di legge che assicurino idonee garanzie processuali tanto sul piano dell'imparzialità dell'organo giudicante, quanto sul rispetto del contraddittorio nonché che sia sempre fatta salva la possibilità di impugnare la decisione arbitrale davanti agli organi della giurisdizione ordinaria.

Tali requisiti, oltre a rendere compatibile la via arbitrale con gli artt. 24 e 102 cost., integrano quanto richiesto dalla Corte Europea sui diritti dell'uomo per rispettare la Convenzione di Roma del 4 novembre 1950.

[60] C. cost., 14.7.1977, n. 127.
[61] Cass., 24153/2013, cit.

Scuola e Ricerca 2019.indb 42 12/04/19 12:23

Produzione di nanoparticelle solido-lipidiche tramite membrane

Chiara D'Oria[*]

Spinta dall'incremento nella domanda di materiali, energia e prodotti, l'ingegneria chimica oggi sta affrontando una sfida cruciale: supportare una crescita industriale sostenibile. Lo sviluppo sostenibile è una forma di progresso che non compromette la possibilità delle future generazioni di perdurare nello sviluppo, preservando la qualità e la quantità del patrimonio e delle riserve naturali. L'obiettivo è di mantenere uno sviluppo economico compatibile con l'equità sociale e gli ecosistemi, operante quindi in regime di equilibrio ambientale.

Una soluzione possibile è l'intensificazione di processo (PI: *process intensification*), una strategia innovativa che punta a migliorare i processi di fabbricazione e di trattamento diminuendo, tramite tecniche innovative, il rapporto taglia delle apparecchiature/produttività, il consumo di energia e la produzione di scarti[1].

I processi in membrane soddisfano i requisiti dell'intensificazione di processo perché possono potenzialmente sostituire tecniche convenzionali ad alto consumo energetico.

L'emulsificazione a membrana è un metodo semplice, con potenziali applicazioni in molti settori, che ha ricevuto crescenti attenzioni negli ultimi anni. In confronto con altri metodi, come omogeneizzazione a caldo o a freddo e sistemi rotore-statore, richiede molto meno energia per produrre gocce con distribuzione di diametri ben definita.

L'emulsificazione a membrana è una tecnica appropriata per la produzio-

[*] Maturità Scientifica Liceo "G. Banzi Bazoli" Lecce, 2002. Laurea di Primo Livello e Laurea Specialistica in Ingegneria Chimica conseguite presso il Politecnico di Torino. Esperienze professionali: in Exxon Mobil dal 03/12/2007, Ingegnere di Processo presso la Raffineria SARPOM di S. Martino di Trecate e presso la Raffineria Exxon di Rotterdam (Olanda). Posizione attuale: Process Safety Engineer. Pubblicazioni: D'Oria C., Charcosset C., Barresi A.A, Fessi H., *Preparation of solid lipid particles by membrane emulsification - Influence of process parameters*, in «Colloids and Surfaces. A Physicochemical and Engineering Aspects», 338, 2009, pp. 114-118.

[1] E. Drioli, E. Curcio, *Membrane engineering for process intensification: a perspective*, in «Journal of Chemical Technology and Biotechnology», 83, 2007, pp. 223-227.

Scuola e Ricerca 2019.indb 43 12/04/19 12:23

ne di emulsioni singole e multiple, per esempio per la produzione di[2]:

- Sistemi di rilascio di principi attivi: emulsioni acqua in olio in acqua (*w*/*o*/*w*) preparate tramite emulsificazione a membrana sono state utilizzate per il trattamento del cancro al fegato tramite chemioterapia ad iniezione in arteria.
- Emulsioni alimentari: il vantaggio dell'emulsificazione a membrana è la bassa tensione di taglio alla quale sono sottoposte le particelle. Questo preserva le proprietà chimiche e fisiche di molecole sensibili come le proteine.
- Microsfere: microsfere polimeriche con una distribuzione di taglie molto ristretta sono necessarie per applicazioni come materiali per la cromatografia, toner liquidi e secchi per elettrofotografia e sistemi di rilascio di principi attivi.
- Nanoparticelle solide lipidiche (*SLN – solid lipid nanoparticles*): metodo alternativo ed innovativo per il trasporto ed il rilascio di principi attivi.

Un metodo di emulsificazione a membrana è l'emulsificazione diretta a flussi incrociati: la fase dispersa è pressata attraverso i pori di una membrana microporosa, mentre la fase continua fluisce lungo la superficie della membrana.

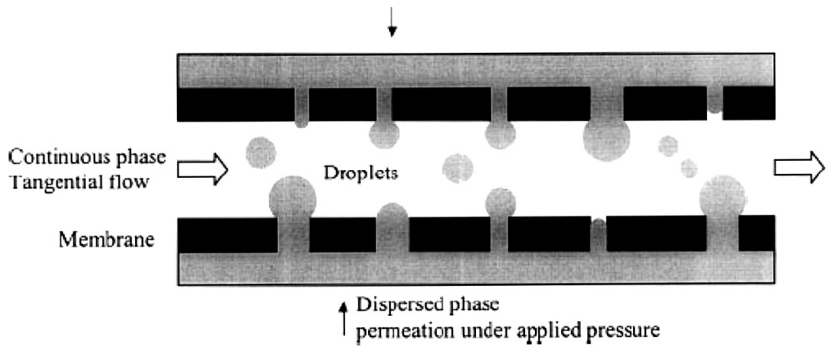


Fig. 1 - Emulsificazione a membrana (da C. Charcosset *et alii*).

Le gocce crescono all'uscita dei pori fino a quando, raggiunta una certa dimensione, si staccano. Questa dimensione può essere determinata tramite un bilancio tra: la forza di trascinamento sulla goccia dovuta al flusso

[2] C. Charcosset, I. Limayem, H. Fessi, *The membrane emulsification process – a review*, in «Journal of Chemical Technology and Biotechnology», 79, 2004, pp. 209-218.

Scuola e Ricerca 2019.indb 44 12/04/19 12:23

di fase continua, il galleggiamento della goccia, la tensione interfacciale e la pressione di trascinamento. La goccia all'uscita dai pori tende ad avere una forma sferica sotto l'effetto della tensione interfacciale, ma a seconda della velocità della fase continua e dell'angolo di contatto tra le gocce e la superficie, si possono verificare delle deviazioni dalla sfericità. Il diametro finale e la distribuzione di diametri non sono determinati solo dal diametro dei pori della membrana ma anche dal grado di coalescenza delle gocce, sia sulla superficie della membrana che nel cuore della soluzione. Le molecole di tensioattivo nella fase continua hanno lo scopo di stabilizzare l'interfaccia della nuova goccia formata e prevengono la coalescenza subito dopo la formazione della goccia.

Le gocce, formate all'uscita dei pori, crescono fino ad una dimensione critica e sono portate via dalla fase continua che fluisce in senso parallelo alla superficie della membrana. La caratteristica di questo metodo sta nel fatto che il diametro delle particelle che si formano è controllato principalmente dalla scelta della membrana, e non è quindi la turbolenza del moto a causare la rottura della fase lipidica. Questo processo è inoltre molto semplice, la richiesta di energia è potenzialmente molto bassa (10^4-10^6 J/m^3 mentre i tradizionali metodi meccanici richiedono 10^6-10^8 J/m^3)[3] così come la quantità di tensioattivi richiesti. L'emulsione che si ottiene ha una distribuzione di diametri molto ristretta.

Come accennato sopra, l'emulsificazione a membrana è un processo adatto alla produzione di *SLN*. Le *SLN* sono state introdotte nel 1991 e rappresentano un metodo di trasporto alternativo ai sistemi colloidali come emulsioni, liposomi, micro- e nano- particelle polimeriche. Esse consistono di una matrice interna fatta da un lipide solido, stabilizzata da componenti come tensioattivi od altre molecole organiche, in soluzione acquosa. La soluzione acquosa può essere facilmente trasformata in un componente secco tramite essiccamento o liofilizzazione[4].

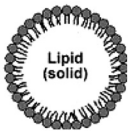


Fig. 2 - Nanoparticella solido-lipidica (da www.azonano.com).

[3] C. Charcosset, I. Limayem, H. Fessi, *The membrane emulsification process – a review*, cit.
[4] www.azonano.com.

Scuola e Ricerca 2019.indb 45 12/04/19 12:23

Le *SLN* mettono insieme i vantaggi di nanoparticelle polimeriche, emulsioni e liposomi. Sono molto simili alle nanoparticelle polimeriche in quanto la matrice solida può fungere da agente protettivo di principi attivi incorporati al suo interno, contro fenomeni di degradazione chimica e fisica; inoltre risultano essere simili ad emulsioni e liposomi in quanto sono composte da molecole (lipidi) tollerate dall'organismo e biodegradabili.

L'ulteriore vantaggio che le caratterizza è che possono essere facilmente prodotte su larga scala: le *SLN* presentano i vantaggi dei sistemi di trasporto tradizionale ed evitano i loro svantaggi.

Esse possono essere utilizzate soprattutto in campo farmaceutico e cosmetico: molti principi attivi sono già stati incorporati in *SLN*. Un fattore sicuramente molto importante per giudicarne la convenienza all'uso è la loro capacità di incorporamento.

Le nanoparticelle solide lipidiche (*SLN*) sono particelle lipidiche con un diametro medio compreso tra 50 e 1000 nm. Possono essere ottenute tramite emulsioni sostituendo la sostanza lipidica liquida con una solida. Le *SLN* presentano i vantaggi di tutti i sistemi colloidali che sono:

- La possibilità di svolgere il rilascio controllato di un farmaco;
- Aumentare la stabilità di un farmaco;
- La possibilità di incorporare sostanze idrofile e lipofile;
- Non sono biotossiche;
- L'assenza di solventi organici;
- Non presentano problemi relativi a sterilizzazione e produzione su larga scala.

Nel processo di emulsificazione a membrana per la produzione di *SLN* la fase lipidica viene fatta passare all'interno della membrana ad una certa pressione, permettendo così la formazione di piccole gocce. Le gocce lipidiche solidificano nella fase acquosa e sono portate via in senso tangenziale alla superficie della membrana stessa. Per garantire l'applicazione delle *SLN* in campo farmaceutico e alimentare, è importante valutare i parametri operativi che influiscono sulla produzione e sul diametro delle particelle che si formano in emulsione.

Nel processo analizzato, la fase lipidica è fatta passare sotto pressione attraverso i pori di una membrana, ad una temperatura superiore a quella di fusione del lipide. La fase acquosa viene fatta passare all'interno della membrana e porta via le gocce che si formano all'uscita dei pori. Le *SLN* si formano grazie al successivo raffreddamento della preparazione alla temperatura ambiente.

Scuola e Ricerca 2019.indb 46 12/04/19 12:23

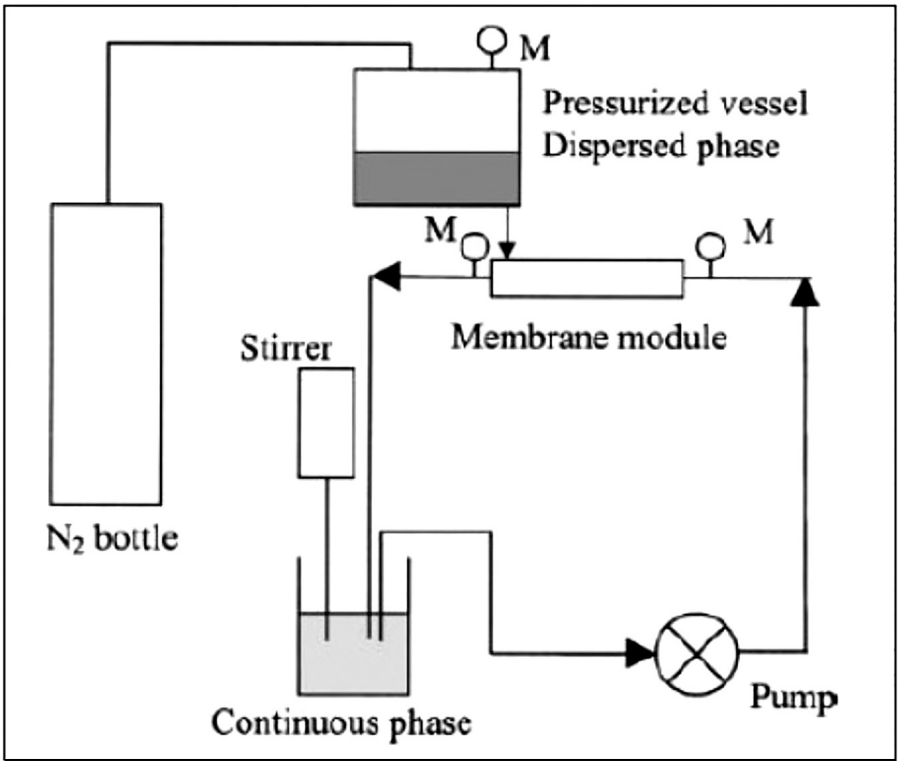


Fig. 3 - Tipico schematico sperimentale per testare il processo di emulsificazione a membrana (da C. Charcosset *et alii*).

I parametri che influenzano il processo e quindi il diametro delle particelle ottenute sono:

• Proprietà delle sostanze utilizzate come: viscosità, tensione interfacciale e densità;

• Caratteristiche della membrana come: diametro e dimensione dei pori; porosità; angolo di contatto con la parete;

• Parametri di processo come: pressione transmembrana; velocità della fase continua; temperatura.

Una considerazione importante è che, quanto più piccolo è il diametro dei pori della membrana, tanto più ristretta risulta essere la curva granulometrica di distribuzione dei diametri.

In questo caso si nota che le emulsioni ottenute con membrane idrofobe hanno diametri più elevati rispetto a quelle ottenute con membrane idrofile.

Per quanto riguarda invece l'influenza dei parametri di processo, molto importante è il valore di velocità della fase continua: se la velocità aumenta

Scuola e Ricerca 2019.indb 47 12/04/19 12:23

(in particolare se il regime diventa turbolento), anche il rapporto tra diametro delle gocce e diametro dei pori aumenta radicalmente.

Al variare della composizione della fase continua si nota invece che è possibile ottenere una distribuzione dei diametri più ristretta se la composizione di stabilizzante nella fase continua aumenta. Questo fattore influenza infatti la tendenza delle particelle a coalescere tra loro.

In generale possiamo sicuramente affermare che il parametro che più influisce sul processo di emulsificazione a membrana per la produzione di *SLN* è la facilità della fase dispersa ad attraversare i pori della membrana: è questa proprietà che rende così differenti i risultati ottenuti per diverse fasi. La presenza di uno stabilizzante evita la coagulazione delle particelle e quindi impedisce un aumento del diametro medio della popolazione. Per scegliere le migliori condizioni operative è necessario sapere se è preferibile, per le successive applicazioni delle preparazioni, ottenere distribuzioni più ristrette oppure diametri più piccoli.

È inoltre possibile confrontare i risultati ottenuti con quelli predetti dai modelli matematici sviluppati dall'"*Institute of membrane technology*": questi modelli sono generalmente molto utili per prevedere i cambiamenti nel diametro delle gocce al variare delle condizioni operative.

L'emulsificazione a membrana è una tecnica per la produzione di emulsioni che risponde ai requisiti dell'intensificazione di processo. Uno degli obiettivi futuri dell'ingegneria chimica è ideare e mettere in pratica processi sostenibili di produzione e lavorazione di materie prime, con lo scopo di ridurre i consumi energetici e le dimensioni degli attuali impianti industriali, preservando la qualità dei prodotti ottenuti.

Scuola e Ricerca 2019.indb 48 12/04/19 12:23

Cancro, sostanze cancerogene e alimentazione

Valeria Saracino[*]

«Non si può pensare bene, amare bene,
dormire bene, se non si è mangiato bene».
VIRGINIA WOOLF

«*Fa' che il tuo cibo sia la tua unica medicina e che la tua medicina sia il tuo cibo*»: queste sono le famose parole di Ippocrate di Cos (Cos, 460 a.C. circa - Larissa, 377 a.C.). Il padre della medicina, ben 400 anni prima della nascita di Cristo, aveva già compreso l'importanza dell'alimentazione in rapporto alla nostra salute ed al nostro benessere psico-fisico[1].

Negli ultimi anni si pone sempre più attenzione ad una corretta alimentazione, sin dai primi anni di età, in quanto una dieta poco equilibrata, al limite della scorrettezza, può essere la causa di alcune patologie, anche gravi, quali dislipidemie, diabete e il cancro. Concentriamoci, dunque, su quest'ultima malattia, purtroppo sempre più diffusa in questi anni e su eventuali correlazioni che una scorretta alimentazione possa avere con l'insorgenza del tumore.

Cos'è il cancro?

Con il termine "cancro", si fa riferimento ad una condizione patologica caratterizzata dalla proliferazione non controllata di cellule che hanno la capacità di infiltrarsi nei normali organi e tessuti dell'organismo alterandone la struttura e il funzionamento. Il cancro ha anche la capacità di localizzarsi a distanza dalla malattia primitiva, ed in questo caso si parla di malattia se-

[*] Maturità Scientifica Liceo "G. Banzi Bazoli" Lecce, 2002. Laurea di Primo Livello in Scienze Biologiche e Laurea Specialistica in Biologia Molecolare conseguite presso l'Università del Salento, Lecce. Master Universitario di I Livello in Data Manager in Oncologia, Università del Salento. Esperienze professionali: Docenza al Master Universitario di I Livello in Data Manager in Oncologia c/o Università del Salento. Posizione attuale: Data Manager/Clinical Study Coordinator c/o U.O. Oncologia Medica Ospedale Vito Fazzi di Lecce. Autrice e coautrice di oltre 30 tra Pubblicazioni su riviste nazionali ed internazionali, Poster ed Abstract a congressi nazionali ed internazionali.

[1] https://medicinaonline.com/2014/03/31/.

Scuola e Ricerca 2019.indb 49 12/04/19 12:23

condaria o metastatica. I tumori si dividono in tumori solidi, caratterizzati da una massa compatta di tessuto, e tumori del sangue (es: linfomi e leucemie).

È possibile classificare i tumori in vari modi differenti, a seconda dell'organo nel quale si sviluppano, del tipo di cellule che si vengono a formare, dello stadio al quale si trova la malattia alla diagnosi, dell'aggressività e della possibilità di sviluppo di metastasi.

Il cancro è causato da mutazioni del DNA all'interno delle cellule. Il DNA cellulare contiene informazioni su come le cellule debbano crescere e moltiplicarsi. Errori in queste istruzioni fanno in modo che la cellula diventi cancerosa.

Le mutazioni genetiche possono guidare una cellula sana in modo che:

- si moltiplichi in maniera anormale, creando così un numero maggiore di cellule malate;
- non contrasti la crescita cellulare anormale: le cellule normali contengono geni chiamati oncosoppressori, che riconoscono la crescita cellulare anomala ed agiscono per fermarla. Quando c'è un errore in questi geni, tale funzione può esserne indebolita o perfino interrotta. Questo permette alle cellule mutate di continuare a crescere e dividersi;
- commetta errori nella riparazione del DNA: i geni sono in grado di identificare e riparare gli errori eventualmente presenti all'interno del DNA stesso. Una mutazione può comportare che alcuni errori non vengano rilevati, permettendo l'accumulo di differenti mutazioni e, in ultimo, la comparsa del cancro.

Le mutazioni genetiche possono essere presenti fin dalla nascita, oppure, in altri casi, possono essere causate da virus, infiammazioni croniche o dagli stessi ormoni prodotti dall'organismo. Possono tuttavia essere causate anche da fattori esterni all'organismo, come i raggi ultravioletti (UV), le sostanze chimiche cancerogene o le radiazioni.

Gli scienziati pensano che sia necessaria la presenza contemporanea di più di una mutazione per dare luogo alla maggior parte dei tumori. Alcuni tumori ematologici possono derivare da una singola mutazione, ma la maggior parte di quelli che si formano negli organi interni, come ad esempio polmoni e colon, partono da molte differenti mutazioni. Non è ancora chiaro quante mutazioni si debbano sommare per dar luogo ad un tumore, anche se si pensa che questo vari a seconda del tipo di tumore.

Le mutazioni genetiche presenti alla nascita si sommano con quelle acquisite nel corso del tempo e danno luogo al cancro. Questo significa che le mutazioni presenti alla nascita sono necessarie ma non sufficienti per lo

Scuola e Ricerca 2019.indb 50 12/04/19 12:23

sviluppo del cancro. Saranno infatti necessarie una o più altre mutazioni per causare il tumore. La mutazione genetica rende solo più probabile che una persona sviluppi il tumore se esposta ad altri fattori di rischio. Le mutazioni danno il via al processo, mentre i fattori di rischio giocano un ruolo nello sviluppo della malattia. Il cancro si può, quindi, definire una malattia multifattoriale; in essa giocano un ruolo fondamentale sia le mutazioni genetiche, sia i fattori ambientali.

I trattamenti oncologici variano a seconda della sede, che viene identificata come *primaria*, dello stadio della malattia (secondo il metodo TNM di stadiazione, riconosciuto a livello mondiale)[2], della presenza o meno di malattia secondaria (a distanza) e delle condizioni di salute generale del paziente. Possono consistere in terapie di tipo chirurgico, medico (chemioterapia e terapie biologiche) o radioterapico, che possono essere somministrate singolarmente o in maniera combinata.

Quando la fase di trattamento è terminata, esiste poi un periodo di tempo durante il quale vengono effettuati esami diagnostici e controlli per verificare l'efficacia delle terapie somministrate, detta fase di *follow-up*[3].

Focus on*: la genetica del cancro*

Il cancro, quindi, è una malattia genetica causata dall'accumulo di un numero critico di anomalie genetiche (mutazioni ed alterazioni cromosomiche) e di modificazioni epigenetiche in geni che controllano la proliferazione, il differenziamento, la morte e l'integrità del patrimonio genetico cellulare. In un processo "*multistep*", le cellule tumorali acquisiscono una serie di proprietà che le rendono inizialmente svincolate dai normali meccanismi di controllo di crescita cellulare e che, nelle fasi più avanzate, porta alle metastasi, ossia all'invasione e colonizzazione di tessuti ed organi distanti dalla sede di

[2] TNM è l'acronimo di *Tumour, Node, Metastasis*. Questo sistema permette di descrivere la dimensione di un tumore primario, se il cancro si è esteso ai linfonodi e se si è diffuso in una parte diversa del corpo con metastasi; a ciascuna delle lettere che compone l'acronimo, viene associato un numero: con la lettera T ci si riferisce alla dimensione del tumore e la scala va da 1, che identifica i tumori più piccoli, a 4 per quelli più grandi; la lettera N, che indica il coinvolgimento dei linfonodi, può essere seguita da un numero che va da 0, in caso di nessun linfonodo coinvolto, a 3, se molti linfonodi sono stati coinvolti dalla diffusione tumorale; la M, che sta per metastasi, può avere valore 0, se il tumore è rimasto circoscritto alla sua sede primaria, o 1, quando il tumore si è diffuso ad altre aree del corpo. https://www.airc.it/cancro/.

[3] https://www.humanitas.it/malattie/cancro-e-tumore.

Scuola e Ricerca 2019.indb 51 12/04/19 12:23

origine del tumore. Le mutazioni possono verificarsi spontaneamente o possono derivare da errori di replicazione o da danni al DNA causati da agenti interni o esterni. Infatti, anche se i tumori sono intrinsecamente genetici, molti fattori ambientali, tra cui agenti fisici (ad esempio le radiazioni) e sostanze chimiche (ad esempio il fumo di sigaretta e l'amianto), possono avere un ruolo causale sulle mutazioni e agire quindi come cancerogeni[4].

Qualunque sia l'origine di un tumore, spontanea o indotta, ed i meccanismi molecolari che lo generano, il progressivo aumento delle mutazioni con l'avanzare dell'età spiega perché l'incidenza della maggior parte dei tumori sia direttamente correlata con l'invecchiamento. Di regola, la mutazione è somatica, ossia colpisce una cellula dell'organismo e non viene trasmessa per via ereditaria. In una minoranza di casi, questa mutazione è presente a livello costituzionale, cioè in tutte le cellule dell'individuo e può quindi essere ereditata da uno o entrambi i genitori attraverso la linea germinale. I soggetti con un difetto costituzionale in tutti gli organi e tessuti sono geneticamente predisposti a sviluppare uno o più tumori ereditari nel corso della vita: il loro rischio di ammalarsi di un tumore è pertanto superiore a quello della popolazione generale[5].

La maggior parte dei tumori sono sporadici e sono contraddistinti esclusivamente da mutazioni acquisite in un tessuto nel corso della vita, a carico di oncogeni, oncosoppressori e geni della riparazione del DNA. Gli oncogeni sono geni cellulari dotati di proprietà oncògene trasformati; si tratta spesso di sequenze di DNA omologhe, cioè molto simili, a sequenze "*v-onc*" presenti in alcuni Retrovirus, ossia in virus a RNA capaci di causare tumori in animali. Il termine protooncogene, usato spesso come sinonimo di oncogene, è in realtà riferito alla versione normale del gene che può essere convertito in oncogene vero e proprio e contribuire alla trasformazione cellulare principalmente con un meccanismo di mutazione. Alternativamente, la formazione del tumore può essere indotta da un'amplificazione (più copie del gene) o da alterazioni cromosomiche che causano un'aumentata sintesi del suo prodotto proteico o la produzione inappropriata in tessuti in cui normalmente non è presente. Si tratta in ogni caso di eventi "*gain of function*" che determinano un acquisto di funzione e la mutazione di una singola copia del gene è sufficiente ad alterare il processo cellulare da essi controllato. Gli oncogeni vengono classificati in base a localizzazione e funzione del loro prodotto proteico in: fattori di crescita; recettori per fattori di crescita, trasduttori in-

[4] http://www.signgenetics.eu/it/content/genetica-del-cancro.
[5] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 52 12/04/19 12:23

tracellulari, fattori di trascrizione nucleare ed inibitori dell'apoptosi. I geni oncosoppressori hanno la funzione di sopprimere una proliferazione cellulare inappropriata o, più in generale, la trasformazione neoplastica. Hanno quindi funzioni opposte a quelle degli oncogeni. In condizioni normali, i processi di proliferazione, differenziamento e morte cellulare sono il risultato di un delicato equilibrio che deriva dall'azione bilanciata di entrambe le categorie di geni, oncogeni e oncosoppressori. La mutazione di una singola copia dell'oncosoppressore consente ancora il funzionamento del gene a livelli sufficienti e quindi non è associato allo sviluppo del tumore, mentre il danneggiamento o la perdita di entrambe le copie determina invece la "*loss of function*", ossia l'inattivazione completa della sua funzione, che induce, perciò, la comparsa del tumore. I geni della riparazione del DNA, detti anche geni mutatori, sono in grado di determinare, quando alterati, un aumento del tasso di mutazione e/o un'instabilità genetica che facilita l'acquisizione progressiva di mutazioni in oncogeni ed oncosoppressori che portano allo sviluppo di un tumore. A differenza dei geni precedenti, essi hanno quindi un ruolo indiretto nella genesi del cancro: la mutazione di un gene mutatore determina, infatti, una perdita della sua funzione riparativa e quindi nel meccanismo di controllo sulla stabilità del materiale genetico che è essenziale per uno sviluppo normale delle cellule[6].

L'identificazione nei tumori di alcune anomalie genetiche, soprattutto quelle a carico degli oncogeni, è importante in termini di diagnosi, prognosi e terapia. Ad esempio, la traslocazione 9;22 che attiva l'oncogene *abl* e che comporta la formazione di un cromosoma 22 anomalo (detto cromosoma Philadelphia) è specifica della leucemia mieloide cronica ed è fondamentale per fare correttamente questa diagnosi. Inoltre, il monitoraggio del midollo osseo mediante citogenetica o analisi molecolare può documentare il raggiungimento e la persistenza della guarigione o, alternativamente, può diagnosticare precocemente la ripresa della malattia. L'amplificazione di alcuni oncogeni, quali ad esempio *N-MYC* (nel neuroblastoma) e *HER-2* (nel carcinoma della mammella), è riscontrata spesso in fasi avanzate di malattia e ha significato prognostico negativo. Molto importante è oggi la ricerca rivolta alla *target therapy* per lo sviluppo di farmaci mirati che agiscono in maniera specifica sulle proteine alterate o iper-espresse prodotte da un oncogene attivato, quali ad esempio Imatinib (inibitore di *abl*) nella leucemia mieloide cronica e Trastuzumab (anticorpo anti-HER-2) nel carcinoma mammario[7].

[6] *Ivi*.
[7] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 53 12/04/19 12:23

Le persone con una malattia/sindrome ereditaria di predisposizione al cancro sono a rischio di sviluppare tumori in giovane età, spesso multipli ed in diversi distretti corporei, sebbene di solito predomini un certo tumore. Il numero di geni responsabili di forme di predisposizione ereditaria al cancro è in continua crescita e attualmente se ne conoscono quasi un centinaio, implicati in una cinquantina di diverse sindromi, ciascuna delle quali presenta le sue specificità, legate alla sede e tipologia dei tumori. Nella maggior parte dei pazienti, la predisposizione viene ereditata con modalità autosomica dominante con penetranza incompleta ed interessa un gene oncosoppressore.

In questi casi la cancerogenesi segue il modello *two-hits*, per cui la prima mutazione è ereditata, mentre la seconda, somatica, disattiva l'altro allele. Viceversa, nelle forme tumorali sporadiche entrambe le mutazioni devono avvenire a livello somatico. Noto anche come "ipotesi di Knudson", questo modello è stato formulato per la prima volta più di quaranta anni fa per spiegare l'origine del retinoblastoma, un raro tumore infantile della retina, ma viene oggi esteso a moltissime altre forme tumorali ereditarie (ad esempio geni *APC*, *PTEN*, *p53*, *VHL*, *NF1*, *NF2*). Anche alcuni geni della riparazione del DNA trasmettono la predisposizione con analogo meccanismo autosomico dominante, in accordo con il suddetto modello (ad esempio geni *MisMatch Repair-MMR, BRCA1, BRCA2*). Meno frequentemente l'ereditarietà imputabile ad essi è autosomica recessiva (ad esempio gene MUTYH del sistema *Base Excision Repair-BER*).

Numerose sono inoltre le sindromi da instabilità genetica, spesso associate allo sviluppo di tumori, con ereditarietà di tipo autosomico recessivo legate a mutazioni in geni appartenenti a diversi sistemi di riparazione e/o di controllo dell'integrità del DNA (ad esempio geni *FANC*, *BLM*, *ATM*, geni *XP* del sistema *Nucleotide Excision Repair-NER*). Le rare forme di predisposizione dovute a oncogeni sono invece sempre dominanti (ad esempio geni *RET*, *KIT*, *MET*)[8].

Nella Tabella 1 sono riportati alcuni esempi relativi ad alcune tra le sindromi di predisposizione al cancro più note, le principali manifestazioni cliniche (tumorali e non), le modalità di trasmissione (autosomico dominante o autosomico recessivo) ed i geni coinvolti.

[8] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 54 12/04/19 12:23

Sindrome/Malattia	Patologia	Trasmissione	Gene/Geni
Retinoblastoma ereditario	Retinoblastoma	Autosomico dominante	*Rb*
Poliposi Adenomatosa Familiare	Adenomi colo-rettali, cancro colo-rettale, adenomi gastroduodenali	Autosomico dominante	*APC*
Sindrome Li-Fraumeni	Sarcomi, cancro mammario, tumori cerebrali, carcinoma surrenalico	Autosomico dominante	*P53*
Sindrome di Cowden	Cancro mammario, cancro tiroideo	Autosomico dominante	*PTEN*
Neurofibromatosi	Neurofibromi, gliomi, schwannomi, meningiomi, leucemie, macchie *cafe-au-lait*	Autosomico dominante	*NF1, NF2*
Von Hippel-Lindau	Tumore renale, feocromocitoma, angiomi	Autosomico dominante	*VHL*
Sindrome di Lynch	Cancro colo-rettale, cancro dell'endometrio	Autosomico dominante	*MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM*
Cancro della mammella e dell'ovaio ereditario	Cancro mammario, cancro ovarico	Autosomico dominante	*BRCA1, BRCA2*
Poliposi MUTYH-Associata	Polipi colo-rettali, cancro colo-rettale	Autosomico recessivo	*MUTYH*
Anemia di Fanconi	Pancitopenia, leucemia acuta, tumori solidi, malformazioni varie	Autosomico recessivo	*FANCA, FANCB, FANCC, FACD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL*
Sindrome di Bloom	Eritema, diabete, ipogonadismo, leucemia, tumori solidi	Autosomico recessivo	*BLM*
Xeroderma Pigmentoso	Lesioji cutanee da ipersensibilità UV, carcinomi epiteliali	Autosomico recessivo	*XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV*
Neoplasia Endocrina Multipla di tipo II	Carcinoma midollare tiroideo, feocromocitoma, adenomi della paratiroide	Autosomico dominante	*RET*
Atassia-Telengectasia	Atassia, telengectasie, linfomi, leucemie linfatiche B	Autosomico recessivo	*ATM*
GIST (*Gastro-Intestinal-Stromal-Tumours*) ereditari	Tumori stromali gastrointestinali	Autosomico dominante	*KIT*
Carcinoma delle cellule renali papillare ereditario	Tumori renali	Autosomico dominante	*MET*

Tabella 1: esempio di sindromi di predisposizione a cancro più note, manifestazioni cliniche (tumorali e non), modalità di trasmissione e geni coinvolti [riadattata da http://www.signgenetics.eu/it/content/genetica-del-cancro].

Scuola e Ricerca 2019.indb 55 12/04/19 12:23

Il riconoscimento degli individui con un rischio ereditario di cancro, si basa su un'accurata ricostruzione della storia clinica personale e familiare e avviene solitamente nell'ambito di una consulenza genetica oncologica. Sono attualmente disponibili numerosi test genetici che permettono di confermare la diagnosi clinica e di applicare le terapie più idonee, ma soprattutto di individuare precocemente i soggetti che hanno un rischio aumentato e di programmare nel migliore dei modi sorveglianza e prevenzione. Sebbene i tumori ereditari rappresentino solo una piccola frazione di tutti i tumori che oggi affliggono l'umanità (1-10%), le conoscenze di genetica molecolare derivanti dal loro studio hanno cambiato non solo la gestione clinica di questi pazienti e delle loro famiglie, ma hanno fornito importanti informazioni sui processi molecolari coinvolti anche nei corrispondenti, ma ben più numerosi, tumori sporadici. È bene ricordare che oltre alle forme tumorali francamente ereditarie, un numero maggiore di cancri (20-30%) si sviluppa con il contributo simultaneo e sinergico di molteplici caratteri individuali più blandi. Questi fattori genetici di suscettibilità deboli, spesso associati a polimorfismi genetici comuni nella popolazione, sono conosciuti solo in minima parte e rappresentano la principale sfida della ricerca preclinica e clinica[9].

Gli agenti cancerogeni e mutageni

Come già detto in precedenza, esiste nell'ambiente che ci circonda una serie di sostanze che possono causare delle mutazioni genetiche che potrebbero indurre l'insorgenza del cancro. Queste sostanze sono chiamate comunemente cancerogene e mutageni.

Un agente cancerogeno è:

1. una sostanza che risponde ai criteri relativi alla classificazione quali categorie cancerogene 1 o 2, stabiliti ai sensi del Decreto Legislativo 52/97, e successive modifiche ed integrazioni, in attuazione di corrispondenti Direttive Comunitarie (Unione Europea);
2. un preparato contenente una o più sostanze di cui al punto 1, quando la concentrazione di una o più delle singole sostanze risponde ai requisiti relativi ai limiti di concentrazione per la classificazione di un preparato nelle categorie cancerogene 1 o 2, stabiliti ai sensi dei Decreti Legislativi 52/97 e 285/98;
3. una sostanza, un preparato o un processo di cui all'allegato VIII

[9] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 56 12/04/19 12:23

nonché una sostanza od un preparato emessi durante un processo previsto dall'allegato VIII[10].

La categoria 1 comprende sostanze note per gli effetti cancerogeni sull'uomo. Per tali sostanze esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione dell'uomo ad una sostanza e lo sviluppo di tumori[11].

La categoria 2 comprende sostanze che dovrebbero considerarsi cancerogene per l'uomo. Esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione dell'uomo ad una di queste sostanze possa provocare lo sviluppo di tumori, in generale sulla base di adeguati studi a lungo termine effettuati sugli animali ed altre informazioni specifiche[12].

Per le categorie 1 e 2 è utilizzata la seguente specifica frase di rischio: Tossico, R45, può provocare il cancro (Figura 1). Per le sostanze ed i preparati che presentano un rischio cancerogeno soltanto per inalazione (ad esempio sotto forma di polveri, vapori o fumi) deve essere utilizzata la specifica frase di rischio: *Tossico, R49, può provocare il cancro per inalazione*. Un preparato è cancerogeno quando contiene una o più sostanze cancerogene appartenenti alle categorie 1 o 2 in concentrazione maggiore o uguale a 0.1%[13].

Fig. 1 - Simbologia di indicazione per agente tossico, R45 e R46.

I mutageni sono agenti che aumentano la frequenza delle mutazioni. Anch'essi si dividono in due categorie. La categoria 1 comprende sostanze note per gli effetti mutageni sugli esseri umani. Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione degli esseri umani ad una sostanza di questa categoria e le alterazioni genetiche ereditarie (che causano, ad esempio, il cancro). La categoria 2 racchiude le sostanze che dovrebbero

[10] https://www.aulss8.veneto.it/allegati/217-rischio_cancerogeno.pdf.
[11] *Ivi*.
[12] *Ivi*.
[13] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 57 12/04/19 12:23

considerarsi mutagene per gli esseri umani. Esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione dell'uomo ad una sostanza possa provocare lo sviluppo di alterazioni genetiche ereditarie, in generale sulla base di adeguati studi a lungo termine effettuati sugli animali ed altre informazioni specifiche. Per le categorie 1 e 2 viene usata la seguente specifica frase di rischio: *Tossico, R46, può provocare alterazioni genetiche ereditarie*[14].

Nel suddetto allegato VIII (con le modifiche ed integrazioni del Decreto Legislativo del 25/02/2000 n. 66) vengono elencate sostanze, preparati e processi cancerogeni e mutageni; in particolare:

- produzione di auramina col metodo Michler;
- lavori che espongono agli idrocarburi policiclici aromatici presenti nella fuliggine, nel catrame o nella pece di carbone;
- lavori che espongono alle polveri, fumi e nebbie prodotti durante il raffinamento del nichel a temperature elevate;
- processo agli acidi forti nella fabbricazione di alcool isopropilico;
- lavoro comportante l'esposizione a polvere di legno duro[15].

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) giudica cancerogeni o possibili cancerogeni alcuni agenti o esposizioni non previsti come tali nel Decreto Legislativo 626/94 o in altre Leggi nazionali, tra cui la silice libera cristallina e la formaldeide[16].

È possibile che sostanze inserite nella categoria 1 delle sostanze cancerogene secondo lo IARC non siano sempre vietate, perché l'effetto dipende sempre dalla dose: una sostanza può essere cancerogena se assunta ad una specifica dose o ad una più alta, valutata in laboratorio, e non esserlo a quella con cui le persone ne vengono a contatto nella vita quotidiana. Le liste compilate dallo IARC raggruppano le sostanze sulla base della solidità delle prove che dimostrano che una sostanza può provocare il cancro: ad esempio quelle del gruppo 1 hanno precise evidenze di cancerogenicità, ma lo IARC non specifica a partire da quali dosaggi o tempi di esposizione si definiscono cancerogene. L'inserimento nella lista, come precedentemente detto, infatti, richiede che siano disponibili i risultati di studi di laboratorio eseguiti ad altissimi dosaggi o con durate di esposizione molto lunghe, difficilmente replicabili nella vita reale. Se una sostanza non è inserita nelle liste IARC non significa necessariamente che non sia cancerogena, ma che non è stata

[14] *Ivi*.
[15] *Ivi*.
[16] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 58 12/04/19 12:23

studiata o che non esistono dati sufficienti a suggerirne l'inclusione. Prima di preoccuparsi, è importante sapere non solo a che gruppo appartiene una certa sostanza, ma anche quali dosaggi e durate d'esposizione sono necessari a determinare un rischio di tumore[17].

L'alcol, il benzene, la naftalina, farmaci come la ciclosporina, impiegata per impedire il rigetto nei trapianti: tutte queste sostanze hanno in comune l'appartenenza al gruppo 1 dello IARC di Lione, che stila la classifica di ciò che può provocare il cancro (che viene detto cancerogeno o carcinogeno) in base agli studi scientifici. Le sostanze vengono classificate in quattro gruppi. Se ci sono sufficienti evidenze di cancerogenicità negli esseri umani la sostanza viene classificata nel gruppo 1; se ci sono limitate evidenze di cancerogenicità negli esseri umani, ma sufficienti evidenze negli animali di laboratorio, la sostanza viene classificata nel gruppo 1A; se ci sono limitate evidenze di cancerogenicità sia negli esseri umani sia negli animali, la sostanza è classificata nel gruppo 2B; se le prove non sono sufficienti, la sostanza è classificata nel gruppo 3; infine se le prove in esseri umani ed altri animali indicano un'assenza di attività cancerogena, la sostanza è classificata nel gruppo 4[18].

Il gruppo 1 contiene i carcinogeni umani certi e comprende 120 agenti; il gruppo 2A comprende carcinogeni probabili per l'uomo e contiene 82 agenti; il gruppo 2B riunisce i possibili carcinogeni per un totale di 302 sostanze; il gruppo 3 comprende le sostanze non classificabili come carcinogene (sono 501); il gruppo 4, infine raggruppa sostanze probabilmente non carcinogene per l'uomo (in questa categoria c'è una sola sostanza, il *caprolactam*, un precursore del *nylon*). Salta subito all'occhio il dato del gruppo 4: è evidente che le sostanze innocue nel mondo devono essere più di una. Le liste dello IARC, compilate a partire dal 1971 sulla base degli studi disponibili nella letteratura scientifica, includono solo gli agenti studiati perché nei loro confronti c'era un sospetto: nel caso del *caprolactam*, quando il *nylon* si è diffuso nell'abbigliamento, qualcuno ha avuto un dubbio sulla sua innocuità. Così è stato valutato in laboratorio per poi scoprire che non interagisce con le molecole biologiche dell'organismo umano e che quindi non dà alcun problema[19].

La curiosa vicenda del *caprolactam* è utile anche per spiegare come mai le sostanze contenute nel gruppo 1 non sono state vietate e ritirate dal com-

[17] https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/possibile-sostanze-inserite-nella-lista-1-dello-iarc-siano-cancerogene-non-siano-sempre-vietate.

[18] *Ivi*.

[19] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 59 12/04/19 12:23

mercio. Per dimostrare la cancerogenicità di un agente è necessario da un lato valutare l'esposizione di animali di laboratorio a tale sostanza in altissime concentrazioni, di solito molto superiori a quelle che si riscontrano nella vita reale. Dall'altro lato gli esperti dello IARC tengono anche conto di eventuali osservazioni epidemiologiche negli esseri umani. È noto a tutti che chi beve troppo alcol è a rischio di tumori del tratto gastrointestinale, mentre chi fuma tabacco rischia il cancro al polmone in modo proporzionale alla quantità. Le osservazioni epidemiologiche in questo senso sono state rafforzate da studi di laboratorio e di conseguenza sia l'alcol che il tabacco sono entrate nella lista 1. Nonostante ciò, chi beve una piccola quantità di alcol nella vita o fuma una sola sigaretta non vede crescere il proprio rischio oncologico in modo misurabile[20].

Nel 2015 lo IARC ha inserito la carne rossa lavorata, come salumi e carne in scatola, nel gruppo 1 e la carne rossa nel gruppo 2A. Il salame è pericoloso quanto il fumo di sigaretta? No, fumare è molto più dannoso per la salute che mangiare qualche insaccato. A qualcuno verrebbe in mente di vietare salami e prosciutti? Quasi sicuramente no. Lo IARC stabilisce soltanto se una sostanza è con ragionevole certezza un cancerogeno, mentre non paragona tra loro i cancerogeni per la loro potenza. Così le carni rosse sono con ragionevole certezza delle sostanze cancerogene in grado di aumentare il rischio di tumori, ma la probabilità di ammalarsi dipende sia dalle quantità consumate sia dall'intrinseco potere cancerogeno di tali sostanze, il quale, secondo le osservazioni epidemiologiche è più basso, per esempio, del fumo di sigaretta[21]. Vedremo in seguito in maniera più dettagliata questo argomento.

Ecco perché quando leggiamo sui giornali che una sostanza è entrata a far parte di una delle liste dello IARC dovremmo chiederci anche quanto è cancerogena, a quali dosaggi e dopo quanto tempo di esposizione, e quindi preoccuparci eventualmente dei suoi effetti, anche in caso di categorie particolarmente a rischio, come bambini, anziani e donne in gravidanza. Vi sono anche moltissime sostanze di cui il potere cancerogeno è altamente probabile, ma che non sono in nessuna lista poiché mancano gli studi rigorosi richiesti dallo IARC per l'inserimento nel proprio *database*: magari esiste un dato epidemiologico, ma mancano gli studi di laboratorio, o viceversa; oppure ci sono studi incompleti o non conclusivi. Se gli studi non sono completi, o non sono durati un tempo sufficientemente lungo, non si possono trarre conclusioni. Vi sono anche alcune sostanze che sono cancerogene solo se associate

[20] *Ivi*.
[21] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 60 12/04/19 12:23

con altre, ma molte combinazioni non sono menzionate nelle liste IARC perché non sono mai state studiate con sistematicità[22].

Alimenti cancerogeni: verità o menzogna? Facciamo chiarezza…

Nel precedente paragrafo, si è fatto riferimento alla carne rossa come potenziale agente cancerogeno. Esistono pertanto degli alimenti che si possono ritenere cancerogeni e mutageni, ma dobbiamo fare attenzione alla valutazione di tutto questo, in quanto tutt'oggi, tramite *mass-media*, *social network* e chiacchiericcio tra la gente, veniamo giornalmente sommersi da una serie di notizie di questo tipo, ma che dobbiamo leggere in maniera critica e soprattutto verificare che siano state asserite da Specialisti competenti e non da sedicenti tali.

È vero che gli alimenti con la muffa fanno venire il cancro? No, non tutte le muffe sono cancerogene, ma alcuni tipi di funghi della famiglia degli Aspergilli possono contaminare i cibi e rilasciare aflatossine, sostanze tossiche, che sono mutagene e cancerogene per il fegato. Vediamo meglio. Esistono però alcune muffe che possono davvero essere pericolose: sono formate da colonie di funghi *Aspergillus flavus* o *Aspergillus parasiticus*, che si sviluppano soprattutto sui cereali (in particolare sul mais, ma non solo), sui legumi (soia, fagioli), sui semi oleaginosi, come le arachidi, sulle spezie, le granaglie e la frutta secca. Gli aspergilli si sviluppano solo quando gli alimenti sono conservati a temperature tra i 25 e i 32°C e con tassi di umidità dell'ambiente oltre l'80%. Esistono diversi tipi di aflatossine: l'*Aspergillus flavus* produce i tipi B1 e B2, l'*Aspergillus parasiticus* produce sia i tipi B sia i tipi G1 e G2. Esistono altri tipi di aflatossine (circa una ventina), ma queste quattro sono le più pericolose per la salute umana, insieme al tipo M1 che si ritrova nelle carni e nel latte di animali nutriti con mangimi contaminati. L'aflatossina B1 è genotossica (cioè danneggia il DNA e la produzione delle proteine nella cellula) e provoca il cancro del fegato. Alcuni studi hanno messo in relazione l'intossicazione da aflatossina con la mutazione del gene p53, un importante oncosoppressore che, se mutato, priva la cellula di una protezione importante contro il cancro. Se assunta in grandi quantità, come avviene nel caso di una intossicazione acuta (per fortuna rara), l'aflatossina B1 può provocare anche emorragie del tratto gastrointestinale e dei reni.

[22] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 61 12/04/19 12:23

Epidemie di intossicazioni da aflatossine si sono verificate soprattutto in Africa, dove non esistono sistemi di controllo della coltivazione e dello stoccaggio dei cereali. Nel 1993 lo IARC di Lione ha classificato l'aflatossina B1 nel gruppo 1 delle sostanze sicuramente cancerogene per l'uomo. Oltre alle intossicazioni acute, le aflatossine possono "avvelenare" lentamente se assunte in basse dosi e per lunghi periodi. Inoltre, sono particolarmente pericolose per le persone che già soffrono di malattie croniche del fegato.

Le aflatossine resistono alle alte temperature: ecco perché anche i prodotti ottenuti da lavorazione industriali di materie prime contaminate possono essere tossici. Inoltre esse non hanno alcun sapore e le muffe sui cibi non sono indicative della loro presenza. Solo un serio controllo della filiera di coltivazione e produzione consente ai consumatori di essere certi di non correre rischi. L'Unione Europea ha introdotto diverse norme per ridurre al minimo la presenza di aflatossine negli alimenti. Esiste infatti un regolamento (il n. 1881 del 2006) che stabilisce le concentrazioni massime accettabili (in genere non più di semplici tracce, perché non esiste un limite al di sotto dei quali la tossicità non si manifesta).

Un'altra direttiva, datata 2002, stabilisce il livello massimo di aflatossina B1 consentita nei mangimi, dal momento che, come abbiamo detto, queste sostanze si accumulano nel latte e nelle carni degli animali da allevamento. Tutti gli allevatori e coltivatori, così come le industrie alimentari, vengono sottoposti a regolari controlli a campione. I controlli non dipendono dai singoli ma dai sistemi messi a punto dalle autorità per la sicurezza alimentare. Si tratta di sorvegliare i prodotti più a rischio, dal campo fino alla tavola. Per quel che riguarda il mais, per esempio, vi sono regole circa i tempi della raccolta, da effettuare quando l'umidità ambientale non supera i livelli di guardia, così come raccomandazioni per l'essiccazione, in modo che l'involucro dei chicchi non si rompa aprendo la strada alla contaminazione fungina. In fase di conservazione casalinga, è bene evitare di consumare prodotti a base di cereali (pane, torte) quando vi sono tracce di muffa, così come è opportuno rispettare le date di scadenza e le modalità di conservazione di frutta secca, noci e spezie[23].

È vero che i nitrati presenti nell'acqua sono cancerogeni? No, non ci sono prove che i nitrati presenti nell'acqua potabile possano provocare tumori a livello gastrointestinale né altri tipi di tumore. I nitrati sono normalmente

[23] https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/aflatossine-muffe-alimenti.

Scuola e Ricerca 2019.indb 62 12/04/19 12:23

presenti nelle acque, anche in quelle potabili, oltre che in molti alimenti. Di per sé non sono tossici: solo se convertiti in nitriti possono combinarsi con altre sostanze e formare composti che sono ritenuti cancerogeni. L'associazione tra nitrati presenti nell'acqua potabile e cancro non è stata confermata da studi affidabili che abbiano dimostrato una relazione di causa-effetto, ma è stata soltanto ipotizzata in base ad osservazioni inattendibili di scarsa qualità scientifica.

L'ipotesi che i nitrati dell'acqua siano cancerogeni deriva dal fatto che i nitrati (NO_3^-) possono essere convertiti in nitriti (NO_2^-) all'interno del nostro organismo e possono agire da precursori di composti considerati cancerogeni. Il nitrato è un sale stabile e poco tossico, presente in tutte le acque potabili e in diversi alimenti di origine sia animale sia vegetale. Quando il nitrato è ingerito, circa il 20 % può essere trasformato in nitrito. Il nitrito, a sua volta, quando raggiunge stomaco e intestino, può dare origine ad alcuni composti N-nitrosi, le cosiddette nitrosammine, che sono considerate cancerogene: se introdotte direttamente e a dosi elevate, possono infatti indurre alcuni tipi di tumore. La loro cancerogenicità è stata descritta per la prima volta nel 1956, quando John Barnes and Peter Magee dimostrarono che una di queste sostanze, la dimetilnitrosammina, provocava tumori del fegato nei ratti. Tuttavia, non bisogna confondere i nitrati con i loro derivati cancerogeni. Infatti, la relazione tra la formazione di tumori e l'introduzione di nitrati attraverso l'acqua e il cibo non è stata dimostrata.

Inoltre, bisogna considerare le concentrazioni: quelle di nitrati e nitriti nell'acqua potabile sono molto basse, quasi inesistenti. In Italia il decreto legislativo 31/2001, in vigore da dicembre 2003, ha stabilito che i nitriti debbano avere una concentrazione inferiore a 0,5 mg/L, mentre per i nitrati la massima concentrazione consentita è 50 mg/L. Si ritiene che entro questi limiti le acque potabili possano essere consumate in condizioni di sicurezza nell'intero arco della vita. I controlli sanitari che sono svolti regolarmente negli acquedotti riportano che, nella maggior parte delle città italiane, la concentrazione di nitrati e nitriti è ben al di sotto dei limiti legali. Questi dati sono coerenti con quelli raccolti da Altroconsumo, l'associazione dei consumatori che analizza regolarmente la qualità dell'acqua potabile: secondo queste analisi l'acqua prelevata dalle fontanelle di diverse città italiane è di ottima qualità, paragonabile a quella delle acque in bottiglia.

Ancora, va ricordato che il motivo per cui è stato fissato un valore massimo per i nitrati nell'acqua potabile non dipende dalla loro possibile cancerogenicità, ma piuttosto da una forma di tossicità acuta che può colpire i neonati di pochi mesi se l'acqua è utilizzata per ricostituire il latte in polvere

Scuola e Ricerca 2019.indb 63 12/04/19 12:23

o preparare le pappe. In questo caso alte concentrazioni di nitrati possono causare metaemoglobinemia, ossia l'accumulo nel sangue di una forma alterata di emoglobina che non è in grado di legare l'ossigeno e di trasportarlo ai tessuti (si parla di "sindrome del bambino azzurro").

Le principali fonti dell'inquinamento idrico da nitrati e nitriti includono le attività agricole (fertilizzanti inorganici e concimi naturali), le acque reflue e gli scarichi industriali. Il primo studio che tentò, senza successo, di dimostrare un nesso tra i nitrati e i tumori cerebrali nei bambini risale alla fine degli anni Settanta. Da allora sono state condotte numerose ricerche, tra cui studi epidemiologici in popolazioni che si nutrono di cibi e acqua ad alto contenuto di nitrati e nitriti, per capire se ci sia una correlazione tra queste sostanze e l'incidenza dei tumori. Un'analisi riassuntiva di una cinquantina di studi, effettuata dall'Università di Zurigo, ha dimostrato che non vi è relazione tra nitrati e nitriti nell'acqua e tumori dello stomaco, cervello, esofago e nasofaringe.

Non è stata trovata nessuna associazione neppure tra nitrati e tumore della tiroide. Nel 2010, la relazione, basata sulle ricerche scientifiche disponibili, effettuata dallo IARC, ha concluso che «i nitrati/nitriti introdotti con la dieta, in condizioni che favoriscono la formazione dei composti N-nitrosi, potrebbero essere cancerogeni per l'uomo». Non si tratta di una discrepanza con le altre ricerche, ma solo di un'ipotesi che si potrebbe verificare in condizioni particolari e per cui è difficile raccogliere prove. Per esempio, se in un'area geografica in cui viene distribuita acqua ad alto contenuto di nitrati la popolazione si ammala di tumore più spesso rispetto ad altre zone, allora si può ipotizzare che i nitrati contribuiscano ad accrescere il rischio. È però praticamente impossibile dimostrare il nesso di causa ed effetto, perché le stesse sostanze possono essere introdotte (e a concentrazioni ben più elevate) attraverso vegetali e cibi conservati.

In generale i risultati di molti studi sono equivoci perché contengono alcuni elementi che possono creare confusione. Per esempio, in alcuni casi la qualità dell'acqua è stata valutata nello stesso periodo d'insorgenza del tumore, anche se le modificazioni del DNA all'origine del cancro avvengono anche decine di anni prima della sua manifestazione. Molti studi, inoltre, non hanno considerato l'effetto di altri fattori che possono stimolare la trasformazione dei nitrati nei derivati tossici, come la presenza di infezioni batteriche o la concomitante assunzione di farmaci o alimenti. È bene inoltre ricordare che ricerche di laboratorio indicano che l'esposizione cronica, cioè continua, ai nitrati non provoca tumori, nemmeno a livello gastrointestinale[24].

[24] https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/nitrati-acqua.

Scuola e Ricerca 2019.indb 64 12/04/19 12:23

È vero che l'acrilammide negli alimenti può aumentare il rischio di cancro? È probabile, ma non certo negli esseri umani. Studi con animali di laboratorio hanno dimostrato che l'acrilammide aumenta il rischio di sviluppare diversi tumori, a dosi molto più elevate di quelle comuni nell'alimentazione umana.

L'acrilammide è il risultato della reazione tra alcuni zuccheri e l'aminoacido asparagina, entrambi contenuti negli alimenti, in seguito a cotture a temperature molto alte, che in casa si possono raggiungere con la frittura, in forno o con la griglia per periodi prolungati. Risale al 2002 il primo studio che dimostra come la cottura dei cibi sia in grado di generare acrilammide e come siano in particolare le alte temperature a causare la sua formazione. Quantità modeste di acrilammide si sviluppano anche nella cottura o tostatura di cereali, patate o caffè a temperature elevate.

Finora, negli esseri umani non sono state trovate associazioni tra l'esposizione alimentare e un aumento del rischio di cancro. Ciò nondimeno, per precauzione, i grandi produttori di cereali tostati (*corn-flakes* e affini) o *chips* hanno ridotto la temperatura di preparazione onde evitarne lo sviluppo. Ovviamente, ciò non è possibile con le preparazioni casalinghe, per esempio le patate fritte, a meno di utilizzare una friggitrice a temperatura controllata. Non è chiaro se ciò sia possibile anche per la tostatura del caffè. Peraltro, il caffè non viene consumato direttamente, come le patatine, ma è un infuso. Di conseguenza, i possibili livelli di esposizione sono ancora più bassi.

Nel 2016 l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha cercato di stimare a quanta acrilammide alimentare si è esposti per tipo di cibo. Sulla tavola degli adulti i principali responsabili dell'assunzione alimentare di acrilammide sono i prodotti fritti a base di patate (fino al 49% dell'assunzione totale), seguiti dal caffè (34%) e dal pane morbido (23%). Per i bambini e gli adolescenti la fonte principale di acrilammide è rappresentata, anche in questo caso, da prodotti a base di patate fritte (fino al 51%), seguiti da dolci e pasticceria (15%), pane morbido, biscotti e cereali da colazione; negli adolescenti in particolare anche patatine e snack (11%). Nei più piccoli bisogna fare attenzione anche agli alimenti trasformati a base di cereali (fino al 14% dell'esposizione).

È importante notare che questa sostanza si trova anche nelle sigarette, e infatti i livelli di acrilammide nel sangue dei fumatori sono da tre a cinque volte più elevati di quelli che si osservano nei non fumatori. È anche possibile entrare in contatto con l'acrilammide per motivi professionali, soprattutto in chi lavora in settori come la lavorazione della carta, l'industria tessile, la fonderia e le costruzioni.

Scuola e Ricerca 2019.indb 65 12/04/19 12:23

Dal primo studio pubblicato nel 2002, numerosi ricercatori in tutto il mondo hanno cercato di comprendere quanto la produzione di acrilammide attraverso la cottura e la lavorazione degli alimenti, e il successivo consumo, potessero influenzare la salute e il rischio oncologico in particolare. Le informazioni oggi disponibili sull'argomento derivano da due i tipi di studi che hanno portato a risultati non del tutto concordanti. Le ricerche condotte in animali da laboratorio hanno dimostrato che l'esposizione all'acrilammide aumenta il rischio di tumore, ma si tratta di esperimenti condotti utilizzando dosi molto elevate del composto, cioè fino a 1.000-10.000 volte quelle assunte dalle persone con il cibo. Anche per questa ragione è difficile estendere agli esseri umani i risultati ottenuti con questi esperimenti. Per quanto riguarda gli esseri umani, alla fine del secolo scorso l'acrilammide era stata associata a un aumentato rischio di cancro in lavoratori selezionati fortemente esposti alla sostanza, ma a dosi molto superiori a quelle alimentari. Per questo non si può affermare con certezza che l'esposizione all'acrilammide da alimenti faccia aumentare il rischio di cancro.

Una volta ingerita, l'acrilammide viene assorbita dall'intestino, distribuita a tutti gli organi e metabolizzata principalmente in glicidammide. Gli animali di laboratorio esposti all'acrilammide per via orale presentano una maggiore probabilità di sviluppare mutazioni genetiche, che favoriscono la comparsa del cancro, e proprio la glicidammide sembra esserne la causa più probabile. L'acrilammide è anche una sostanza neurotossica, come hanno messo in luce alcune ricerche sui disturbi neurologici, ma anche in questo caso servono ulteriori prove prima di giungere a conclusioni definitive. Le quantità di acrilammide alimentare che si dovrebbe consumare perché il rischio diventi preoccupante sono incompatibili, verosimilmente, con una alimentazione equilibrata e varia. Tuttavia, è consigliabile evitare di esporsi inutilmente all'acrilammide alimentare, dato che non esiste una dose soglia al di sotto della quale si può essere completamente rassicurati. Queste sono le conclusioni del rapporto dell'EFSA. Quindi, se eliminare del tutto l'acrilammide dalla tavola è praticamente impossibile, e forse anche eccessivo, è possibile ridurre la formazione di questo composto con qualche accorgimento: primo, evitare i cibi bruciati, preferendo quelli leggermente dorati; secondo, variare le modalità di cottura preferendo bollitura, cottura al vapore e temperature più basse; terzo, prediligere alimenti con basso contenuto di amido.

Alcuni studi hanno dimostrato che i succedanei del caffè a base di cicoria contengono in media più acrilammide (3mg/kg) di quelli a base di cereali (0,5 mg/kg), oppure che le patate coltivate in terreni con poco zolfo accu-

Scuola e Ricerca 2019.indb 66 12/04/19 12:23

mulano meno asparagina e di conseguenza formano meno acrilammide con la cottura. E ancora, mettere in ammollo le patate prima della cottura può ridurre anche del 40% la formazione di acrilammide, mentre prolungare di soli due minuti la tostatura del pane – da tre a cinque – può aumentare il contenuto di acrilammide da 31microg/kg fino a 118 microg/kg (in relazione al tipo di pane e dalla temperatura).

Il fumo, l'obesità e l'alcol hanno certamente un impatto molto superiore dell'acrilammide alimentare sul rischio di sviluppare un cancro. Non fumare, mantenere un peso equilibrato, e bere alcolici moderatamente sono ancora fra le cose migliori che uno può fare per ridurre il rischio di tumore[25].

È vero che l'olio di palma contiene composti cancerogeni che possono aumentare il rischio di sviluppare un tumore? Sì, ma con una normale alimentazione è molto difficile raggiungere le quantità che aumenterebbero davvero in modo misurabile il rischio individuale di sviluppare un tumore. L'olio di palma viene estratto dai frutti dell'albero della palma. È solido a temperatura ambiente, come il burro e altri grassi animali. Se non viene raffinato, è arancione perché ricco di betacarotene (un precursore della vitamina A). Più utilizzato dall'industria alimentare è l'olio di palmisto, estratto dai semi della stessa pianta. È di colore giallo e contiene una elevata quantità di acido laurico, un acido grasso saturo. L'olio di palma contiene circa il 50% di grassi saturi, mentre l'olio di palmisto può contenerne fino all'80%.

Gli acidi grassi sono, per così dire, i mattoni di cui sono fatti i lipidi, quelli che in linguaggio comune chiamiamo appunto "grassi". Sulla base della struttura chimica gli acidi grassi sono suddivisi in tre grandi gruppi: saturi, se non presentano doppi legami nelle catene carboniose che li compongono; monoinsaturi se vi è un solo doppio legame; polinsaturi con due o più doppi legami. Più numerosi sono i doppi legami, più fluido è il grasso. Gli acidi grassi saturi aumentano il colesterolo LDL nel sangue e quindi il rischio di malattie cardiovascolari. In generale i cibi di origine animale sono più ricchi di acidi grassi saturi di quelli di origine vegetale (ma non sempre, come nel caso dell'olio di palma o dell'olio di cocco). Ci sono però delle eccezioni: gli acidi grassi polinsaturi del gruppo omega-6 riducono i livelli di LDL, mentre gli omega-3 riducono i trigliceridi, un altro tipo di grasso circolante nel sangue che favorisce l'aterosclerosi. Non tutti gli acidi grassi insaturi, d'altra parte, sono sicuri per la salute: alcuni presentano doppi legami in una con-

[25] https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/acrilammide-e-rischio-cancro.

Scuola e Ricerca 2019.indb 67 12/04/19 12:23

figurazione che in chimica si chiama "*trans*" e hanno effetti simili a quelli dei grassi saturi. Gli acidi grassi *trans* si formano in seguito a idrogenazione dei grassi vegetali, un processo necessario anche per produrre la margarina.

L'olio di palma costa poco ed è semisolido, quindi è particolarmente adatto alla preparazione dei dolci. In pratica sostituisce il burro, di cui condivide alcune proprietà nutrizionali: secondo i dati dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN), nell'olio di palma ci sono 49,3 grammi di grassi saturi su 100 grammi, nel burro ce ne sono 51,3. Ovviamente queste percentuali possono variare (seppure di poco) a seconda del tipo di palma o del tipo di latte che si utilizza. L'olio di palma non è l'unico grasso vegetale con un tale livello di acidi grassi saturi: anche il burro di cacao, contenuto in molti prodotti dolciari per la stessa ragione per cui si usa l'olio di palma, raggiunge i 60 grammi di grassi saturi su 100 grammi di prodotto.

Nel marzo del 2016 l'EFSA ha pubblicato i risultati di uno studio condotto dal CONTAM, il comitato interno a EFSA che si occupa di tossicologia alimentare. Oggetto dello studio erano i rischi per la salute umana legati alla presenza di 3- e 2-monocloropropanediolo (MCPD) e dei relativi acidi grassi nel cibo. Di cosa si tratta esattamente? Le tre sostanze esaminate (2-MCPD, 3-MCPD e glicidil esteri degli acidi grassi) si sviluppano durante i processi di lavorazione di grassi e olii vegetali. Sono quindi presenti in molti grassi vegetali (anche in quelli di mais, arachidi, colza, girasole, ecc.) e non solo nell'olio di palma. Perché tali sostanze si formino è necessario che gli olii siano trattati a temperature superiori ai 200 °C: più alte di quelle che sono raggiunte di norma nei processi di lavorazione dell'industria dolciaria, che è la maggiore utilizzatrice di olio di palma. Tuttavia, tali temperature possono essere superate anche nella fase precedente, di raffinazione degli oli. L'olio di palma e di palmisto, però, a parità di quantità di sostanza e di tecnica di lavorazione, ne contengono una percentuale molto più elevata rispetto altri olii vegetali. Queste tre sostanze sono note per essere cancerogene *in vitro* ad altissime concentrazioni: ciò significa che in laboratorio, a concentrazioni difficilmente raggiungibili con la normale alimentazione, sono genotossiche, hanno cioè la capacità di mutare il patrimonio genetico della cellula.

È bene però ricordare che molte altre sostanze alimentari rientrano nella stessa categoria di rischio (per esempio la caffeina, l'alcol, le aflatossine che a volte sono contenute in alcuni derivati dei cereali; per maggiori informazioni si rimanda alla classificazione IARC sul rischio cancerogeno). Nel gennaio 2018 l'EFSA ha aggiornato il suo rapporto alla luce delle nuove pubblicazioni scientifiche in materia, innalzando la dose tollerabile di 3-MCPD da 0,8 microgrammi per chilo al giorno a 2 microgrammi per chilo al giorno. Il

Scuola e Ricerca 2019.indb 68 12/04/19 12:23

rischio è legato alla frequenza e quantità delle consumazioni: non è mai pari a zero, ma per un consumo normale non è neppure molto elevato e rientra in quello che gli epidemiologi considerano il rischio generale legato all'ambiente esterno e agli stili di vita.

Il comitato CONTAM ha dichiarato, riguardo a queste sostanze e al consumo di olio di palma, che non intende stabilire un livello di sicurezza da non superare, perché sarebbe scientificamente scorretto; intende piuttosto emanare un invito a non abusarne (considerando la grande diversità delle fonti possibili, comprese le fritture casalinghe con olio di mais o girasole, che facilmente raggiungono le elevate temperature necessarie alla formazione dei composti tossici). Il CONTAM ha anche invitato, come è corretto, a considerare i tempi di esposizione: i bambini, per esempio, rischiano di essere esposti a queste sostanze per moltissimi anni, data l'attuale durata di vita media, in particolare se allattati artificialmente perché l'olio di palma è uno degli ingredienti di alcuni latti artificiali. Il CONTAM ha però anche notato che dal 2010 al 2015 la quantità di queste sostanze nei prodotti che contengono olio di palma o di palmisto è molto diminuita, probabilmente perché l'industria alimentare ha già messo in atto alcuni cambiamenti nei sistemi di produzione per evitare di raggiungere le temperature critiche durante la preparazione dei cibi. Con la revisione del gennaio 2018, anche l'EFSA afferma che non ci sono possibilità concrete di superare la soglia di sicurezza nel consumo di olio di palma, con la sola possibile eccezione dei neonati allattati esclusivamente con latte artificiale. L'EFSA, con lo studio del 2016, non fornisce risposte (perché non è il suo obiettivo) riguardo a una valutazione globale comparata di rischio tra l'uso di olio di palma e l'uso degli altri grassi che va a sostituire, in primo luogo il burro. Il cancro non è l'unica malattia che può nascere da una scorretta alimentazione: anche le malattie cardiovascolari possono essere provocate da una dieta non equilibrata, e di tale dieta fanno parte anche grassi che eventualmente potrebbero sostituire quello di palma[26].

Gli additivi ed i conservanti alimentari aumentano il rischio di tumori? Dipende. La maggior parte degli additivi è innocua, ma alcuni possono subire modificazioni nell'organismo o durante la cottura che li trasformano in sostanze parzialmente pericolose. Gli additivi sono sostanze che vengono aggiunte agli alimenti specialmente industriali per preservarli da contaminazioni microbiche, irrancidimento e per migliorarne l'aspetto e la consi-

[26] https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/vero-lolio-palma-contiene-composti-cancerogeni-possono-aumentare-rischio-sviluppare-un-tumore.

Scuola e Ricerca 2019.indb 69 12/04/19 12:23

stenza. La grande maggioranza di essi è innocua per la salute e comprende vitamine, amminoacidi, antiossidanti naturali come licopene e antocianine, e addensanti come la pectina. I nitrati e i nitriti, utilizzati soprattutto nella conservazione della carne e degli insaccati, possono subire delle modificazioni chimiche che li trasformano in nitrosammine, molecole potenzialmente cancerogene. Un consumo eccessivo e prolungato di nitriti è associato ad aumento del rischio di tumori dello stomaco e del fegato e dell'esofago. È consigliabile quindi evitare alimenti che contengono nitriti e nitrati, preferendo carni fresche, o riducendone il consumo a favore di una dieta più ricca di frutta e verdura che contengono antiossidanti e vitamine, inibitori della formazione delle nitrosammine[27].

Lo zucchero favorisce la crescita dei tumori? Sì e no. Gli studi mostrano che c'è una relazione tra un alto consumo di cibi che alzano l'indice glicemico e la produzione di molecole che promuovono infiammazione e crescita cellulare. Eliminare gli zuccheri non è opportuno, basta limitarne l'uso. Tra le affermazioni più comuni di coloro che promettono, senza alcuna prova scientifica, di modificare il decorso di un tumore con una dieta, c'è quella per cui un malato di cancro dovrebbe eliminare completamente gli zuccheri dalla propria alimentazione. Da dove nasce questa convinzione? Secondo un'ipotesi, si tratta di un'interpretazione errata di ciò che succede durante la tomografia a emissione di positroni (o PET). La PET è un esame comunemente eseguito per individuare le metastasi in cui si usa del glucosio radioattivo come marcatore. Le cellule tumorali vengono identificate perché accumulano molto glucosio, ma questo è più una conseguenza piuttosto che una causa della malattia (caratterizzata da un'eccessiva attività delle cellule maligne che di conseguenza hanno più bisogno di energia di quelle sane). Come spesso accade, si tratta di un'eccessiva semplificazione di una questione molto articolata che parte dalla definizione stessa di zucchero.

Nella nostra cucina si trova soprattutto uno zucchero complesso, il saccarosio o zucchero da tavola, composto da due zuccheri semplici, il glucosio e il fruttosio. La composizione dello zucchero da tavola non varia a seconda del tipo di zucchero presente sugli scaffali del supermercato: non ci sono quindi differenze (nemmeno in termini di calorie) tra lo zucchero bianco e lo zucchero bruno o "integrale", nel quale sono semplicemente presenti alcune impurità che conferiscono il caratteristico colore brunastro. Nell'alimenta-

[27] https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/additivi-conservanti-alimentari.

Scuola e Ricerca 2019.indb 70 12/04/19 12:23

zione comune sono presenti altri zuccheri, come il maltosio (composto da due molecole di glucosio unite tra loro) o il lattosio (composto da galattosio e glucosio).

I diversi zuccheri si differenziano per potere dolcificante e indice glicemico. L'indice glicemico è la capacità di innalzare la concentrazione di insulina nel sangue quando uno zucchero viene consumato. L'insulina è l'ormone prodotto dal nostro organismo in risposta all'aumento di zuccheri nel sangue (glicemia) e per questo è considerata un ormone chiave nella relazione tra cibo e cancro, ma regola anche altri aspetti del funzionamento del nostro organismo. Troppa insulina in circolo, per esempio, induce una produzione eccessiva di testosterone, l'ormone sessuale maschile, nella donna. Inoltre, l'insulina favorisce la produzione di un fattore di crescita chiamato IGF-1 che è un "fertilizzante" per le cellule in generale e in particolare per quelle cancerose. Alcuni tumori, come per esempio quello del seno, sono particolarmente sensibili all'azione combinata degli ormoni sessuali e dei fattori di crescita e risultano quindi, in alcuni studi, più strettamente legati al consumo di zuccheri.

Tutti gli zuccheri complessi vengono scissi, durante la digestione, nei relativi zuccheri semplici (glucosio, fruttosio, galattosio eccetera). Le cellule dell'organismo, siano esse sane o cancerose, utilizzano come fonte energetica il glucosio. Alcune ricerche hanno però dimostrato che mentre le cellule sane metabolizzano il glucosio per produrre energia all'interno di organelli cellulari chiamati mitocondri e con un processo noto col nome di ciclo di Krebs, le cellule cancerose utilizzano il glucosio in modo diverso, attraverso un processo chiamato glicolisi che avviene al di fuori dei mitocondri. In che modo queste due modalità di utilizzo della stessa fonte energetica possono influenzare la malattia (sempre che vi sia una influenza diretta) è ancora ignoto ed è argomento di ricerca. Chiunque suggerisca di eliminare gli zuccheri dalla dieta del malato di cancro per via di queste conoscenze parziali lo fa senza che vi siano dimostrazioni di una effettiva utilità.

Un altro elemento fuorviante spesso presente nei consigli nutrizionali in rete riguarda la fonte degli zuccheri: il corpo umano non distingue tra il saccarosio proveniente da una fetta di torta e quello contenuto in una carota. Così come non distingue tra il fruttosio ottenuto dalla demolizione del saccarosio e quello contenuto nella frutta: dal punto di vista chimico si tratta della stessa molecola. Ridurre il consumo di dolci o caramelle fa certamente bene in generale ed è un buon modo per combattere l'obesità, ma non serve se poi si consumano grandi quantità di frutta, contenenti altrettanti zuccheri, o si dolcifica il caffè con il fruttosio. Non solo: se anche riuscissimo a evitare

Scuola e Ricerca 2019.indb 71 12/04/19 12:23

qualsiasi tipo di zucchero o di carboidrato nella dieta, ci penserebbe il nostro corpo a scomporre grassi e proteine e a trasformarli in glucosio, poiché questa è l'unica molecola che le nostre cellule sanno trasformare in energia.

Uno studio olandese i cui risultati sono stati pubblicati nel 2007 sull'*International Journal of Cancer* ha verificato in oltre 120.000 persone la relazione tra consumo di zuccheri e sviluppo di tumori, senza riuscire a trovarne alcuna sufficientemente solida[28]. Una metanalisi, cioè una valutazione combinata di più studi sullo stesso argomento, pubblicata nel 2008 sull'*American Journal of Cancer Nutrition*, ha mostrato che una dieta con pochi zuccheri è associata a una salute generale migliore (per esempio per una riduzione del diabete di tipo 2 e delle malattie cardiovascolari), ma di nuovo non ha trovato alcuna correlazione diretta tra consumo di zucchero e cancro[29]. Un altro studio i cui risultati sono stati pubblicati nel 2016 su *Cancer Research* ha invece dimostrato che, almeno per quanto riguarda il cancro del seno, una dieta ricca di fruttosio favorisce la crescita del tumore, confermando così ricerche precedenti che avevano collegato l'eccesso di zuccheri a questa malattia. In questo caso, però, lo studio è stato condotto con topi di laboratorio nutriti con grandi quantità di fruttosio, in una situazione assai diversa da quella di un essere umano che si alimenta normalmente. Lo studio fornisce però informazioni interessanti: il fruttosio, infatti, non viene utilizzato come fonte energetica diretta dalle cellule ma, attraverso l'innalzamento dell'indice glicemico, stimola la produzione di fattori infiammatori. Ed è proprio l'infiammazione, e non l'utilizzo degli zuccheri come energia per la moltiplicazione delle cellule, ad aiutare il tumore a crescere[30].

In conclusione, è probabile (e abbastanza sicuro per quel che riguarda il cancro del seno) che una dieta troppo ricca di zuccheri possa favorire la malattia attraverso il mantenimento di uno stato d'infiammazione attorno al tumore. Per molti tipi di cancro mancano dati epidemiologici a sostegno di questa ipotesi, basata soprattutto sulle conoscenze di biologia cellulare e sugli studi negli animali. È certo però che una dieta a ridotto contenuto di zuccheri aiuta a tenere a bada alcuni fattori di rischio indiretto sia per lo svi-

[28] M.P. Weijenberg, P.F.F. Mullie, H.A.M. Brants, M.M. Heinen, R.A. Goldbohm, P.A. van den Brandt, *Dietary glycemic load, glycemic index and colorectal cancer risk: Results from the Netherlands Cohort Study* «International Journal of Cancer», Volume 122, Issue 3.

[29] A.W. Barclay, P. Petocz, J. McMillan-Price,V.M. Flood, T. Prvan, P. Mitchell, J.C. Brand-Miller, *Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk – a meta-analysis of observational studies*, in «The American Journal of Clinical Nutrition», 2008, 87 (3), 627-637.

[30] Y. Jiang, Y. Pan, P.R. Rhea, L. Tan, M. Gagea, L. Cohen, S.M. Fischer, P. Yang, *A Sucrose-Enriched Diet Promotes Tumorigenesis in Mammary Gland in Part through the 12-Lipoxygenase Pathway*, in «Cancer Research», 2016, 76 (1), 24-29.

Scuola e Ricerca 2019.indb 72 12/04/19 12:23

luppo del cancro sia per la sua progressione e metastatizzazione, come l'innalzamento repentino della glicemia legato al consumo di cibi ad alto indice glicemico e l'obesità. In pratica, quindi, un consumo moderato di zuccheri è non solo accettabile, ma necessario per il buon funzionamento dell'organismo, mentre vanno aboliti gli eccessi (da qualsiasi fonte, anche vegetale), e questo per prevenire non solo il cancro, ma più in generale tutte le malattie croniche come il diabete e i disturbi cardiovascolari[31].

Le carni rosse fanno male alla salute? Dipende. Un uso eccessivo di carni rosse, soprattutto lavorate, aumenta il rischio di sviluppare alcuni tumori. L'aumento è proporzionale alla quantità e frequenza dei consumi, per cui gli esperti ritengono che un consumo modesto sia accettabile. Nessuna patologia è causata soltanto dal consumo di carne rossa. Tuttavia, gli epidemiologi concordano sul fatto che gli individui che seguono diete ricche di proteine animali, soprattutto carni rosse e lavorate, hanno un maggior rischio di sviluppare patologie come diabete, infarto e problemi cardiovascolari, obesità e cancro. Tra i tumori, il rischio aumenta soprattutto per quelli dell'apparato gastro-intestinale, come il cancro al colon-retto e allo stomaco, ma anche per alcuni tumori "ormone-dipendenti" come quello al seno, alla prostata e all'endometrio. Nel mese di ottobre 2015 lo IARC ha definito la carne rossa come probabilmente cancerogena (classe 2A della classificazione dello IARC) e la carne rossa lavorata (insaccati e salumi) come sicuramente cancerogena (classe 1 della classificazione dello IARC).

Dal punto di vista biochimico, tutte le proteine che costituiscono gli organismi viventi sono costruite nello stesso modo dall'assemblaggio di 20 amminoacidi, uguali in tutte le specie, sia animali sia vegetali. Il "problema" delle proteine animali risiede nel modo con cui interagiscono col nostro organismo. La maggior parte di esse provengono dalla carne, e in particolare dalle carni rosse: manzo, maiale, agnello e capretto. Il colore rosso è dato dalla presenza nei tessuti di due proteine, strettamente imparentate fra loro: l'emoglobina e la mioglobina. Entrambe contengono una molecola, detta gruppo eme, con al centro un atomo di ferro. Il gruppo eme è la "trappola molecolare" per catturare le molecole di ossigeno essenziali per la produzione di energia. Per questo ne vengono immagazzinate grandi quantità nei muscoli, e per questo la carne rossa è rossa.

Diversi studi indicano però che il gruppo eme stimola, a livello dell'inte-

[31] https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/lo-zucchero-favorisce-la-crescita-dei-tumori.

Scuola e Ricerca 2019.indb 73 12/04/19 12:23

stino, la produzione di alcune sostanze cancerogene e induce infiammazione delle pareti intestinali. Un'infiammazione prolungata nel tempo dovuta a massiccia ingestione di carne rossa aumenta le probabilità di sviluppare tumori al colon-retto, che nei Paesi industrializzati, dove il consumo di carni rosse è molto diffuso, è il terzo tumore più frequente e la terza causa di morte per malattie oncologiche. Non solo: le carni rosse possono essere lavorate mediante essicazione, salatura o affumicatura, e conservate con additivi come nitrati, nitriti e idrocarburi policiclici aromatici.

Negli studi epidemiologici in generale si distingue il consumo di carne fresca da quello di salumi e insaccati, proprio per via della diversa composizione. Vi è molta confusione riguardo al vero significato della decisione dello IARC di includere le carni rosse e le carni rosse lavorate rispettivamente nella classe 2A e nella classe 1 delle sostanze cancerogene. La decisione è stata presa dopo un'attenta revisione degli studi disponibili in merito, ma non significa che i salumi siano più pericolosi della carne rossa fresca. La classificazione di cancerogenicità non è una classificazione di rischio ma una misura della sicurezza con cui gli esperti si esprimono sulla cancerogenicità di un prodotto. In pratica ci dice solo che gli studi su salumi e insaccati hanno una qualità e un'ampiezza tale da farci dire con sicurezza che i salumi possono aumentare il rischio di ammalarsi, mentre che gli studi sulle carni rosse sono statisticamente meno completi e quindi ci permettono solo di dire che probabilmente l'associazione esiste.

Per quel che riguarda le carni bianche (pollame e coniglio), gli esperti affermano solo che non esistono studi sufficientemente attendibili e che quindi non possono pronunciarsi né in un senso né nell'altro, anche se la conoscenza dei meccanismi molecolari che rendono la carne rossa potenzialmente cancerogena (la presenza del ferro EME) permette di dire che le carni bianche (che ne contengono, in generale, in piccolissima quantità) sono probabilmente più sicure.

Su altri meccanismi studiati dallo IARC, come la modificazione della microflora intestinale (cioè dei batteri che ci proteggono dalle sostanze mutagene) non si può, invece, al momento, fare una vera distinzione tra un tipo di proteina animale e l'altro, perché nessuno ha fatto studi *ad hoc*. La classificazione dello IARC, inoltre, non ci dice niente sulla potenza di una sostanza nel provocare tumori. Molti giornali hanno titolato, per esempio, che la carne rossa lavorata è «cancerogena come il fumo». Si tratta di una interpretazione sbagliata: è inserita nella stessa categoria del fumo perché per ambedue abbiamo prove scientifiche sufficienti per esprimerci con certezza. Ma il fumo è un carcinogeno molto più potente degli insaccati, per cui ragionevolmente

Scuola e Ricerca 2019.indb 74 12/04/19 12:23

una fetta di salame di tanto in tanto avrà minore influenza sulla nostra salute di un paio di sigarette. Gli esperti hanno infatti stabilito che il 18-21% dei tumori al colon è probabilmente legato al consumo di carni rosse e insaccati, e così il 3% di tutti i tumori. Il fumo di sigaretta, tanto per dare un parametro di confronto, è responsabile dell'86% dei tumori al polmone e del 19% di tutti i tumori, secondo i dati di *Cancer Research UK*. L'agenzia britannica ha anche stimato che se tutti gli abitanti della Gran Bretagna smettessero di fumare, ci sarebbero 64.500 casi in meno di cancro l'anno, mentre se tutti diventassero vegetariani ci sarebbero 8.800 casi in meno l'anno.

Un'analisi condotta nel 2011 dal *World Cancer Research Fund* ha stimato che un consumo elevato di carni rosse lavorate aumenta del 17% il rischio individuale di ammalarsi di cancro del colon. Si tratta però del cosiddetto rischio relativo, che va cioè rapportato al rischio reale (rischio assoluto) del singolo individuo. Facciamo un esempio: se una persona non ha familiarità per il cancro del colon e per il cancro in generale, ha abitudini di vita salutari (non fuma, fa esercizio fisico) ma è consumatrice frequente di salumi, accrescerà il suo rischio di ammalarsi del 17%, ma il suo rischio resterà comunque molto basso per tutte le ragioni esposte. Il 17% di un numero piccolo è un numero ancora più piccolo, e quindi in termini assoluti quella persona non avrà modificato di molto il proprio rischio di ammalarsi di cancro al colon. Viceversa, una persona che ha una malattia infiammatoria dell'intestino o una elevata familiarità per cancro del colon (due condizioni che accrescono di molto il rischio individuale), mangiando insaccati in eccesso accrescerà il proprio rischio del 17%, ma in termini assoluti quella percentuale è più grande di quella della persona che non è, di partenza, ad alto rischio.

Le indicazioni dello IARC vanno quindi considerate in chiave di salute pubblica (cioè su tutta la popolazione) più che dal punto di vista del singolo. Per tradurle in indicazioni individuali, è bene valutare insieme a un medico il proprio rischio di ammalarsi che dipende anche da altri fattori, come appunto la familiarità e l'insieme degli stili di vita. Può darsi che per qualcuno sia opportuno ridurre o eliminare del tutto la carne rossa mentre per la maggior parte delle persone basta consumarne con moderazione. Non si dimentichi ciò che gli epidemiologi dello IARC hanno detto chiaramente nel presentare i risultati della loro analisi: mai, nella storia dell'umanità, si è consumata così tanta carne e in modo così diffuso. Ciò significa che ci sono margini per una ragionevole riduzione, senza arrivare necessariamente a scelte drastiche.

Nel 2013 sono stati pubblicati i risultati di uno studio di ampio respiro: il Progetto EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), promosso dall'Unione Europea, dallo IARC e cofinanziato anche da

Scuola e Ricerca 2019.indb 75 12/04/19 12:23

AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro). Condotto su oltre mezzo milione di partecipanti provenienti da tutta Europa, lo studio ha confermato un'associazione positiva tra consumo di carni lavorate e morti premature per malattie cardiovascolari e per cancro, soprattutto al colon-retto e al seno. Lo studio EPIC ha però anche dimostrato, di contro che un consumo di piccole quantità di carne rossa ha effetti benefici per la salute, fornendo importanti vitamine e nutrienti specifici. L'effetto mutageno della carne rossa fresca è attribuito alla presenza del ferro EME (un potente ossidante) e alla capacità della carne in digestione di produrre sostanze che modificano la composizione delle colonie di batteri che vivono nel nostro intestino. Nell'insieme questi effetti sembrano avere un ruolo essenziale nella genesi del cancro del colon.

Diversi studi hanno mostrato come i processi di lavorazione e conservazione aumentano la capacità delle carni di danneggiare la salute umana. Una grande metanalisi pubblicata nel 2010 dall'*Harvard School for Public Health* ha rilevato un aumento di rischio di infarto e diabete in chi consuma carne rossa lavorata, come *bacon* e salsicce, ma non in chi consumava carne rossa fresca (mentre per quel che riguarda il cancro, il rischio esiste anche per i forti consumatori di carne fresca). I meccanismi molecolari non sono ancora del tutto chiari ma è probabile che la differente quantità di sale e conservanti contribuisca a modulare il rischio tra carne rossa lavorata e non lavorata. Anche il già citato studio EPIC ha fornito prove in questa direzione: il rischio di morire prematuramente di cancro o malattie cardiovascolari aumenta all'aumentare della quantità di carne lavorata consumata.

Secondo EPIC, le morti premature potrebbero essere ridotte del 3% ogni anno se le persone consumassero non più di 20 grammi di carne lavorata al giorno. È bene chiarire che gli studi epidemiologici non fanno distinzioni sulla base della qualità del prodotto (carne di alta qualità o bassa, salumi artigianali o industriali). Per quel che riguarda le carni rosse non lavorate una tale distinzione non avrebbe nemmeno senso, perché i composti chimici che risultano mutageni (il ferro EME e alcune proteine frutto della decomposizione nell'intestino) non dipendono dalla qualità della carne. La cottura della carne alla griglia o in padella ha molti vantaggi; le alte temperature "sterilizzano" la carne diminuendo il pericolo di contaminazioni da microorganismi e causano cambiamenti nella struttura chimica delle proteine aumentandone la digeribilità e il potenziale nutritivo. Tuttavia, nel processo si formano anche sostanze, come le ammine eterocicliche, potenzialmente tossiche e cancerogene. Queste abbondano per esempio all'interno della classica "crosta bruciacchiata" della carne. Nel 2011 uno studio pubblicato sul *British Journal of Cancer* e condotto su 17.000 partecipanti ha rilevato una

Scuola e Ricerca 2019.indb 76 12/04/19 12:23

frequenza maggiore di cancro al colon rispettivamente del 56% e del 59% in chi consumava la carne più grigliata o più cotta. È sempre meglio evitare una cottura eccessiva, rimuovere le parti annerite e prediligere altre forme di cottura più sane come quella al vapore.

Moltissimi studi negli ultimi anni hanno messo in luce i benefici generali sulla salute di diete vegetariane, a patto che siano rigorosamente controllate per garantire un completo apporto nutrizionale, rispetto a stili di alimentazione ricchi di carne e cibi di origine animale. Tuttavia, non sono ancora presenti studi che indichino una relazione convincente tra rischio di malattie in assoluto (quindi non solo cancro) e un modesto consumo di proteine animali. Quando si parla di modificazioni drastiche dello stile di vita è bene prendere in considerazioni gli effetti sulla persona nella sua globalità (e quindi su tutte le possibili malattie di cui si può fare prevenzione) e non solo del cancro. Il *World Cancer Research Fund* raccomanda non più di 350-500 grammi a settimana (peso dopo la cottura), mentre suggerisce di consumare almeno cinque porzioni di frutta e verdura per un totale di almeno 400 grammi al giorno. L'*Harvard School of Medicine* restringe il limite di consumo di carni rosse a porzioni non superiori a 80 grammi, al massimo due volte a settimana. Lo IARC ha concluso che il consumo al di sotto dei 500 grammi alla settimana non costituisce un pericolo per la salute[32].

L'alimentazione sana

Un'alimentazione sana, che prevenga le malattie di cuore oltre che quelle tumorali, richiede soprattutto di ridurre drasticamente l'apporto di grassi e proteine animali, favorendo invece l'assunzione di cibi ricchi di vitamine e fibre. Per questo occorre portare a tavola almeno cinque porzioni di frutta e verdura al giorno; privilegiare nella scelta di cereali, pane, pasta e riso quelli integrali e abbinarli sempre a un po' di legumi. Un'alimentazione di questo tipo protegge soprattutto il colon-retto, ma estende i suoi benefici anche ad altri organi. Nella frutta e nella verdura, infatti, oltre alle fibre, si trovano in misura variabile vitamine e altre componenti dal potere antiossidante, come la vitamina C e la vitamina E, i folati, i carotenoidi, il selenio e lo zinco, capaci di neutralizzare i radicali liberi dannosi per l'organismo.

I piatti che associano cereali e legumi, tipici della cucina tradizionale di

[32] https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/le-carni-rosse-fanno-male-alla-salute.

Scuola e Ricerca 2019.indb 77 12/04/19 12:23

molte popolazioni del mondo, permettono di sopperire anche al fabbisogno calorico e proteico, limitando al massimo l'apporto di grassi presenti nei cibi con proteine animali. Un posto d'onore, tra i legumi, merita la soia, che può essere consumata in varie forme, dalle fave alla farina, dal latte di soia al tofu, fino alla soia fermentata nota con il nome di miso, usata per insaporire le zuppe giapponesi. Tutti questi prodotti contengono isoflavoni, sostanze che assomigliano agli estrogeni, ne prendono il posto sui recettori delle cellule, ma non inducono gli stessi effetti biologici: per questo consumarne regolarmente, fin dalla giovane età, riduce il rischio di tumore al seno nella donna e alla prostata nell'uomo.

Dalla cucina orientale dovremmo imparare anche a consumare regolarmente le alghe, cui molti esperti attribuiscono la bassa incidenza di alcuni tumori nelle popolazioni asiatiche, soprattutto giapponesi. Salutari sono anche i semi di lino, ricchi di omega-3, ottimi per prevenire sia il cancro sia le malattie cardiovascolari, di cui sono ricchi anche molti tipi di pesce, come sardine e salmone. Altri pesci meno grassi possono rappresentare una valida alternativa alla carne, che non dovrebbe essere consumata più di due-tre volte la settimana. Da limitare soprattutto le carni rosse (manzo, maiale e agnello) e quelle lavorate a livello industriale, oltre a quelle conservate nel sale come i salumi. Come già detto, un eccessivo apporto di carni rosse mette a rischio soprattutto l'intestino, ma varie ricerche mostrano che aumenta la possibilità di sviluppare anche altre forme di cancro, per esempio alla vescica o allo stomaco.

Per insaporire il cibo si può ridurre l'apporto di sale con spezie come il curry o lo zenzero, che sembrano avere un effetto antinfiammatorio. Possono avere un ruolo protettivo anche le sostanze contenute in altre piante aromatizzanti, tipiche della cucina mediterranea, come menta, timo, maggiorana, origano, basilico, rosmarino, e altre che si trovano nel prezzemolo, nel coriandolo, nel finocchio, nell'anice e nel cerfoglio, oltre che nel peperoncino e nei chiodi di garofano. Hanno riconosciute proprietà anticancro anche l'aglio e cipolla, come le altre piante di questa famiglia; e i funghi, non solo quelli giapponesi ma anche quelli nostrani, in particolare il *Pleurotus ostreatus*, detto anche "orecchione".

Per quanto riguarda i latticini, due studi condotti presso l'Università di Harvard, negli Stati Uniti, hanno correlato un eccessivo consumo di formaggi grassi e latticini fin dall'infanzia a un rischio aumentato di sviluppare un cancro della prostata. Ci sono invece indicazioni preliminari che un consumo regolare di probiotici contenuti negli *yogurt* e nel latte

Scuola e Ricerca 2019.indb 78 12/04/19 12:23

fermentato possa contribuire a proteggere l'intestino[33].

Fondamentali sono inoltre la frutta e la verdura. Una prima regola è quella della varietà: assortire il più possibile i colori di frutta e verdura, che esprimono il loro contenuto vitaminico in sostanze pigmentate di diversa natura, è un modo semplice per garantire l'apporto di tutti gli elementi nutritivi più importanti. Una recente analisi dei dati del già citato studio EPIC mostra che il rischio di tumore al polmone può essere inferiore tra i fumatori che assumono molti tipi diversi di frutta e verdura rispetto a ha un menu meno variato. Tra la frutta, i principali strumenti di prevenzione sono, oltre alle arance ricche di vitamina C, l'uva e soprattutto i frutti di bosco, un vero concentrato di sostanze antiossidanti che proteggono il DNA da mutazioni potenzialmente cancerogene. Particolarmente prezioso è il ruolo delle antocianine contenute in questi frutti rossi, soprattutto mirtilli e fragole che, come mostrano anche studi condotti di recente in Italia col sostegno di AIRC, non proteggono solo l'intestino, ma in misura diversa anche la gola, lo stomaco, l'ovaio e i reni.

Le verdure a foglia verde, come insalata, erbette e spinaci, sono molto ricche di folati, che proteggono il DNA da mutazioni potenzialmente cancerogene. Gli ortaggi giallo-arancioni, come carote e zucca, prendono il colore dai carotenoidi, anch'essi ad azione antiossidante. Molti studi si sono concentrati sul ruolo del pomodoro, colonna portante della dieta mediterranea, nella prevenzione del cancro: il merito va probabilmente al licopene, una sostanza che protegge contro il cancro della prostata. Diversamente da molti altri principi attivi le cui proprietà benefiche si perdono con la cottura, le maggiori concentrazioni di licopene si ottengono con il riscaldamento del pomodoro in presenza di molecole grasse come quelle dell'olio di oliva, proprio come si fa per preparare il sugo. Un'altra famiglia di ortaggi importante per prevenire il cancro a tavola è quella dei cavoli: mangiare almeno cinque volte la settimana verze, cavolfiori o cavolini di Bruxelles dimezza il rischio di cancro alla vescica, al seno, al polmone, all'intestino e alla prostata[34].

Oltre alla qualità, conta molto anche la quantità di cibo assunta quotidianamente. Molte ricerche si sono soffermate sul legame tra il cancro e l'obesità, tanto che gli esperti IARC ritengono che dall'eccesso di peso, conseguenza di un'alimentazione sbilanciata e dalla scarsa attività fisica, possa

[33] https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/alimentazione/alimentazione-e-tumori-domande.

[34] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 79 12/04/19 12:23

dipendere dal 25 al 30% di alcuni dei tumori più comuni, come quelli del colon e del seno. La recente analisi di un gruppo di ricercatori olandesi pubblicata sull'*European Journal of Cancer* ha stimato che se in Europa scomparissero obesità e sovrappeso, la frequenza di nuovi casi di cancro al colon scenderebbe del 20% l'anno.

Ma il rischio dell'obesità non riguarda solo l'intestino: secondo gli studi epidemiologici gli individui in sovrappeso hanno maggiori probabilità, rispetto a chi ha un peso normale, di ammalarsi al rene e all'esofago. Le donne, dopo la menopausa, hanno un rischio aumentato al seno e all'endometrio. Studi recenti suggeriscono che l'obesità potrebbe quadruplicare il rischio di sviluppare un cancro al fegato e che al peso del paziente può corrispondere la dimensione ed aggressività del tumore alla prostata. Infine, sono stati segnalati legami anche con il tumore al pancreas, alle ovaie, alla colecisti. Talvolta il peso corporeo non incide solo sul rischio di ammalarsi, ma anche sull'andamento della malattia stessa. Al contrario, una riduzione del peso anche solo del 5-10% e un incremento dell'attività fisica possono produrre effetti positivi[35].

Succhi, spremute, frullati e centrifughe di frutta e verdura, purché privi di zuccheri aggiunti, possono sopperire almeno in parte a uno scarso apporto di alimenti vegetali nella dieta. Nel tè verde sono contenuti polifenoli dalle note proprietà anticancro chiamati catechine, che sembrano proteggere dai tumori della pelle, del colon, del polmone, del seno e della prostata. Una tazza di cioccolata calda, poi, contiene cinque volte più antiossidanti di una tazza di tè nero e tre volte più di una tazza di tè verde: ma quando la si sceglie occorre tener conto anche del suo notevole apporto calorico e del suo contenuto in grassi e zuccheri[36].

Una dieta sana ed equilibrata evita, per esempio, che si raggiungano nel sangue eccessivi livelli d'insulina e di altri ormoni, come l'ormone della crescita, che favoriscono la proliferazione delle cellule. Ad alcuni alimenti si attribuisce inoltre un'azione antinfiammatoria, che potrebbe intervenire nelle prime fasi della genesi di molti tumori. Altri, come la soia, contengono sostanze naturali che competono con gli ormoni sessuali riducendo il rischio dei tumori che dipendono da queste sostanze, come quello del seno, dell'endometrio e della prostata.

L'effetto benefico di frutta e verdura dipende perlopiù dal contenuto in fibre e in sostanze antiossidanti di questi alimenti. Le fibre infatti facilitano il transito intestinale, riducendo il tempo di permanenza nell'intestino di even-

[35] *Ivi*.
[36] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 80 12/04/19 12:23

tuali tossine, mentre gli antiossidanti, come le vitamine e gli oligoelementi, neutralizzano i cosiddetti radicali liberi, capaci di danneggiare il DNA e altre molecole presenti nella cellula. Altre sostanze nutritive testate in laboratorio, si sono dimostrate capaci di favorire l'apoptosi, rallentare la proliferazione cellulare o di ostacolare la formazione di nuovi vasi sanguigni. Infine, alcuni ingredienti aiutano il sistema immunitario a tenere sotto controllo la malattia, mentre altri favoriscono l'eliminazione delle sostanze tossiche. Tutti questi meccanismi contribuiscono, in varia misura, a contrastare la formazione dei tumori[37].

La dimostrazione dell'effetto preventivo di frutta e verdura nei confronti del cancro ha spinto moltissimi gruppi di ricerca a verificare se lo stesso risultato si poteva ottenere somministrando vitamine e altre sostanze antiossidanti sotto forma di integratori. I risultati della maggior parte di queste ricerche hanno deluso chi sperava di sopperire in tal modo a un'alimentazione poco sana: non solo l'effetto non è altrettanto benefico, ma in molti casi si è rivelato controproducente, aumentando, invece di diminuire, il rischio di sviluppare alcuni tumori. Non si sa bene perché questo accada: è possibile che negli alimenti l'effetto benefico sia prodotto più dall'azione sinergica delle varie sostanze, miscelate in una particolare proporzione, che non dall'azione della singola vitamina. Inoltre, non è probabilmente trascurabile il ruolo delle fibre e di altri elementi presenti anche soltanto in tracce. Alla luce di queste osservazioni, i maggiori esperti oggi invitano a puntare su un'alimentazione fresca e variata piuttosto che sull'acquisto di questi prodotti[38].

Sulla base di queste indicazioni, risulta sempre più evidente come la dieta mediterranea sia il prototipo di una corretta ed equilibrata alimentazione e negli ultimi anni in letteratura proliferano sempre più pubblicazioni, studi clinici e metanalisi, che vanno ad analizzare i benefici della dieta mediterranea nell'uomo e la sua importanza per la prevenzione e per una minore esposizione al rischio oncologico. Una delle migliori e complete metanalisi in merito è stata pubblicata nel 2017 da Schwingshalck *et al*., in cui è stato dimostrato che una forte aderenza alla dieta mediterranea è inversamente associata con la mortalità per cancro e il rischio di insorgenza di cancro al colon-retto, mammella, stomaco, fegato, distretto della testa e del collo, cistifellea e tratto biliare. Non sono state evidenziate significative associazioni rispetto ad altri istotipi neoplastici e sulla sopravvivenza[39].

[37] *Ivi*.
[38] *Ivi*.
[39] L. Schwingshalckl, C. Schwedhelm, C. Galbete, G. Hoffmann, *Adherence to Medi-*

Scuola e Ricerca 2019.indb 81 12/04/19 12:23

Altri studi confermano effetti potenzialmente benefici per latticini, pesce e noci, mentre la carne ha dimostrato alcuni aspetti negativi. Lo stesso per frutta e verdura che contengono numerose sostanze note per avere effetti favorevoli, in particolare antinfiammatori e antiossidanti che influiscono sui processi metabolici e sull'endoteliale, che potrebbero sommarsi all'impatto già di per sé positivo di protezione verso l'insorgenza di un tumore[40, 41].

Il consumo regolare di frutta e verdura facilita la gestione del peso nei soggetti in sovrappeso, contrastando pertanto l'obesità, che rappresenta un fattore di rischio per il cancro[42]. I prodotti integrali contengono acido fitico, amido e fibra solubile, che sono in grado di legare e neutralizzare i composti potenzialmente cancerogeni[43]. I latticini sono spesso considerati, all'interno della dieta mediterranea, potenzialmente dannosi, tuttavia, le prove riguardanti i reali effetti dannosi sulla salute dell'uomo, in particolare in relazione al cancro, sono controverse. Una recente metanalisi ha suggerito che i latticini sono associati ad un ridotto rischio di sviluppo di cancro del colon-retto[44], mentre è stato segnalato un rischio più elevato di cancro alla prostata[45]. Gli effetti benefici sulla salute dei latticini potrebbero essere spiegati dal loro alto contenuto di calcio, vitamine e proteine. Associazioni inverse tra l'assunzione di pesce e la mortalità per cancro sono state osservate in diverse

terranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis, in «Nutrients», 2017, 9 (10), 1063.

[40] H. Boeing, A. Bechthold, A. Bub, S. Ellinger, D. Haller, A. Kroke, E. Leschik-Bonnet, M.J. Muller, H. Oberritter, M. Schulze, *et al*., *Critical review: Vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases*, in «European Journal of Nutrition», 2012, 51, 637-663.

[41] R.H. Liu, *Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet*, in «Advanced Nutrition», 2013, 4, 384s-392s.

[42] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*, AICR: Washington, DC, USA, 2007.

[43] A. Fardet, *New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: What is beyond fibre?*, in «Nutrition Research Review», 2010, 23, 65-13.

[44] A.R. Vieira, L. Abar, D. Chan, S. Vingeliene, E. Polemiti, C. Stevens, D. Greenwood, T. Norat, *Foods and beverages and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project*, in «Annals of Oncology», 2017, 28, 1788-1802.

[45] D. Aune, D.A. Navarro Rosenblatt, D.S. Chan, A.R. Vieira, R. Vieira, D.C. Greenwood, L.J. Vatten, T. Norat, *Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies*, in «American Journal of Clinical Nutrition», 2015, 101, 87-117.

Scuola e Ricerca 2019.indb 82 12/04/19 12:23

metanalisi[46, 47, 48, 49]. Per quanto riguarda i meccanismi a livello di inibizione della crescita, di induzione all'apoptosi e sugli effetti anti-angiogenetici del pesce, possono essere attribuiti all'elevata quantità di acidi grassi insaturi presenti[50,51,52].

Una piccola ricerca svolta nei pazienti oncologici dell'Unità Operativa di Oncologia Medica di Lecce

Lo studio svolto presso l'Unità Operativa di Oncologia Medica dell'Ospedale "Vito Fazzi" di Lecce ha coinvolto pazienti oncologici anziani, di età maggiore o uguale a 75 anni, di entrambi i sessi. Per la valutazione dell'aderenza alla dieta mediterranea, è stato utilizzato il questionario validato a livello internazionale PREDIMED, che con una serie di domande poste al paziente valuta in una scala quanto l'alimentazione sia vicina all'*optimum* considerato come dieta mediterranea. Lo *score* ottenuto attraverso la compilazione di questo questionario può prevedere tre livelli: bassa aderenza alla dieta mediterranea (punteggio da 0 a 5), media aderenza (*score* da 6 a 9), massima aderenza con un punteggio maggiore o uguale a 10. Per valutare anche la presenza di eventuali fattori di rischio è stato tenuto in considerazione

[46] L.G. Zhao, J.W. Sun, Y. Yang, X. Ma, Y.Y. Wang, Y.B. Xiang, *Fish consumption and all-cause mortality: A meta-analysis of cohort studies*, in «European Journal of Clinical Nutrition», 2016, 70, 155-161.

[47] C.P. Caygill, M.J. Hill, *Fish, n-3 fatty acids and human colorectal and breast cancer mortality*, in «European Journal of Cancer Prev.», 1995, 4, 329-332.

[48] K.M. Szymanski, D.C. Wheeler, L.A. Mucci, *Fish consumption and prostate cancer risk: A review and meta-analysis*, in «American. Journal of Clinical Nutrition», 2010, 92, 1223-1233.

[49] L. Schwingshackl, C. Schwedhelm, G. Hoffmann, A.M. Lampousi, S. Knuppel, K. Iqbal, A. Bechthold, S. Schlesinger, H. Boeing, *Food groups and risk of all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective studies*, in «American Journal of Clinical Nutrition», 2017, 105, 1462-1473.

[50] A. Tavani, C. Pelucchi, M. Parpinel, E. Negri, S. Franceschi, F. Levi, C. La Vecchia, *N-3 polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland*, in «Internal Journal of Cancer», 2003, 105, 113-116.

[51] R.S. Chapkin, L.A. Davidson, L. Ly, B.R. Weeks, J.R. Lupton, D.N. McMurray, *Immunomodulatory effects of (n-3) fatty acids: Putative link to inflammation and colon cancer*, in «Journal of Nutrition», 2007, 137, 200s-204s.

[52] L. Schwingshackl, G. Hoffmann, B. Missbach, M. Stelmach-Mardas, H. Boeing, *An umbrella review of nuts intake and risk of cardiovascular disease*, in «Current Pharmacy Des.», 2017, 23, 1016-1027.

Scuola e Ricerca 2019.indb 83 12/04/19 12:23

sia se i pazienti fossero o meno fumatori, sia la tipologia di lavoro svolto durante la vita. Sono stati inclusi in questo studio osservazionale 229 pazienti, di cui 120 erano maschi e 109 femmine, con una età media di 78 anni. Nella popolazione maschile abbiamo osservato il 10% che presentava una bassa aderenza alla dieta mediterranea, 62% media aderenza, 28% alta aderenza. In modo altrettanto simile, nella popolazione femminile, il 10% presentava una bassa aderenza, 72% media aderenza, 18% alta aderenza.

In considerazione di tale risultato, si potrebbe ipotizzare una non significativa associazione tra l'effetto protettivo della dieta mediterranea e la comparsa del tumore, fermo restando comunque che la popolazione coinvolta nello studio ha presentato per lo più una media aderenza alla dieta mediterranea. Bisogna considerare anche che il 49% della popolazione intervistata era composta da precedenti fumatori o fumatori correnti e che molti dei pazienti intervistati avevano nel passato una sovraesposizione a pesticidi (sostanze notoriamente cancerogene) a causa della loro professione lavorativa. Anche l'età avanzata dei pazienti che comporta l'aumentata presenza di comorbidità e comorbilità sicuramente influisce nel risultato della nostra analisi.

In considerazione dei risultati preliminari ottenuti, si è deciso di aumentare la numerosità del campione intervistato e soprattutto di coinvolgere i pazienti oncologici su più larga scala, non fermandoci sulla sola coorte di pazienti anziani, e svolgere sotto-analisi differenziali per sesso, istotipo tumorale e sede del tumore.

Lo studio è tutt'ora in corso e verranno svolte prossimamente delle nuove analisi in itinere per la valutazione dei risultati in corso di studio.

Conclusioni

Il Fondo mondiale per la ricerca sul cancro (*World Cancer Research Fund*) ha concluso nel 2007 un'opera ciclopica di revisione di tutti gli studi scientifici sul rapporto tra alimentazione e tumori a cui hanno collaborato oltre 150 ricercatori, epidemiologi e biologi provenienti dai centri di ricerca più prestigiosi del mondo. Ne è nato il decalogo che segue (ulteriori informazioni su www.dietandcancerreport.org):

1. Mantenersi snelli per tutta la vita. Per conoscere se il proprio peso è in un intervallo accettabile è utile calcolare l'indice di massa corporea (BMI = peso in Kg diviso per l'altezza in metri elevata al quadrato: ad esempio una persona che pesa 70 kg ed è alta 1,74 ha un BMI = 70 / (1,74 x 1,74) = 23,1.),

Scuola e Ricerca 2019.indb 84 12/04/19 12:23

che dovrebbe rimanere verso il basso dell'intervallo considerato normale (fra 18,5 e 24,9 secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità).

2. Mantenersi fisicamente attivi tutti i giorni. In pratica è sufficiente un impegno fisico pari a una camminata veloce per almeno mezz'ora al giorno; man mano che ci si sentirà più in forma, però, sarà utile prolungare l'esercizio fisico fino ad un'ora o praticare uno sport o un lavoro più impegnativo. L'uso dell'auto per gli spostamenti e il tempo passato a guardare la televisione sono i principali fattori che favoriscono la sedentarietà nelle popolazioni urbane.

3. Limitare il consumo di alimenti ad alta densità calorica ed evitare il consumo di bevande zuccherate. Sono generalmente ad alta densità calorica i cibi industrialmente raffinati, precotti e preconfezionati, che contengono elevate quantità di zucchero e grassi, quali i cibi comunemente serviti nei *fast food*. Si noti la differenza fra "limitare" ed "evitare". Se occasionalmente si può mangiare un cibo molto grasso o zuccherato, ma mai quotidianamente, l'uso di bevande gassate e zuccherate è invece da evitare, anche perché forniscono abbondanti calorie senza aumentare il senso di sazietà.

4. Basare la propria alimentazione prevalentemente su cibi di provenienza vegetale, con cereali non industrialmente raffinati e legumi in ogni pasto e un'ampia varietà di verdure non amidacee e di frutta. Sommando verdure e frutta sono raccomandate almeno cinque porzioni al giorno (per circa 600g); si noti fra le verdure non devono essere contate le patate.

5. Limitare il consumo di carni rosse ed evitare il consumo di carni conservate. Le carni rosse comprendono le carni ovine, suine e bovine, compreso il vitello. Non sono raccomandate, ma per chi è abituato a mangiarne si raccomanda di non superare i 500 grammi alla settimana. Si noti la differenza fra il termine di "limitare" (per le carni rosse) e di "evitare" (per le carni conservate, comprendenti ogni forma di carni in scatola, salumi, prosciutti, *wurstel*), per le quali non si può dire che vi sia un limite al di sotto del quale probabilmente non vi sia rischio.

6. Limitare il consumo di bevande alcoliche. Non sono raccomandate, ma per chi ne consuma si raccomanda di limitarsi ad una quantità pari ad un bicchiere di vino (da 120 ml) al giorno per le donne e due per gli uomini,

Scuola e Ricerca 2019.indb 85 12/04/19 12:23

solamente durante i pasti. La quantità di alcol contenuta in un bicchiere di vino è circa pari a quella contenuta in una lattina di birra e in un bicchierino di un distillato o di un liquore.

7. Limitare il consumo di sale (non più di 5 g al giorno) e di cibi conservati sotto sale. Evitare cibi contaminati da muffe (in particolare cereali e legumi). Assicurarsi quindi del buono stato di conservazione dei cereali e dei legumi che si acquistano, ed evitare di conservarli in ambienti caldi ed umidi.

8. Assicurarsi un apporto sufficiente di tutti i nutrienti essenziali attraverso il cibo. Di qui l'importanza della varietà. L'assunzione di supplementi alimentari (vitamine o minerali) per la prevenzione del cancro è invece sconsigliata.

9. Allattare i bambini al seno per almeno sei mesi. Nei limiti dei pochi studi disponibili sulla prevenzione delle recidive, le raccomandazioni per la prevenzione alimentare del cancro valgono anche per chi si è già ammalato[53].

«*Lavorare, mangiare, bere, dormire amare: tutto deve essere misurato*»: pure queste sono parole di Ippocrate di Cos, che anche in questo caso ben 400 anni prima della nascita di Cristo aveva già intuito che nella moderazione dei propri gesti e delle proprie azioni probabilmente c'è il segreto di una vita sana, sia nel corpo, che nella mente.

[53] https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/alimentazione/stili-di-vita-anti-cancro.

Scuola e Ricerca 2019.indb 86 12/04/19 12:23

Cenni alla formazione e alle proprietà di eterostrutture semiconduttrici

Alessandro Surrente[*]

Recentemente, lo studio delle proprietà di base di strutture semiconduttrici alla scala nanometrica[1] ha attirato l'attenzione di una vasta comunità scientifica e di partner industriali interessati alle possibili applicazioni. La nanoscienza è un ambito di ricerca altamente multidisciplinare. Una delle ragioni del successo e del rapido avanzamento di questa branca consiste nella possibilità di sfruttare la dipendenza di varie proprietà – in particolare elettroniche e ottiche – dei materiali in funzione dell'estensione della struttura realizzata quando questa è di dimensione nanometrica. Alcuni dei materiali attivi su cui si basano dispositivi di utilizzo quotidiano, come i personal computer o i telefoni cellulari, sono noti come semiconduttori: si tratta di materiali le cui proprietà di conduttività elettrica sono di norma intermedie tra gli isolanti (pessimi conduttori di corrente elettrica) e i metalli (generalmente buoni conduttori di corrente elettrica). Inoltre, materiali semiconduttori non trovano applicazione unicamente in elettronica, ma sono anche utilizzati come emettitori (e rivelatori) di luce in bande di lunghezza d'onda che vanno dall'infrarosso (utile per le telecomunicazioni in fibra ottica) fino all'ultravioletto (come ad esempio le lampadine basate su LED, usate per l'illuminazione, oppure nel caso dei dischi blu-ray, che consentono lo stoccaggio di informazione ad alta densità).

Questi pochi esempi sono significativi del fatto che i semiconduttori attualmente sono impiegati in un ampio spettro di applicazioni, cosa resa attuabile dalla possibilità di variare in modo relativamente facile le loro proprietà di conduzione elettrica e dalla capacità di cambiare la lunghezza d'onda dell'emissione scegliendo giudiziosamente i materiali componenti.

[*] Maturità Scientifica Liceo "G. Banzi Bazoli" Lecce, 2002. Laurea specialistica in Ingegneria Fisica conseguita presso il Politecnico di Torino. Dottorato in Fisica, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Svizzera. Esperienze professionali: Ricercatore postdottorale al Centre National de la Recherche Scientifique, Marcoussis, Francia. Posizione attuale: Ricercatore postdottorale al Centre National de la Recherche Scientifique, Tolosa, Francia. Coautore (anche primo firmatario) di circa 30 Pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.

[1] Un nanometro (simbolo nm) è equivalente a un miliardesimo di metro, oppure 10 000 volte più piccolo del diametro medio di un capello umano.

Scuola e Ricerca 2019.indb 87 12/04/19 12:23

Lo sviluppo particolarmente rapido dei dispositivi a semiconduttore è stato reso possibile dalla forte tendenza alla miniaturizzazione dei componenti, stimolata a sua volta da una continua ricerca di *performance* di alto livello con un basso dispendio energetico. In questo contesto può essere inserito il visionario discorso di Richard Feynman, che predisse «moltissimo spazio in basso [...] nella scienza delle strutture ultra-piccole»[2], correlando in particolare la corsa verso la riduzione delle dimensioni fisiche dei componenti con la necessità di salvare notevoli quantità d'informazione in spazi esigui. Per dare un'idea riguardo le dimensioni dei dispositivi elettronici attualmente in commercio, componenti basati su transistor con un canale lungo 45 nm furono commercializzati già nel 2007, mentre la fabbricazione di dispositivi da 32 nm è iniziata nel 2009[3]. Non ancora in commercio sono invece dispositivi in cui la miniaturizzazione si spinge al limite estremo, come ad esempio i transistor a singolo elettrone[4].

Una simile spinta alla riduzione della dimensione dei componenti a semiconduttore può essere osservata anche in dispositivi per l'emissione e la rivelazione di luce. Anche in questo caso, l'obiettivo è di raggiungere prestazioni migliori, in particolare in termini di purezza spettrale, controllo della lunghezza d'onda d'emissione, stabilità in temperatura, livello di rumore per i rivelatori, riduzione del consumo energetico e aumento della velocità di modulazione.

Limitando la discussione ai laser a semiconduttore, dopo la dimostrazione iniziale di questi dispositivi[5], ci si è resi rapidamente conto che, al fine di migliorarne le prestazioni, occorreva aumentare in qualche modo le probabilità che si incontrassero i portatori di carica di segno opposto (elettroni e lacune). Questi "incontri" sono alla base del processo di emissione di luce all'interno di un semiconduttore. È stato proposto che un modo per promuovere un'alta probabilità di incontro (o per meglio dire di ricombinazione radiativa) delle particelle cariche, fosse quello di confinarle in una ristretta ragione di spazio all'interno del dispositivo. Il perseguimento di quest'innovazione ha condotto al concetto di eterostruttura a semiconduttore, ovvero la giunzione di due materiali semiconduttori diversi cresciuti su un unico

[2] R. Feynman, *There's plenty of room at the bottom*, in «Caltech Engineering and Science», 23, 1960, pp. 22-36.

[3] H.E. Schaefer, *Nanoscience*, Berlino, Heidelberg, Springer, 2010.

[4] D.L. Klein, R. Roth, A.K.L. Lim, A.P. Alivisatos, P.L. McEuen, *A single-electron transistor made from a cadmium selenide nanocrystal*, in «Nature», 389, 1997, pp. 699-701.

[5] R.N. Hall, R.O. Carlson, T.J. Soltys, G.E. Fenner, J.D. Kingsley, *Coherent light emission from GaAs junctions*, in «Physical Review Letters», 9, 1962, p. 366.

Scuola e Ricerca 2019.indb 88 12/04/19 12:23

substrato, risultato premiato con il premio Nobel nel 2000[6]. Di seguito, diamo un breve cenno alla fabbricazione di eterostrutture a semiconduttore, concentrandoci poi su nanostrutture semiconduttrici, note come *quantum well* e *quantum dot* (pozzi quantici e punti quantici in italiano).

Semiconduttori: proprietà di base e eterostrutture

La chiave del successo dei semiconduttori nel campo dell'optoelettronica risiede nella capacità di modificarne le proprietà fisiche in modo relativamente facile e controllato, senza inserire dei difetti nella struttura cristallina di questi materiali che sarebbero nocivi alle prestazioni dei dispositivi fabbricati. Nel caso dei dispositivi ad emissione di luce, una caratteristica importante è la capacità di introdurre localmente materiali con bande di emissione diverse in modo controllato spazialmente. Questo concetto viene implementato tramite la deposizione per epitassia di strati sottili di materiali semiconduttori. Questa tecnica permette la deposizione di strati sottili di cristalli perfetti dal punto di vista strutturale, il che ha reso possibile la riduzione delle dimensioni della zona attiva dei dispositivi fino a pochi nanometri.

In questa sezione, daremo dei cenni alla struttura cristallina e alle proprietà dell'arseniuro di gallio (formula chimica GaAs), uno tra i semiconduttori capaci di emissione di luce più conosciuti. Descriveremo in seguito i due approcci più frequentemente utilizzati per effettuare deposizioni tramite epitassia di strati sottili di semiconduttori. Analizzeremo infine in modo molto breve quali sono le conseguenze di questi film sottili di materiali semiconduttori diversi.

Il GaAs è un materiale cristallino formato da un elemento del gruppo III (gallio, Ga) e da uno del gruppo V (arsenico, As) della Tavola periodica degli elementi. Per materiale cristallino si intende un materiale i cui componenti fondamentali, gli atomi, si trovano in posizioni perfettamente periodiche nelle tre dimensioni dello spazio. Il GaAs cristallizza in una struttura simile a quella del diamante, nota come zincoblenda, mostrata schematicamente nella figura 1, dove in nero sono stati anche evidenziati i piani cristallini di maggior interesse scientifico e tecnologico.

[6] Z.I. Alferov, *Nobel lecture: The double heterostructure concept and its applictions in physics electronics, and technology*, in «Reviews of Modern Physics», 73, 2001, pp. 767-782.

Scuola e Ricerca 2019.indb 89 12/04/19 12:23

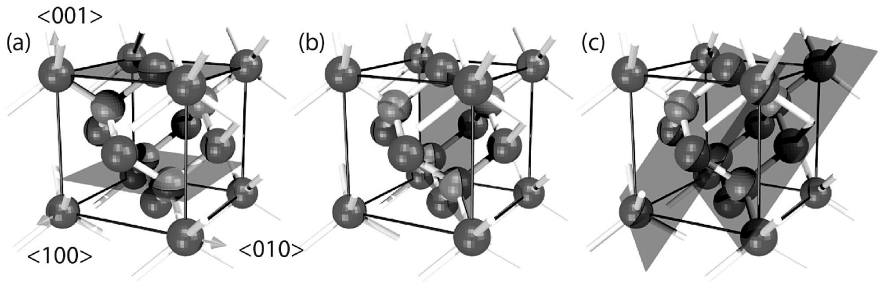


Fig. 1 - Struttura cristallina dell'arseniuro di gallio.

La conoscenza della struttura cristallina del GaAs (ovvero di come gli atomi sono disposti nello spazio), e in modo più generale di un solido, è il punto di partenza per conoscerne le proprietà elettroniche, che a loro volta determinano le applicazioni pratiche del materiale. Il calcolo delle proprietà elettroniche di un sistema così complesso come un solido costituito da ~10^{23}/cm^3 atomi è un compito estremamente gravoso e difficile, risolto oggi grazie all'aiuto di approssimazioni, complessi algoritmi e calcolatori paralleli. La soluzione di questo difficile problema è affrontata con gli strumenti della meccanica quantistica. In meccanica quantistica, le particelle non possono occupare stati caratterizzati da un valore qualsiasi di energia (spettro continuo). In una maggioranza di sistemi, esse possono occupare solamente alcuni stati discreti di energia.

Questo tipo di argomentazione, introdotta qui per una particella singola, si applica anche a un sistema notevolmente più complesso come un solido. Nel caso del GaAs (e di tutti gli altri solidi), gli stati che le particelle di interesse (gli elettroni di valenza) possono occupare sono descritti dal cosiddetto *diagramma di banda*, in cui si mostra l'energia consentita agli elettroni in funzione della loro quantità di movimento. Nella figura 2, mostriamo una struttura a banda ultrasemplificata del GaAs. Gli stati permessi sono descritti in prima approssimazione da due parabole, note come *banda di conduzione* e *banda di valenza*.

Il GaAs è un materiale dalle ottime proprietà ottiche, perché il minimo della banda di conduzione si trova alla stessa ascissa rispetto al massimo della banda di valenza, il che è un prerequisito per avere delle transizioni otticamente attive in modo altamente efficiente tra queste due bande. Un'altra proprietà di fondamentale importanza nei semiconduttori è l'ampiezza della cosiddetta *banda vietata d'energia*, indicata nella figura con la notazione E_g, dall'inglese *energy band gap*. Il valore del *gap* corrisponde in prima approssimazione all'energia del fotone (lunghezza d'onda o colore della luce)

Scuola e Ricerca 2019.indb 90 12/04/19 12:23

emesso in seguito alla ricombinazione radiativa (o "incontro", usando la terminologia di cui sopra) di portatori di carica (elettroni) in banda di conduzione con portatori in banda di valenza.

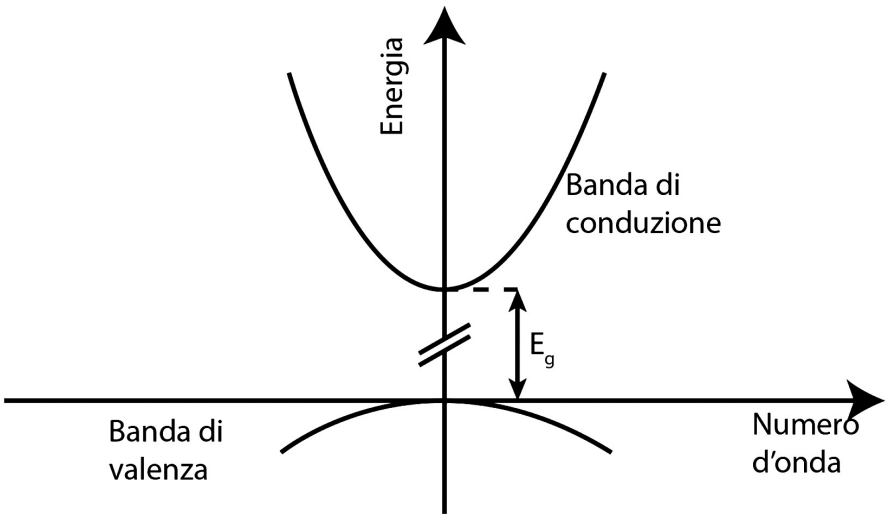


Fig. 2 - Struttura a banda schematica del GaAs.

Questo modello di semiconduttore è valido unicamente nel caso di cristalli perfetti e periodici nelle tre dimensioni dello spazio. Tuttavia, i portatori di carica possono andare incontro ad altri tipi di interazione o fenomeni nel caso di difetti (presenti naturalmente in tutti i cristalli oppure introdotti artificialmente per ottenere determinate proprietà) oppure in presenza di interfaccia tra due materiali diversi. In questi casi, il moto degli elettroni all'interno del solido può essere significativamente perturbato. Ci concentriamo qui sulla presenza di interfacce planari ben definite tra due semiconduttori differenti, che formano in questo modo un'eterostruttura. Questi due materiali posseggono delle energie di *gap* diverse, il che si traduce, dal punto di vista degli elettroni, in una sorta di muro, o barriera, al passaggio da un materiale all'altro.

Un esempio di due semiconduttori differenti, codificato tramite il colore diverso, è mostrato nella figura 3. Si nota che i portatori di carica occuperanno preferibilmente il materiale al centro, dato che quest'ultimo possiede l'energia di gap più piccola, in modo sostanzialmente analogo a una pallina che risiederà al centro di una ciotola invece che sui bordi della stessa, essendo il centro della ciotola un punto a minore energia potenziale. Gli elettroni saranno così intrappolati in questo materiale, il che rende la probabilità di una loro ricombinazione radiativa assai più elevata. Nel caso del GaAs, un materiale

Scuola e Ricerca 2019.indb 91 12/04/19 12:23

dalle proprietà simili è l'arseniuro d'alluminio (AlAs). Questo semiconduttore possiede un'energia di *gap* più elevata rispetto al GaAs, dunque può essere utilizzato come barriera per confinare i portatori di carica all'interno di uno strato sottile di quest'ultimo materiale. Inoltre, in seguito ai progressi nella nanofabbricazione di eterostrutture semiconduttruci, lo spessore del materiale centrale può ormai essere ridotto a pochi nanometri, conservando però perfettamente la periodicità e senza l'introduzione di difetti.

Strutture semiconduttrici di spessore così ridotto sono noti come *quantum well* (anche conosciuti con il termine molto meno usato di "pozzi quantici"). Dato il confinamento estremo dei portatori di carica, che induce un miglioramento importante delle prestazioni, una larga maggioranza dei dispositivi optoelettronici a semiconduttore è basata su *quantum well*. Un tipico esempio sono i laser a semiconduttore che vengono utilizzati per la trasmissione di informazioni in fibra ottica, basati su *quantum well* a base di fosfuro di indio, un materiale dalle proprietà e dalla struttura simile al GaAs.

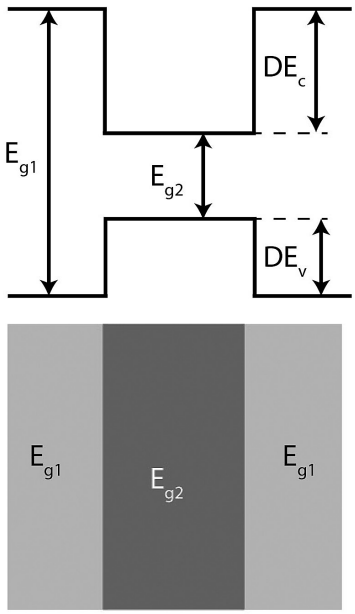


Fig. 3 - Eterostruttura con profilo di diagramma di banda.

In una *quantum well*, i portatori di carica sono confinati solo in una direzione (nel caso della figura 3, la direzione orizzontale), mentre nelle due direzioni

Scuola e Ricerca 2019.indb 92 12/04/19 12:23

perpendicolari (la direzione verticale e quella perpendicolare allo schermo o al foglio del lettore), essi sono liberi di muoversi in un cristallo ideale e infinito. Sono state messe a punto delle tecniche di fabbricazione ancora più avanzate, che permettono di ottenere nanostrutture capaci di confinare i portatori di carica in tutte e tre le dimensioni dello spazio. È possibile infatti fabbricare una semisfera di materiale a *gap* piccolo, interamente contenuto in un materiale a *gap* più grande. Queste "nanocupole", che hanno di solito diametri di una decina di nanometri e altezze di pochi nanometri, sono noti come punti quantici o, molto più comunemente, come *quantum dot*. Il vantaggio dei *quantum dot* è che essi forniscono un confinamento che possiamo definire estremo ai portatori di carica. Quando gli elettroni sono intrappolati in un *dot*, non possono muoversi in nessuna direzione, esattamente come capita ad elettroni legati a un atomo isolato. Questa similitudine ci aiuta a capire come molte proprietà dei *quantum dot* siano in qualche modo riconducibili alle proprietà atomiche, come ad esempio delle righe di emissione estremamente strette e ben definite. Per questo motivo, la ricerca su dispositivi optoelettronici a *quantum dot* ha come obbiettivo quello di ottenere delle apparecchiature altamente efficienti, con un'elevata purezza spettrale e con caratteristiche dinamiche superiori rispetto ai dispositivi a *quantum well* già oggi disponibili commercialmente.

Semiconduttori: crescita epitassiale

Nella precedente sezione, abbiamo visto come la capacità di controllare lo spessore di uno strato sottile di semiconduttore sia decisiva nella fabbricazione di strutture avanzate come *quantum well* e *quantum dot*. È possibile infatti, in condizioni ben controllate e nel caso di materiali compatibili (ovvero con strutture cristalline molto simili), fare in modo da creare artificialmente una continuazione di un cristallo già esistente, noto come substrato. Questo avviene facendo sì che gli atomi che sono aggiunti artificialmente prendano posto nello spazio esattamente nelle posizioni necessarie alla prosecuzione della struttura periodica del cristallo. Questo processo è noto come epitassia, parola che deriva dal greco *epi-*, sopra, e *taxis*, in maniera ordinata. In particolare, un'eterostruttura è formata da almeno due materiali differenti in giunzione. Questi due materiali possono essere cresciuti al giorno d'oggi in modo che il passaggio da un materiale all'altro avvenga con estrema precisione, addirittura in uno strato di spessore monoatomico. Introduciamo qui brevemente le due tecniche di epitassia più frequentemente utilizzate a livello di ricerca accademica e di produzione industriale di dispositivi a semiconduttore.

Scuola e Ricerca 2019.indb 93 12/04/19 12:23

Il concetto generale alla base dell'epitassia è che occorre portare degli atomi "nuovi" su un cristallo, in modo che questi possano essere incorporati e propagarne così la struttura. Le varie tecniche di epitassia si differenziano tra di loro in base al modo con cui gli atomi vengono aggiunti al substrato.

L'epitassia da fasci molecolari, nota comunemente come *molecular beam epitaxy*, MBE, è stata sviluppata come strumento per la crescita di strati sottili semiconduttori ad alto livello di purezza. Il processo epitassiale avviene in una camera in cui viene creato un vuoto estremamente spinto, condizione necessaria alla buona riuscita del processo. L'idea alla base di questa tecnica è che il materiale che viene aggiunto al di sopra del substrato viene lì portato a partire da celle contenenti i materiali costituenti ultrapuri (ad esempio gallio e arsenico, nel caso del GaAs). I precursori vengono evaporati riscaldando le celle in cui questi sono contenuti. Si creano così dei getti molecolari contenenti gli atomi che si aggiungeranno alla struttura cristallina, e che sono indirizzati verso il substrato. Di qui la necessità dell'ultra alto vuoto: da una parte, in condizioni di pressioni più alte, i getti molecolari colliderebbero con le molecole di gas presenti nella camera impedendo ai precursori il raggiungimento del substrato. In secondo luogo, l'ultra alto vuoto minimizza la probabilità che impurezze contaminino i film che sono in corso di crescita.

Una tecnica di crescita epitassiale alternativa all'MBE è nota come "epitassia in fase vapore agli organometallici" oppure come *metalorganic vapour phase epitaxy*, MOVPE. Mentre nell'MBE il processo di crescita avviene per deposizione fisica, nel caso dell'MOVPE si tratta di una complessa reazione chimica, che rilascia sul substrato gli atomi che occorrono alla propagazione della sua struttura. Gli atomi vengono trasportati verso il cristallo all'interno di complesse molecole metallo-organiche metastabili, attraverso un gas che funge da portatore (molto spesso azoto o idrogeno molecolare). Queste molecole metastabili, una volta giunte sulla superficie del substrato riscaldato appositamente, si dissociano, rilasciando gli atomi costituenti il cristallo che sono così incorporati. Questo tipo di processo epitassiale è usato in ambito di ricerca accademica e, in modo molto intensivo, da industrie fabbricanti di dispositivi a semiconduttore, poiché il reattore può essere facilmente progettato per ospitare un grande numero di substrati, fornendo così importanti economie di scala al fabbricante.

Grazie principalmente a queste due tecniche di crescita epitassiale, è ormai possibile la produzione di massa di dispositivi optoelettronici basati su materiali semiconduttori che fanno parte della nostra vita quotidiana, da puntatori laser a lampadine a LED, a laser per telecomunicazioni in fibra ottica. Il concetto di eterostruttura fa parte dunque della nostra quotidianità anche se in modo estremamente discreto.

Scuola e Ricerca 2019.indb 94 12/04/19 12:23

La memoria è un movimento dinamico

Emanuela de Luca[*]

Pànta rei… Eraclito (535-475 a.C.)

Riassunto

La comunicazione tra i neuroni passa attraverso milioni di sinapsi, piccole strutture altamente organizzate e specializzate, responsabili di un processo assai complesso quale la trasmissione nervosa. La plasticità sinaptica, ovvero la capacità delle sinapsi di adattarsi e modellarsi sia nella struttura sia nella funzione, in risposta all'attività neuronale, fu scoperta oltre mezzo secolo anni fa e portò all'identificazione dei complessi meccanismi di memoria e apprendimento che ancora oggi restano per larga parte oscuri e oggetto di studio da parte della comunità dei neuroscienziati.

I neurotrasmettitori sono i messaggeri del sistema nervoso che giocano un ruolo chiave nella trasmissione delle informazioni tra le diverse sinapsi grazie alla loro interazione con specifici recettori localizzati sulla membrana delle sinapsi.

[*] Maturità Scientifica Liceo "G. Banzi Bazoli" Lecce, 2003. Laurea di Primo Livello in Biotecnologie e Laurea Specialistica in Biotecnologie farmaco-industriali conseguite presso l'Università del Salento, Lecce. Abilitazione alla professione di Biologo Università del Salento, Lecce. Dottorato di Ricerca in *Neuroscience and Brian Technologies*, Istituto Italiano di Tecnologie, Università degli studi di Genova. Master Universitario di II Livello in Sperimentazione Clinica dei farmaci, Università degli studi di Pisa. Esperienze professionali: Fellow researcher - Telethon Institute of Genetics and Medicine, Napoli; Post- doc Researcher - Istituto Italiano di Tecnologia, Genova. Posizione attuale: Clinical Research Associate - Hippocrates Research s.r.l., Genova. Pubblicazioni: Palamà I.E., Leporatti S., De Luca E., Di Renzo N., Maffia M., Gambacorti-Passerini C., Rinaldi R., Gigli G., Cingolani R., Coluccia A.M., «Nanomedicine» (Lond) 2010 Apr; 5(3):419-31; De Luisi A., Ferrucci A., Coluccia A.M., Ria R., Moschetta M., De Luca E., Pieroni L., Maffia M., Urbani A., Di Pietro G., Guarini A., Ranieri G., Ditonno P., Berardi S., Caivano A., Basile A., Cascavilla N., Capalbo S., Quarta G., Dammacco F., Ribatti D., Vacca A., «Clin Cancer, Res.» 2011 Apr 1;17(7):1935-46; Reddiconto G., Toto C., Palamà I., De Leo S., De Luca E., De Matteis S., Dini L., Passerini C.G., Di Renzo N., Maffia M., Coluccia AM., «Blood.» 2012 Mar 8;119(10):2335-45; Pons-Espinal M., De Luca E., Marzi M.J., Beckervordersandforth R., Armirotti A., Nicassio F., Fabel K., Kempermann De Pietri G., Tonelli D., «Stem Cell Reports» 2017 Apr, 11;8(4):1046-1061; De Luca E., Ravasenga T., Petrini E.M., Polenghi A., Nieus T., Guazzi S., Barberis A.,«Neuron» 2017 Jul 5;95(1):63-69.

Scuola e Ricerca 2019.indb 95 12/04/19 12:23

Recenti scoperte hanno dimostrato come la sinapsi con i suoi recettori, non sia una struttura statica ma altamente dinamica. Il continuo *turnover* dei recettori sinaptici, il loro numero, il loro stato di attivazione e la loro diffusione lungo la membrana neuronale, in risposta agli stimoli eccitatori o inibitori, rappresenta il meccanismo alla base dei processi di apprendimento e immagazzinamento dell'informazione nel nostro cervello.

L'avanzare di tecniche sempre più evolute nel campo della microscopia, della chimica, dell'elettrofisiologia, ha permesso di studiare sempre più da vicino non sono la struttura della sinapsi, ma la dinamicità delle sue diverse componenti.

Gli studi più recenti sulla plasticità sinaptica, hanno dimostrato come il movimento dinamico dei recettori giochi un ruolo diretto e fondamentale nei meccanismi di memoria e apprendimento, aprendo nuove prospettive sulla cura delle patologie che interessano difetti nella trasmissione sinaptica.

1. La trasmissione sinaptica

Il trasferimento delle informazioni tra due neuroni si fonda sulla trasmissione sinaptica, un cruciale e dinamico processo comunicativo tra due compartimenti specializzati delle cellule nervose nel punto di contatto tra di esse: la sinapsi.

L'informazione o impulso è trasmessa attraverso la regione chiamata pre-sinaptica, cioè la parte iniziale della giunzione neuronale (sinapsi) e la regione post-sinaptica, cioè la porzione finale della giunzione.

Ciò che permette lo scambio di informazioni tra due neuroni attraverso le sinapsi è il rilascio di un tipo particolare di sostanze chiamate neurotrasmettitori come ad esempio il GABA (acido γ-amminobutirrico), il glutammato, la glicina.

Il neurotrasmettitore viene rilasciato dal terminale pre-sinaptico e per svolgere la sua funzione (che potrà essere inibitoria o eccitatoria a seconda della natura del neurotrasmettitore) dovrà andare a legarsi nella regione post-sinaptica ad un particolare gruppo di proteine chiamate recettori sinaptici, capaci di trasformare l'informazione ricevuta dal neurone precedente in un segnale elettrico che verrà processato, integrato e trasmesso al neurone successivo. La combinazione, elaborazione, interazione e integrazione di tutti i segnali sinaptici tra i diversi neuroni del nostro cervello costituisce il *network* neuronale responsabile di tutte i processi funzionali.

La trasmissione sinaptica è un processo altamente controllato e dinamico che si articola essenzialmente in tre *steps*[1]:

[1] R. Schneggenburger, E. Neher, *Intracellular calcium dependence of transmitter release*

Scuola e Ricerca 2019.indb 96 12/04/19 12:23

1- rilascio del neurotrasmettitore dal terminale pre-sinaptico;
2- diffusione del neurotrasmettitore;
3- attivazione dei recettori post-sinaptici per legame con il neurotrasmettitore.

Uno dei nuovi meccanismi di trasmissione sinaptica emerso e consolidato dalle ultime scoperte, riguarda proprio i processi che interessano il terzo *step* sopracitato e cioè il legame tra il neurotrasmettitore rilasciato e il suo relativo recettore posto sulla membrana del terminale post-sinaptico. Questo legame infatti è alla base del cosiddetto meccanismo di trasduzione del segnale, che, come detto in precedenza processerà, integrerà e trasmetterà il messaggio da una cellula nervosa all'altra.

Una volta rilasciato, il neurotrasmettitore può rapidamente diffondere nello spazio inter-sinaptico (chiamato in inglese "*synaptic cleft*") e legarsi ai recettori della membrana post-sinaptica producendo un "segnale di risposta"[2].

Sebbene la sinapsi rappresenti una struttura notevolmente ordinata e stabile, la sua organizzazione è altamente dinamica e può variare in modo significativo sia in condizioni basali sia durante la plasticità sinaptica (modificazioni di funzionalità della sinapsi dovuti alla sua stessa attività). Esiste infatti una stretta interazione tra i recettori sinaptici e specifiche proteine definite *scaffold* che ancorano appunto questi recettori alla membrana post-sinaptica regolandone la disposizione, il movimento e la distribuzione.

2. I recettori sinaptici e la loro attivazione

Una volta rilasciato nel *cleft* sinaptico il neurotrasmettitore si lega al recettore post-sinaptico producendo un segnale di risposta definito appunto post-sinaptico. A seguito di questo legame i recettori si attivano producendo una cascata di informazioni che viene trasmessa da una cellula all'altra.

I paramenti principali che controllano e modulano la "forza" di una si-

rates at a fast central synapse, in «Nature», 406, 2000, pp. 889-893; T.C. Südhof, *Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle,* in «Neuron», 80, 2013, pp. 675-690.

[2] J.W. Mozrzymas, A. Barberis, K. Michalak, E. Cherubini, *Chlorpromazine Inhibits Miniature GABAergic Currents by Reducing the Binding and by Increasing the Unbinding Rate of GABA Receptors* in «The Journal of Neuroscience», 19, 1999, pp. 247-2488; L.S. Overstreet, G.L. Westbrook, *Synapse density regulates independence at unitary inhibitory synapses*, in «The Journal of Neuroscience», 23, 2003, pp. 2618-2626.

Scuola e Ricerca 2019.indb 97 12/04/19 12:23

napsi a livello post-sinaptico si fondano proprio sul numero e sugli stati di attivazione dei recettori.

Esistono diversi stati di attivazione di un recettore: chiuso (riposo), aperto (attivo) e un particolare stato conformazionale noto come "desensitizzato" (inattivo o refrattario).

Ogni stato di attivazione è anche definito "*gating*" del recettore ed è caratterizzato non solo da una conformazione fisica del recettore ben precisa ma anche da un tempo di vita medio e questo tempo varia a seconda del tipo di recettore sinaptico definendone peculiarità e funzione. A livello post-sinaptico un recettore in stato "chiuso" sarà in grado di legarsi al suo neurotrasmettitore a seguito di uno stimolo ricevuto, passando dallo stato "chiuso" allo stato "aperto" che ne consente l'espletamento della funzione. Un recettore in stato "aperto", non può legare un nuovo neurotrasmettitore ma dovrà prima ritornare nello stato "chiuso" per tornare ad essere potenzialmente attivo.

Uno stato di *gating* molto particolare attraverso cui vanno incontro alcuni recettori a seguito di ripetuti stimoli è lo stato definito "desensitizzato", una condizione dovuta all'esposizione costante e ripetuta del recettore al suo neurotrasmettitore che porta alla riduzione del suo stesso effetto. In questa conformazione il recettore si trova in uno stato "inerte" e non potrà quindi rispondere ad un nuovo stimolo mediato da neurotrasmettitore. Lo stato di desensitizzazione è uno stato rapidamente reversibile e la sua durata, come tutti gli stati di attivazione, varia a seconda del tipo di recettore.

I recettori sinaptici si dividono in due classi: ionotropici e metabotropici.

I recettori ionotropici sono sia recettori sia canali e il legame con il neurotrasmettitore induce l'apertura del canale. Questi recettori hanno in comune una medesima struttura costituita da due unità funzionali: un dominio extracellulare che comprende il sito di legame con il neurotrasmettitore e un dominio di membrana responsabile della formazione del poro attraverso il quale si forma il canale[3].

Alla seconda famiglia di recettori appartengono i recettori metabotropici che non formano un canale essi stessi ma, dopo il legame del neurotrasmettitore, inducono una cascata di segnalazione mediante l'attivazione delle proteine G. Per questo motivo, i recettori metabotropici sono anche chiamati recettori accoppiati a proteine G. Analogamente ai recettori ionotropici, i recettori metabotropici hanno anche un dominio extracellulare che lega il neurotrasmettitore, ma una volta attivato indirettamente inducono l'apertura o la

[3] V. Tretter, S.J. Moss, *GABA(A) Receptor Dynamics and Constructing GABAergic Synapses,* in «Frontiers in Molecular Neuroscience», 1, 2008, p. 7.

Scuola e Ricerca 2019.indb 98 12/04/19 12:23

chiusura di canali ionici situati in altri punti della membrana cellulare, dando inizio a una serie di reazioni enzimatiche. Un altro determinante cruciale della forza sinaptica è il numero di recettori disponibili nel sito post-sinaptico.

I recettori non sono statici nella membrana post-sinaptica, ma sono sottoposti a un traffico intracellulare continuo e alla diffusione laterale lungo la membrana del neurone, consentendo così la modulazione dei gruppi di recettori sinaptici alla sinapsi e il controllo della risposta sinaptica.

3. Il recettore GABA: molto più che semplice inibizione

Mantenere l'equilibrio tra la trasmissione sinaptica eccitatoria e inibitoria è essenziale per la stabilità e la funzione a lungo termine delle reti neuronali. I cambiamenti globali nell'attività di rete sono contrastati dalla compensazione omeostatica, dal cambiamento dell'attività sinaptica e dall'adattamento delle proprietà neuronali intrinseche[4]. Le perturbazioni dell'omeostasi sinaptica causano profonde alterazioni della funzione cerebrale, associate a diverse condizioni patologiche, tra cui epilessia, ansia e disturbi neuropsichiatrici dello sviluppo[5]. I meccanismi che controllano l'apprendimento e la memoria sono stati tradizionalmente correlati ai cambiamenti della forza sinaptica nelle sole sinapsi eccitatorie[6], tuttavia sta progressivamente emergendo come anche le sinapsi GABAergiche (sinapsi inibitorie responsive al neurotrasmettitore GABA) siano plastiche e quindi presentino cambiamenti dipendenti dall'attività e dalle connettività che si sviluppano in tutto il cervello. Analogamente alle sinapsi eccitatorie, è stato dimostrato che la plasticità inibitoria è dovuta sia a cambiamenti nel rilascio del GABA pre-sinaptico sia al numero/attività dei recettori post-sinaptici GABA di tipo A (recettori ionotropici del GABA)[7]. I meccanismi che controllano il potenziamento o la

[4] L.M. Zeltser, R.J. Seeley, M.H. Tschöp, *Synaptic plasticity in neuronal circuits regulating energy balance,* in «Nature Neuroscience», 15, 2012, pp. 1336-1342.

[5] J.M. Fritschy, P. Panzanelli, S.K.Tyagarajan, *Molecular and functional heterogeneity of GABAAergic synapses*, in «Cellular and Molecular Life Sciences», 69, 2012, pp. 2485-2499.

[6] G. Neves, S.F. Cooke, T.V.P. Bliss, *Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality,* in «Nature Reviews Neuroscience», 9, 2008, 65-75; P. Caroni, F. Donato, D. Muller, *Structural plasticity upon learning: regulation and functions* in «Nature Reviews Neuroscience», 13, 2012, pp. 478-490.

[7] P. Thomas, M. Mortensen, A.M. Hosie, T.G. Smart, *Dynamic mobility of functional GABAA receptors at inhibitory synapses* in «Nature Neuroscience», 8, 2005, pp. 889-897.

Scuola e Ricerca 2019.indb 99 12/04/19 12:23

depressione delle sinapsi inibitorie stanno appena iniziando a essere rivelati.

Un aspetto particolarmente interessante che caratterizza il recettore GABAA rispetto ad altri tipi di recettori è il suo stato di desensitizzazione. Infatti, contrariamente alla maggior parte dei recettori sinaptici caratterizzati da uno stato di desensitizzazione che perdura solo pochi millisecondi, lo stato di desensitizzazione del recettore GABAA può persistere anche per alcuni secondi[8]. Il significato di questa lunga durata per uno stato di "*gating*" a lungo considerato solo "inerte" e non funzionale ha aperto le porte a numerose ipotesi e speculazioni.

4. Il ruolo del traffico dei recettori sinaptici nella trasmissione sinaptica

Nella visione classica della sinapsi, i recettori erano considerati fissi e stabilmente ancorati sul lato post-sinaptico grazie all'interazione con le proteine *scaffold*. Questa stabilità si credeva fosse alla base della robustezza della trasmissione sinaptica e della stabilità dei processi di memoria.

Modifiche nell'efficacia della trasmissione sinaptica, venivano unicamente imputate ai diversi processi di rilascio del neurotrasmettitore[9], sia alle variazioni delle proprietà biofisiche dei recettori post-sinaptici[10].

Alla fine degli anni novanta, un notevole sforzo fatto per comprendere i meccanismi legati alla plasticità sinaptica portarono ad ipotizzare che i recettori non fossero così stabilmente ancorati alla membrana post-sinaptica ma che invece fossero costantemente soggetti ad un *turnover* mediato da processi di endocitosi ed esocitosi della membrana[11]. I dati raccolti sul traffico

[8] B. Hutcheon, P. Morley, M.O. Poulter, *Developmental change in GABAA receptor desensitization kinetics and its role in synapse function in rat cortical neurons*, in «The Journal of Physiology», 522, Pt 1, 2000, pp.3-17. J.W. Mozrzymas, E. Cherubini, *Changes in intracellular calcium concentration affect desensitization of GABAA receptors in acutely dissociated P2-P6 rat hippocampal neurons*, in «Journal of Neurophysiology», 79, 1998, pp. 1321-1328. L. S. Overstreet, M.V. Jones, G.L. Westbrook, *Slow desensitization regulates the availability of synaptic GABA(A) receptors*, in «The Journal of Neuroscience», 20, 2000, pp. 7914-7921.

[9] R. Enoki,Y.I. Hu, D. Hamilton, A. Fine, *Expression of Long-Term Plasticity at Individual Synapses in Hippocampus Is Graded, Bidirectional, and Mainly Presynaptic: Optical Quantal Analysis*, in «Neuron», 62, 2209, pp. 242-253.

[10] T.G. Banke, D. Bowie, H. Lee, R.L. Huganir, A. Schousboe, S.F. Traynelis, (*2000*). *Control of GluR1 AMPA receptor function by cAMP-dependent protein kinase*, in «The Journal of Neuroscience», 20, pp. 89-102.

[11] G.L. Collingridge, J.T.R. Isaac, Y.T. Wang, *Receptor trafficking and synaptic plasticity*, in «Nature Reviews Neuroscience», 5, 2004, pp. 952-962.

Scuola e Ricerca 2019.indb 100 12/04/19 12:23

dei recettori sinaptici contribuirono a creare una nuova idea di sinapsi intesa come una struttura altamente dinamica e mutevole, nella quale il numero di recettori può cambiare in risposta ai diversi stimoli, sfidando così il concetto statico di organizzazione della sinapsi fino a quel momento sostenuto[12].

Il traffico dei recettori sinaptici a livello della membrane post-sinaptica, coinvolge lo spostamento dei recettori dai siti di sintesi intracellulare, alla membrana plasmatica, dove vengono inseriti tramite processi di esocitosi e al tempo stesso comporta l'internalizzazione di altri recettori dalla membrana presso i siti di degradazione tramite un processo di endocitosi (figura 1). In questo modo si crea un continuo ricambio di recettori che, a seconda degli stimoli ricevuti dalla sinapsi, possono essere maggiormente internalizzati (se ne riduce il numero a disposizione nel terminale post-sinaptico) o esocitati (aumenta il numero di recettori disponibili per il legame con il neurotrasmettitore). Esocitosi ed endocitosi sono quindi due meccanismi chiave nel controllare il "*trafficking*" dei recettori sinaptici.

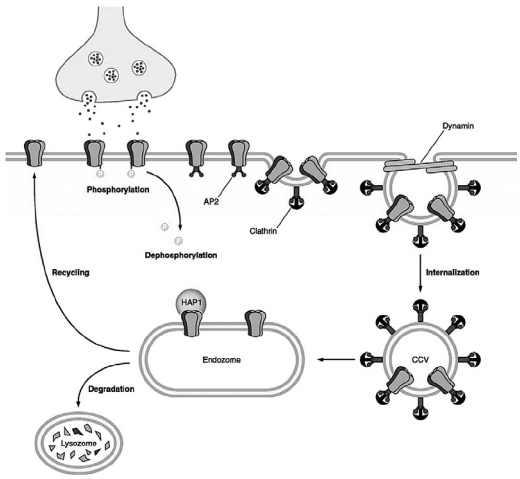


Fig. 1 - Meccanismo di endocitosi del recettore sinaptico GABAA (GABAAR). Regioni specializzate della membrana plasmatica ricche in recettori GABAAR, vanno incontro ad un processo di invaginazione formando delle vescicole rivestite da una proteina specifica (clatrina) che internalizzano il recettore. Una volta staccatesi completamente dalla membrana, le vescicole perdono il loro rivestimento e si fondono con gli endosomi. I recettori GABAA vengono quindi riciclati a livello della membrana plasmatica oppure vengono trasportati a livello lisosomiale per la successiva degradazione.

[12] L. Groc, D. Choquet, *AMPA* e *NMDA glutamate receptor trafficking: multiple roads for reaching and leaving the synapse*, in «Cell and Tissue Research», 326, 2006, pp. 423-438.

Scuola e Ricerca 2019.indb 101 12/04/19 12:23

5. La dinamica dei recettori dentro e fuori il cleft sinaptico

La dimostrazione che entrambi i processi di endocitosi ed esocitosi avvenissero in zone specializzate della membrana al di fuori della sinapsi stessa[13] dimostrava implicitamente che per essere inseriti o rimossi dalla sinapsi i recettori dovessero diffondere lateralmente lungo il piano della membrana.

Oggi è finalmente chiaro che la diffusione laterale dei recettori non solo rappresenta uno *step* fondamentale nel processo di "riciclo" dei neurotrasmettitori ma è cruciale nel processo di rapida redistribuzione dei recettori tra i sub-compartimenti della membrana neuronale che mediano i meccanismi di trasmissione sinaptica[14]. Grazie all'incredibile avanzamento tecnologico nel campo della microscopia, è stato possibile visualizzare direttamente le traiettorie individuali dei singoli recettori sinaptici lungo la membrana dei neuroni, dimostrando inequivocabilmente come la loro diffusione laterale rappresenti uno dei principali determinanti della modulazione simpatica alla base dei processi di memoria e di elaborazione dell'informazione[15]. La tecnica maggiormente utilizzata per studiare e visualizzare le traiettorie dei singoli recettori sinaptici lungo la membrana è quella del *Single Particle Tracking*.

Questa tecnica, sviluppata intorno agli anni '80 e progressivamente migliorata grazie all'ausilio di fluorofori sempre più piccoli e a tecniche di microscopia sempre più avanzate, consente il monitoraggio in "*real time*" della traiettoria di una molecola, come ad esempio di un singolo recettore sinaptico, grazie al legame del recettore stesso con una sonda fluorescente con una precisione spaziale di circa 40 nm[16]. L'utilizzo di sonde progressivamente sempre più piccole ha consentito di migliorare nel tempo la precisione e la riproducibilità degli esperimenti di *Single Particle Tracking*.

Un tipo di sonda attualmente molto diffuso per la tecnica di *Single Particle Tracking* sono i *Quantum Dots*, nanocristalli fluorescenti sintetizzati e

[13] Y. Bogdanov, G. Michels, C. Armstrong-Gold, P.G. Haydon, J. Lindstrom, M. Pangalos, S.J. Moss, *Synaptic GABAA receptors are directly recruited from their extrasynaptic counterparts*, in «The EMBO Journal», 25, 2006, pp. 4381-4389.

[14] T. Takahashi, K. Svoboda, R. Malinow, *Experience Strengthening Transmission by Driving AMPA Receptors into Synapses*, in «Science», 1585, 2010, pp. 1585-1589.

[15] A. Triller, D. Choquet, *New concepts in synaptic biology derived from single-molecule imaging*, in «Neuron», 59, 2008, pp. 359-374.

[16] J. Meier, C. Vannier, A. Sergé, A. Triller, D. Choquet, *Fast and reversible trapping of surface glycine receptors by gephyrin*, in «Nature Neuroscience», 4, 2001, pp. 253-260.

Scuola e Ricerca 2019.indb 102 12/04/19 12:23

descritti per la prima volta da Ekimov e Onuschenko nel 1982[17] e che rappresentano il miglior compromesso tra dimensione e fotostabilità.

L'uso del *Single Particle Tracking* basato sull'utilizzo dei *Quantum-Dots* rappresenta oggi la tecnica di elezione per studiare i recettori sinaptici.

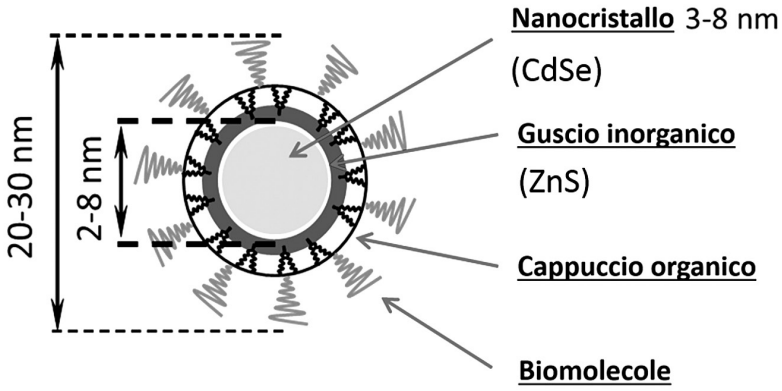


Fig. 2 - Rappresentazione schematica di un Quantum Dot (QD). I QDs sono nanocristalli con proprietà di semiconduttore con un cuore interno generalmente di cadmio-selenio (CdSe), un guscio inorganico di Solfuro di Zinco (ZnS) per migliorarne le proprietà ottiche e un cappuccio organico per conferire biocompatibilità. Infine è presente un polimero esterno che può essere funzionalizzato con diverse biomolecole. La dimensione finale di un QD è di circa 20-30 nanometri (nm).

Il processo di diffusione laterale del recettore sinaptico consiste in un moto Browniano[18] guidato dalla temperatura, suscettibile all'interazione reversibile tra il recettore stesso e le proteine "*scaffold*" che ancorano i recettori alla membrana plasmatica; questo implica che il processo di mobilità laterale sia altamente influenzato dalla composizione della membrana neuronale[19]. Considerando la sinapsi come una struttura dinamica emerge un nuovo concetto che contrasta la visione tradizionale: i recettori non sono

[17] S.I. Pokutnyi, *Interband absorption of light in semiconductor nanostructures*, in «Semiconductors», 37, 2003, pp. 718-722.

[18] Il moto browniano è definito come un continuo, rapido e irregolare movimento, in tutte le direzioni, di piccolissime particelle in sospensione in un fluido. Fu scoperto per la prima volta dal botanico scozzese Robert Brown nel 1828.

[19] D.M. Owen, D. Williamson, C. Rentero, K. Gaus, *Quantitative microscopy: Protein dynamics and membrane organisation*, in «Traffic», 10, 2009, pp. 962–971; M.L. Renner, L. Cognet, B. Lounis, A. Triller, D. Choquet, *The excitatory postsynaptic density is a size exclusion diffusion environment*, in «Neuropharmacology», 56, 2209, pp. 30-36.

Scuola e Ricerca 2019.indb 103 12/04/19 12:23

statici finché una forza esterna non modifica il loro *status* ma si diffondono costantemente in maniera fluida e dinamica finché una forza esterna limita la loro mobilità. Una prospettiva completamente diversa che modifica il concetto di dinamica del recettore. Pertanto la regolazione della diffusione laterale del recettore mediante la cattura del recettore alle sinapsi inibitorie, rappresenta un nuovo e più fine livello di complessità nella modulazione della trasmissione sinaptica[20].

I recettori della membrana plasmatica si trovano in un equilibrio dinamico tra i compartimenti sinaptici ed extra-sinaptici. Ora è chiaro che le interazioni dinamiche tra i recettori e le proteine *scaffold* sono fortemente influenzate e dipendono esse stesse dai diversi stimoli sinaptici[21].

Una caratteristica importante da considerare è che la diffusione laterale del recettore opera nell'intervallo di decine di millisecondi, modulando così il numero di recettori della sinapsi in modo significativamente più rapido rispetto al meccanismo di riciclaggio legato all'endocitosi e all'esocitosi dalla membrana neuronale[22]. Il processo quindi di diffusione laterale del recettore rappresenta un meccanismo rapido di controllo della forza sinaptica.

In un elegante articolo pubblicato su *Science* nel 2008[23] è stato dimostrato che la diffusione laterale dei recettori di tipo AMPA (recettori post-sinaptici ionotropici che mediano una risposta eccitatoria) consente il rapido scambio (entro 50 millisecondi) a livello post-sinaptico tra i recettori nello stato desensitizzato e un *pool* di nuovi recettori (definiti *naïve)* pronti per essere attivati, favorendo così il recupero dalla depressione sinaptica indotta dal meccanismo di desensitizzazione (refrattarietà del recettore), specialmente durante sostenuta attività sinaptica. Questo studio evidenzia che i recettori extra-sinaptici compongono un *pool* di recettori *naïve* pronti per essere scambiati e inseriti alla sinapsi per la rapida modulazione della forza sinaptica. In questa prospettiva, l'equilibrio tra i recettori desensitizzati/*naïve* alla sinapsi e la cinetica dello stato di desensitizzazione del recettore, diventano due parametri cruciali per modulare la trasmissione sinaptica.

[20] M. Calamai, C.G. Specht, J. Heller, D. Alcor, P. Machado, C. Vannier, A. Triller, *Gephyrin oligomerization controls GlyR mobility and synaptic clustering*, in «The Journal of Neuroscience», 29, 2009, pp. 7639-7648.

[21] A. Triller e D. Choquet, *Surface trafficking of receptors between synaptic and extrasynaptic membranes: and yet they do move!*, in«Trends in Neurosciences», 28, 2005, pp.133-139.

[22] D. Choquet, A. Triller, *The dynamic synapse*, in «Neuron», 80, 2013, pp. 691-703.

[23] M. Heine, L. Groc, R. Frischknecht, J.C. Béïque, B. Lounis, G. Rumbaugh, R.L. Huganir, L. Cognet, D. Choquet, *Surface mobility of postsynaptic AMPARs tunes synaptic transmission*, in «Science», 320, 2008, pp. 201-205.

Scuola e Ricerca 2019.indb 104 12/04/19 12:23

Alle sinapsi inibitorie il ruolo della diffusione laterale del recettore GABA di tipo A GABAAR) nella plasticità a breve termine non è stato ancora studiato. Tuttavia la presenza di uno stato di desensitizzazione di lunga durata per GABAAR[24], suggerisce che questo recettore possa operare una modulazione fine della trasmissione sinaptica inibitoria attraverso un processo di scambio tra i recettori sinaptici ed extra-sinaptici o tra sinapsi diverse che operano, in questo modo, quello che viene definito un *cross-talk* sinaptico.

6. Cross-talk *inter-sinaptico*

Un altro importante tema a lungo dibattuto nel campo delle neuroscienze, riguarda il concetto di sinapsi indipendente. Nell'idea più convenzionale di trasmissione sinaptica, la trasmissione dell'informazione mediata dal rilascio del neurotrasmettitore è limitata agli elementi pre e post sinaptici della stessa sinapsi, avallando così l'idea di sinapsi indipendente, un *modus operandi* del nostro sistema nervoso che dovrebbe massimizzare l'immagazzinamento delle informazioni[25].

Dall'altro lato, un legame funzionale tra due sinapsi (*synaptic cross-talk*), permetterebbe maggiori gradi di libertà nella modulazione e nella regolazione più fine della risposta sinaptica, massimizzando il processo di elaborazione dati del *network* neuronale.

A supporto di questa ipotesi si collega il fenomeno noto come "*spillover* del neurotrasmettitore", secondo il quale il neurotrasmettitore una volta rilasciato, è in grado di diffondere al di fuori del *cleft* sinaptico andando così ad attivare anche recettori appartenenti a sinapsi adiacenti[26]. I meccanismi che regolano la comunicazione tra sinapsi adiacenti mediante la diffusione dei recettori, è un processo ancora non chiaro.

[24] E.M. Petrini, T. Nieus, T. Ravasenga, F. Succol, S. Guazzi, F. Benfenati, A.Barberis, *Influence of GABAAR monoliganded states on GABAergic responses*, in «The Journal of Neuroscience», 31, 2011, pp. 1752-1761.

[25] B. Barbour, *An evaluation of synapse independence*, in «The Journal of Neuroscience», 21, 2001, pp. 7969-7984.

[26] J.R. Chalifoux, A.G. Carter, *Glutamate spillover promotes the generation of NMDA spikes*, in «The Journal of Neuroscience», 31, 2011, pp. 16435-16446.

Scuola e Ricerca 2019.indb 105 12/04/19 12:23

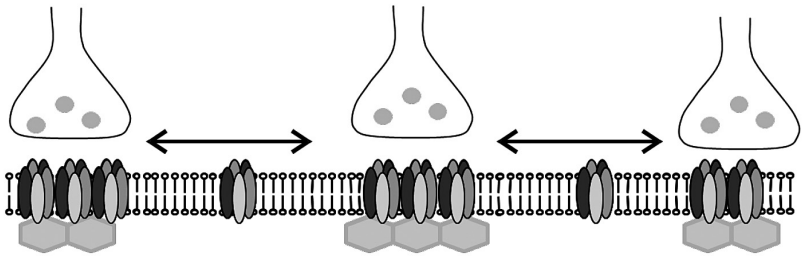


Fig. 3 - Rappresentazione schematica della diffusione laterale di un recettore sinaptico tra sinapsi adiacenti. I recettori sinaptici possono diffondere lateralmente lungo la membrana plasmatica e il rapido scambio tra due sinapsi inibitorie adiacenti rappresenta un nuovo meccanismo di comunicazione neuronale denominato "*inter-synaptic cross-talk*". Nella schematizzazione si evidenziano le proteine *scaffold* (rappresentate come esagoni verdi) che ancorano i recettori (rappresentati in blu/azzurro) alla membrana plasmatica. Le frecce indicano la diffusione laterale del recettore tra due sinapsi adiacenti.

Un interessante meccanismo di *cross-talk* sinaptico mediato dalla diffusione laterale del recettore viene dimostrato in uno studio *in vitro* nel 2015[27] per la prima volta.

Attraverso l'utilizzo di tecniche di microscopia ed elettrofisiologia si dimostra come i recettori GABAA siano in grado non solo di diffondere lungo la membrana di una singola sinapsi ma di diffondere lateralmente tra due sinapsi inibitorie adiacenti e che a seguito di uno stimolo eccitatorio, la diffusione laterale dei recettori possa essere controllata e finemente modulata. La scoperta più intrigante risiede nell'aver dimostrato che un rettore GABAA sia in grado di diffondere tra due sinapsi adiacenti in una finestra temporale compatibile con lo stato di attività del recettore stesso e precisamente con lo stato desensitizzato del recettore, la cui funzione, soprattutto per gli stati a più lunga persistenza, rimane ad oggi ancora oscura[28]. L'idea dietro a questo risultato è che un recettore, mediante il meccanismo di diffusione laterale in uno specifico stato di attivazione, possa trasferire ad una seconda sinapsi la "storia" della sua precedente attività sinaptica, aggiungendo così un nuovo livello di complessità all'idea di trasmissione sinaptica classica.

Considerando la possibilità che un recettore abbia di diffondere attraverso due o più sinapsi adiacenti in uno specifico stato di attivazione, è plausibile pensare che, una volta raggiunta l'altra sinapsi possa "sostituirsi" ai recettori

[27] E. de Luca, T. Ravasenga, E.M. Petrini, A. Polenghi, T. Nieus, S. Guazzi, A. Barberis, in «Neuron», 95 (1), 2017, pp. 63-69.

[28] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 106 12/04/19 12:23

già esistenti, portando una informazione diversa rispetto a quella pre-esistente in un meccanismo simile a quello che era stato già proposto per recettori AMPA.

La dimostrazione che uno stimolo eccitatorio possa modulare la diffusione laterale del recettore GABAA mediante "intrappolamento" dello stesso a livello delle sinapsi eccitatorie tramite il legame con le proteine *scaffold*, suggerisce l'ipotesi che non solo l'attività sinaptica ma anche la distribuzione delle sinapsi inibitorie rispetto alle sinapsi eccitatorie possa in quale modo giocare un ruolo nella modulazione della trasmissione sinaptica mediata dalla diffusone laterale del recettore, favorendo o impedendo il processo di *cross-talk* sinaptico.

È stato dimostrato[29] che la presenza di una sinapsi eccitatoria tra due sinapsi inibitorie, ostacola la comunicazione tra le sinapsi inibitorie intrappolando il recettore che funge da messaggero a livello della sinapsi eccitatoria interposta. Dall'altro lato è possibile speculare che se due sinapsi inibitorie si trovano a stretto contatto, il loro *cross-talk* mediato dalla diffusione del recettore possa essere favorito.

Tutte queste considerazioni, propongono la diffusione laterale del recettore sinaptico come un nuovo meccanismo in grado di controllare la trasmissione sinaptica e quindi su larga scala i processi di memoria e apprendimento.

[29] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 107 12/04/19 12:23

Un breve viaggio nella struttura delle informazioni su internet: il *Semantic Web*

Simone Manco[*]

Nel maggio del 2001 sulla rivista *Scientific American* si leggeva: «Il *Web* Semantico è un'estensione del *Web* corrente in cui le informazioni hanno un ben preciso significato e in cui computer e utenti lavorano in cooperazione»[1]. Ci sono voluti ben cinquant'anni dalla nascita del termine AI (*Artificial Intelligence*) affinché nella comunità scientifica si iniziasse a parlare di *Semantic Web*. Da quel momento il mondo digitale si è evoluto in maniera impressionante, al di là di ogni previsione. Nel corso degli anni ha prodotto un'infrastruttura di informazioni che nessuno si sarebbe mai immaginato nel lontano 1994. Attualmente il *World Wide Web* conta circa dieci bilioni di pagine interconnesse tra loro, e grazie a questa interconnessione i motori di ricerca possono fornire, quasi istantaneamente, informazioni estremamente accurate. Da quando nel 2001 il termine venne proposto per la prima volta da Tim Berners-Lee[2], esso è stato associato all'idea di un *Web* nel quale agiscono applicazioni intelligenti. Queste applicazioni sono in grado di comprendere il significato dei testi presenti sulla rete o inseriti in fase di ricerca dall'utente e guidarlo, quasi inconsapevolmente, verso l'informazione ricercata. In alcuni casi riescono a sostituirsi a lui nello svolgimento di alcune operazioni. Una tale applicazione, detta Agente S*oftware*, dovrebbe essere in grado di:

[*] Maturità Scientifica Liceo "G. Banzi Bazoli" Lecce, 2003. Laurea di Primo Livello e Laurea Specialistica in Ingegneria Informatica conseguite presso Alma Mater Studiorum Università di Bologna. Esperienze professionali: *Junior Software Developer* presso Accenture Technology Solutions S.p.A. (sviluppo e manutenzione di prodotti software di Back-Office bancario e finanziario per le filiali e i centri operativi del gruppo UniCredit). Posizione attuale: *Senior Analyst and Software Developer* presso Lepida S.p.A. (analisi, sviluppo e manutenzione di prodotti software Front-Office e Back-Office, in ambito sanitario, per la regione Emilia-Romagna).

[1] T. Berners-Lee, J. Hendler, O. Lassila, *The Semantic Web*, in «Scientific American», vol. 284, 5, 2001, pp. 1-3.

[2] Sir Timothy John Berners-Lee (Londra, 8 giugno 1955) è un informatico britannico, co-inventore insieme a Robert Cailliau del *World Wide Web*. Ha coniato il termine, scritto il primo server e il primo client per il WWW, nonché la prima versione del linguaggio HTML.

Scuola e Ricerca 2019.indb 109 12/04/19 12:23

- Comprendere il significato dei testi presenti sulla rete.
- Creare percorsi logici sulla base delle informazioni inserite dall'utente.
- Spostarsi dal un sito all'altro collegando logicamente elementi diversi dell'informazione richiesta.

Utilizzando questa tecnologia è possibile automatizzare la ricerca dell'informazione, poiché all'atto della creazione della pagina *Web* le nozioni sono inserite secondo precise regole semantiche. La capacità del codice, con cui sono sviluppate le applicazioni, di compiere connessioni semantiche dipende dallo schema utilizzato per memorizzare le informazioni. Uno schema, come ad esempio l'XML (*eXtensible Markup Language*), un insieme di regole utili al fine di organizzare i dati, può descrivere le relazioni, o i vincoli, che vi sono tra i dati. Il concetto del *Semantic Web* nasce estendendo l'idea di utilizzare schemi per descrivere domini di informazione. In questo contesto rivestono particolare importanza i meta-dati[3], i quali devono mappare le informazioni rispetto a delle classi e a dei concetti propri del dominio dell'informazione. In questo modo si hanno strutture di dati che si auto-descrivono, e che sono in grado di esprimere i collegamenti stessi tra i dati e di renderli automatici per gli Agenti *Software*.

Il *Semantic Web* è un ambiente dichiarativo in cui si specifica il significato dei dati, ma non il modo in cui utilizzarli, e in cui la semantica presente nei dati dà alla macchina (Agente *Software*) le informazioni utili a interpretare i dati nel modo corretto. Esso si suddivide, per convenzione, in tre macro livelli:

1. I dati.
2. I meta-dati, che collegano i dati allo schema.
3. Lo schema, che esprime le relazioni tra i concetti, definendo le classi di dati.

Il *Semantic Web* ha quindi un'architettura a livelli[4]. Esso annovera diverse tecnologie che permettono ai dispositivi informatici di comunicare, senza entrare nel merito della specifica metodologia con cui sono memorizzati i dati (database relazionali, database a oggetti, ecc.), e dare un significato alle informazioni presenti in rete. Tali tecnologie sono essenzialmente RDF (*Resource Description Framework*) e OWL (*Web Ontology Language*),

[3] I meta-dati sono le informazioni, comprensibili da una macchina e relativi ad una risorsa Web o qualsiasi altra cosa. Essi possono essere estratti per farvi dei ragionamenti o possono essere trasferiti con il documento stesso.

[4] http://it.wikipedia.org/wiki/Web_semantico.

Scuola e Ricerca 2019.indb 110 12/04/19 12:23

sono *standard* W3C, e rappresentano due pietre miliari dello sviluppo e della struttura del *Semantic Web*[5].

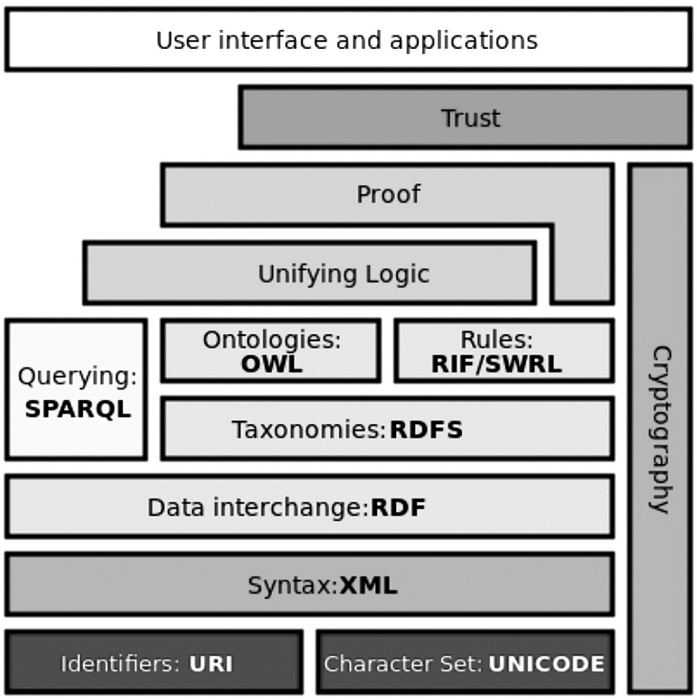


Fig. 1 - Struttura del *Semantic Web*.

Vediamo più nel dettaglio lo schema proposto:

1. Al livello più basso, il più vicino ai dati, il *Semantic Web* si basa sullo standard URI (*Uniform Resource Identifier*) per la definizione univoca di indirizzi su internet. Associare un URI ad una risorsa, un dato o un'informazione, vuol dire che chiunque, in qualunque parte della rete, può fare riferimento ad essa, oppure ottenerne una rappresentazione, semplicemente digitando l'URI.
2. Un livello sopra ai dati si colloca l'XML: si tratta di un meta-linguaggio con una serie di regole tramite le quali si possono definire grammatiche per altri linguaggi, definendo percorsi per le risorse (tramite

[5] S. Staab, a cura di, *The Semantic Web Revisited*. *IEEE Intelligent Systems,* Koblenz, University of Koblenz-Landau, 2006, pp. 96-98.

Scuola e Ricerca 2019.indb 111 12/04/19 12:23

gli URI e i *namespace)* e conferire una personale struttura ai dati e ai documenti (*XML-schema)*. Questa libertà lo rende poco adatto, però, a definire in autonomia la struttura e l'interscambio di informazioni tra diverse realtà, quindi non è sufficiente allo scopo.

3. All'XML bisogna aggiungere un linguaggio più descrittivo: l'RDF (*Resource Description Framework*), un linguaggio che sfrutta la sintassi XML per descrivere i dati e i tipi di dato.
4. Al livello subito sopra si trovano le ontologie (OWL, *Web Ontology Language*) che descrivono le relazioni semantiche tra i vari tipi di dato.

RDF è una *Recommendation* W3C[6] dal 1998. Si tratta di un linguaggio strutturato, dichiarativo e basato su sintassi XML, che le applicazioni possono utilizzare per comprendere la semantica dei dati e descrivere la struttura della realtà, cioè di qualunque oggetto individuato da un URI, che RDF indica col termine di "Risorsa". RDF può essere utilizzato per semplificare lo scambio di dati e informazioni tra applicazioni eterogenee e che appartengono a domini applicativi differenti, favorendo così il concetto di interoperabilità: per interoperabilità si intende non solo l'abilità di *Software,* progettati indipendentemente e implementati su piattaforme diverse, di scambiarsi dati, ma soprattutto di cooperare tra di loro sulla base della comprensione della semantica dei dati oggetto dello scambio. Nella fattispecie RDF consente lo scambio e il riutilizzo di meta-dati strutturati, fornendo una base comune alle varie applicazioni per esprimere la semantica delle informazioni trattate. RDF consiste di due componenti principali[7]:

1. *RDF Model and Syntax*: definisce il modello dei dati RDF e la sua codifica in formato XML, senza specificare gerarchie o relazioni tra i dati.
2. *RDF-schema*: permette di definire specifici dizionari per i meta-dati e consente la definizione di legami tra oggetti.

Quindi da una parte avremo i dati, dall'altra uno schema che definisce come i dati si strutturano e come sono in relazione fra loro. RDF definisce un modello – RDF *Model and Syntax* – per descrivere le risorse, le quali possono avere delle proprietà. Il modello dei dati che permette di descrivere l'RDF è basato su tre concetti:

[6] Il *World Wide Web Consortium (W3C)* è un'organizzazione non governativa che si occupa di definire *standard* tecnici (linguaggi di programmazione, protocolli di comunicazione, ecc.) per il *Web*. Tali *standard* sono detti *Recommendation*.

[7] http://www.openrdf.org.

Scuola e Ricerca 2019.indb 112 12/04/19 12:23

- Risorse: una risorsa può essere un qualsiasi elemento (una persona, un oggetto, una proprietà dell'oggetto o il valore stesso della proprietà dell'oggetto) che possa essere identificato da un URI. Ad esempio, *http://www.w3.org/2000/10/swap/pim/contact*.
- Proprietà: una proprietà è una specifica caratteristica o attributo di una risorsa; una proprietà può avere un valore che aggiunge informazioni alla risorsa o anche descrivere relazioni con altre risorse. Ad esempio, *http://www.w3.org/2000/10/swap/pim/contact#mailbox*.
- Asserzioni: un'asserzione è costituita, a sua volta, da una risorsa, una proprietà e uno specifico valore per tale proprietà, e descrive le caratteristiche di una risorsa e le relazioni con le altre risorse. Le asserzioni sono quindi delle triple nella forma <Soggetto/Predicato/Oggetto>.

Una risorsa con queste tre proprietà rappresenta l'asserzione originale, e può essere utilizzata come Oggetto di altre asserzioni e avere ulteriori asserzioni che la riguardano. Se da un lato l'*RDF Data Model* consente di definire un modello semplice per descrivere le risorse e le loro proprietà, dall'altro non fornisce alcun meccanismo per dichiarare queste proprietà, né per definire le relazioni tra queste proprietà ed altre risorse. È qui che interviene *RDF-schema*, che permette di definire dei dizionari e un insieme di valutazioni semantiche. Inoltre, implementando il concetto transitivo di classe e sottoclasse, consente di definire gerarchie di classi, con il conseguente vantaggio per gli agenti *Software* di utilizzare queste relazioni per svolgere i loro compiti. Come detto, le asserzioni sono formate da triple di Soggetto, Predicato e Oggetto:

- Il Soggetto è generalmente la classe di uno schema; viene utilizzato l'URI della classe per identificarlo.
- Il Predicato è sempre una proprietà della classe, che può all'occorrenza fare riferimento ad un'altra classe.
- L'Oggetto in genere è un dato: un valore, un'altra classe dello schema o di uno schema differente.

Per memorizzare correttamente i dati espressi sotto forma di triple sono stati concepiti dei *database ad-hoc,* chiamati *Triple Store*. Tali *database* sono stati costruiti estendendo le funzionalità dei *database* reticolari – in cui per accedere ai vari elementi dell'informazione si ha bisogna di un *record* e di un puntatore ad altri *record* – e concepiti appositamente per il salvataggio e il recupero di dati sotto forma di tripla. In queste strutture Soggetto e Oggetto sono identificati da un URI, che possono, a loro volta, identificare oggetti di altre classi, permettendo così di estendere l'espressività di RDF creando delle connessioni tra le varie entità, proprio come avviene nelle pagine *Web* con

Scuola e Ricerca 2019.indb 113 12/04/19 12:23

gli *hyperlink*. Da qui si capisce come RDF generi dei grafi di informazioni interconnesse tra loro. Questi grafi sono costituiti da nodi e archi, in cui un URI utilizzato come nodo identifica una risorsa, un URI utilizzato come arco (predicato) modella una relazione tra due oggetti. Di seguito un esempio di grafo RDF[8]:

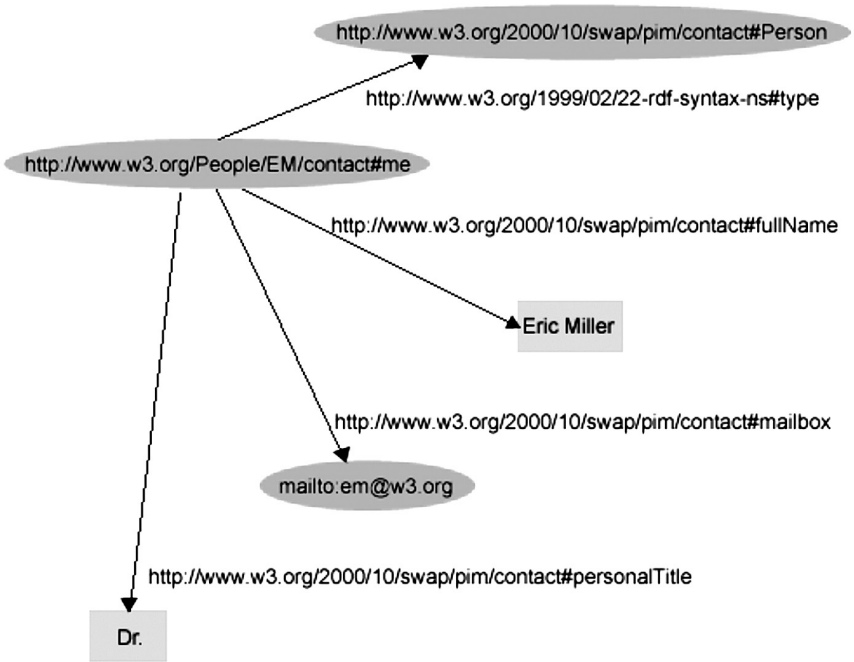


Fig. 2 - Un esempio di grafo RDF che rappresenta la persona Eric Miller.

Il grafo precedente descrive il concetto di contatto (http://www.w3.org/People/EM/contact) di una risorsa di tipo "Persona" (*http://www.w3.org/2000/10/swap/pim/contact#Person*) che possiede tre proprietà: il suo nome completo (*http://www.w3.org/2000/10/swap/pim/contact#fullName*), *Eric Miller*, l'indirizzo e-mail (*http://www.w3.org/2000/10/swap/pim/contact#mailbox*), *em@w3.org*, e il titolo personale (*http://www.w3.org/2000/10/swap/pim/contact#personalTitle*). Il grafo non è altro che una rappresentazione grafica della seguente definizione in XML/RDF, utilizzando la sintassi RDF in combinazione alle regole dell'XML:

[8] https://www.w3.org/2007/02/turtle/primer.

Scuola e Ricerca 2019.indb 114 12/04/19 12:23

```
<?xml version="1.0"?>
<rdf:RDF xmlns:rdf="http://www.w3.org/1999/02/22-rdf-syntax-ns#"
xmlns:contact="http://www.w3.org/2000/10/swap/pim/contact#">

    <contact:Person rdf:about="http://www.w3.org/People/EM/contact#me">
      <contact:fullName>Eric Miller</contact:fullName>
      <contact:mailbox rdf:resource="mailto:em@w3.org"/>
      <contact:personalTitle>Dr.</contact:personalTitle>
    </contact:Person>

</rdf:RDF>
```

Fig. 3 - Il grafo precedente rappresentato in XML/RDF.

Il linguaggio RDF ha però alcune limitazioni: prima tra tutte, il fatto che non sia possibile definire delle relazioni di equivalenza tra classi di risorse; non è neanche possibile limitare la cardinalità delle proprietà da utilizzare. Per colmare questi vuoti dell'RDF sono state definite le Ontologie (OWL). L'OWL è un vocabolario XML che consente di definire, come gli *RDF-schema*, classi, proprietà e relazioni. A differenza degli *RDF-schema*, che estende, OWL aumenta le capacità deduttive che un S*oftware* è in grado di implementare: utilizzando OWL è possibile, ad esempio, riconoscere se due porzioni di uno stesso documento, utilizzando una terminologia diversa, stanno descrivendo la stessa realtà. Le ontologie sono utilizzate, ad esempio, per definire i meta-dati che descrivono i testi presenti nelle pagine *Web*. Esse sono essenzialmente degli schemi e come tali hanno lo scopo di organizzare un dominio. Questo richiede una forma di organizzazione dei dati in grado di suddividere il dominio in tutte le classi di oggetti che hanno un ruolo significativo. OWL si colloca uno livello sopra RDF, nella gerarchia delle tecnologie costituenti il *Semantic Web*, ed è utilizzato per processare i dati in formato RDF. È stato pensato per poter essere interpretato dai *computer* fornendo ad essi capacità di inferenza e analisi logica. Proprio per questo è un linguaggio più forte ed ha un vocabolario più ampio rispetto all'RDF: la sua peculiarità è proprio quella di aggiungere semantica all'RDF. Ad oggi esiste una quantità significativa di lavoro nel settore delle ontologie; solitamente si definiscono due tipi di ontologie:

Scuola e Ricerca 2019.indb 115 12/04/19 12:23

- Le ontologie di scopo (*Task Ontology*) che rappresentano la struttura dei processi.
- Le ontologie di dominio (*Domain Ontology*) che forniscono gli oggetti propri della specifica applicazione.

Queste due tecnologie non sono sufficienti, da sole, ad ottenere le informazioni richieste a seguito di un *input* da un utente o da un *Software*. Tanto RDF quanto OWL sono utilizzati dai linguaggi di interrogazione[9] per ottenere le informazioni che si stanno cercando. Trasversalmente a queste tecnologie si colloca SPARQL (*Simple Protocol And RDF Query Language*), il linguaggio utilizzato per interrogare le basi di dati in formato RDF, in combinazione con le informazioni semantiche messe a disposizione da OWL.

L'introduzione di queste nuove forme di espressività nel *Web* ha fatto sì che si aprissero scenari del tutto nuovi per le applicazioni connesse alla rete. La necessità che è nata nelle diverse applicazioni in rete, di cooperare e di interagire tra loro, è stata la scintilla per la nascita di questa nuova concezione di Internet, votata all'interoperabilità tra sistemi, propria del cosiddetto *Internet of Things* (spesso abbreviato in IoT). Il termine IoT venne utilizzato la prima volta da Kevin Ashton, ricercatore presso il MIT, Massachusetts Institute of Technology, dove è stato inventato lo standard per RFID e altri sensori. Anche se il termine è recente, si parla di questi concetti già da molto tempo, in sostanza dalla nascita di Internet e del *Semantic Web*.

La peculiarità dell'IoT consiste nel vedere gli oggetti del mondo reale (televisori, frigoriferi, allarmi, webcam, serrature, termostati, ecc.) come fossero delle applicazioni *Web*. Volendo citare l'istituzione europea: «L'Internet di oggi offre l'accesso a contenuti e informazioni attraverso la connessione a pagine *Web* e altri diversi terminali (mobile, TV). La prossima evoluzione renderà possibile accedere alle informazioni collegate al nostro ambiente circostante, attraverso una generale connettività degli oggetti di tutti i giorni»[10].

Grazie a questa nuova concezione di Internet, il mondo telematico realizza una mappatura del mondo reale, dando un'identità elettronica alle cose e ai luoghi dell'ambiente fisico. Gli oggetti e i luoghi muniti di etichette RFID o Codici QR trasmettono informazioni in rete o a dispositivi mobili, come telefoni cellulari. Ne consegue che i campi di applicazione sono numerosi: si va dalle applicazioni industriali, alla logistica, all'info-mobilità, fino all'assi-

[9] Un linguaggio di interrogazione è un linguaggio usato per effettuare delle *query* (interrogazioni) su un *database* o su un sistema informativo al fine di estrarre le informazioni in esso contenute, generalmente in formato tabellare.

[10] http://europa.eu/rapid/press-release_IP-12-360_en.htm?locale=en.

Scuola e Ricerca 2019.indb 116 12/04/19 12:23

stenza remota e la tutela dell'ambiente, oltre che in alcuni oggetti che usiamo quotidianamente.

Per capire meglio le implicazioni di un simile scenario è sufficiente pensare a quello che succede ogni giorno sui *Social Network*, divenuti ormai parte integrante della nostra vita di tutti i giorni: quando qualcuno aggiorna il proprio stato su *Facebook*, o posta un *tweet*, informa la rete dei propri amici del fatto che nella sua vita sia accaduto qualcosa. Allo stesso modo nel mondo dell'IoT, le applicazioni e i dispositivi che condividono le informazioni sulla rete comunicano il loro stato alle altre applicazioni/dispositivi, inviando e ricevendo informazioni.

Nell'IoT gli oggetti connessi possono essere intesi come partecipanti attivi nei processi di *business*, di informazione e sociali, in cui essi possono interagire tra di loro e con l'ambiente circostante, scambiando informazioni percepite dall'ambiente stesso. Essi sono in grado di reagire agli stimoli provenienti dal mondo esterno, tramite degli adattatori, generando delle risposte ben precise che mettono in esecuzione determinati servizi o processi, senza l'intervento umano. Questi oggetti vengono chiamati *Smart Things*, in questo modo immaginando un'intera città in cui abbondano oggetti di questo tipo, connessi tra di loro e con il mondo esterno, si parla di *Smart Cities*.

L'obiettivo dell'IoT è quello di diventare parte integrante di Internet, costruendo un'infrastruttura di rete globale e dinamica, con capacità di autoconfigurazione, basate su determinati *standard*, e con efficienti protocolli di interoperabilità tra dispositivi fortemente disaccoppiati, qualificati da attributi fisici e virtuali. In questo modo gli oggetti vengono dotati di capacità di comunicazione elevatissime: persone e dispositivi si possono connettere tra di loro in qualunque momento e in qualunque posto si trovino, idealmente con qualunque indirizzo e qualunque rete o servizio.

Un'architettura di questo tipo porta notevoli benefici per quanto riguarda la gestione dei processi produttivi e il ciclo di vita dei prodotti, potendo così effettuare un monitoraggio costante sulle risorse di interesse. Al contempo però solleva alcune problematiche legate alla sicurezza delle comunicazioni tra i vari dispositivi, in quanto ogni singolo *device* che si aggiunge alla rete diventa un nuovo punto potenziale di attacco. Per questo tali dispositivi devono essere protetti e aggiornati costantemente.

L'IoT implica una stretta interazione tra mondo reale e mondo virtuale, in cui ogni oggetto del mondo reale ha una sua mappatura nel mondo virtuale. Questo porta alla combinazione di tecnologie come i sensori di rete, i dispositivi mappati nel mondo virtuale e le persone, creando così un'interoperabilità eterogenea tra entità completamente diverse tra loro. Infatti, in questo

Scuola e Ricerca 2019.indb 117 12/04/19 12:23

modo ciascuna entità può avvantaggiarsi dei dati messi a disposizione dalle altre.

I campi di applicazione dell'IoT sono innumerevoli e annoverano branche di natura differente[11]:

- Monitoraggio ambientale: le applicazioni possono utilizzare dei sensori per monitorare qualità dell'aria, delle acque, condizioni atmosferiche, ecc.; questi indicatori possono essere utilizzati per accrescere le previsioni di determinati eventi meteorologici.
- Gestione delle infrastrutture: si possono monitorare processi di produzione di ponti, autostrade, ecc., per verificare le potenzialità e i rischi di determinate costruzioni.
- Applicazioni industriali: monitoraggio dei processi produttivi delle aziende.
- Gestione dell'energia: inserire in rete dei sensori che captano il consumo energetico porta sicuramente ad aumentare l'efficienza.
- Sistemi di trasporto, e di *Healthcare*.
- Dispositivi indossabili (*Wearable*): oggetti che tendiamo a metterci addosso in diverse occasioni, ad esempio durante l'attività fisica, come orologi e braccialetti connessi allo *Smartphone* che misurano, e memorizzano, le nostre pulsazioni cardiache, ecc.

Strutture dati e sistemi di comunicazione di questo tipo sono oramai diffusissimi in rete e rappresentano la stragrande maggioranza del *back-end* con cui sono costruite le principali piattaforme *Web* che visitiamo (dai siti più popolari di *e-commerce* fino ai portali informativi più conosciuti), perciò hanno un'implicazione immediata sulla nostra vita di tutti i giorni. Queste strutture dati, in combinazione con altre simili tecnologie, sono alla base della raccolta di informazioni che questi strumenti fanno sulle nostre abitudini. Basandosi sulle nostre esperienze di navigazione, sui nostri acquisti *online* o sui *download* effettuati, queste tecnologie consentono a tali piattaforme di prevedere quale potrà essere il prossimo prodotto di cui avremo bisogno o il prossimo *post* che potremmo trovare interessante da leggere.

[11] https://www.internet4things.it/.

Scuola e Ricerca 2019.indb 118 12/04/19 12:23

L'inapplicabilità del modello medico ai modelli psicologici

Roberto Miglietta[*]

«Il come conosciamo stabilisce cosa conosciamo»
Alessandro Salvini

Premessa

Storicamente e tradizionalmente la psicologia ha remato contro un proprio senso interno di inferiorità rispetto alle cosiddette "scienze forti". La tradizione è stata portata avanti fino ai giorni nostri e ha consentito alla disciplina psicologica di utilizzare termini e modalità mutuati dalle altre scienze in modo da poter fregiarsi di un senso di scientificità universalmente e astoricamente riconosciuto. Tale operazione, seppur svolta in buona fede e con i crismi necessari, ha diverse volte trasformato gli intenti dei ricercatori da "utili" a "iatrogeni" per gli effetti che le ricerche in campo psicologico hanno prodotto sul senso comune e sull'opinione scientifica delle scienze naturali.

Il presente articolo offre al lettore una visione totalmente differente della psicologia rispetto a quella comunemente intesa, sottolineando gli errori epistemologici e metodologici che tutt'oggi vengono fatti in questo settore scientifico nel momento in cui vengono utilizzate terminologie e prassi adottate da altre discipline, ed evidenziando i risvolti pragmatici che un modo di vedere differente (post-moderno) può apportare non solo nella ricerca scientifica, ma anche nella vita quotidiana delle persone.

[*] Maturità Scientifica Liceo "G. Banzi Bazoli" Lecce, 2003. Laurea di primo livello in Psicologia delle relazioni personali e interpersonali e Laurea specialistica in Psicologia Clinica conseguite presso l'Università degli studi di Padova. Diploma di Specializzazione quadriennale in Psicoterapia conseguito presso la Scuola di Specializzazione in Psicoterapia Interazionista di Padova. Iscritto all'albo degli Psicologi e Psicoterapeuti. Esperienze professionali: Educatore presso Akras Cooperativa di Padova, servizio CRESCO per i disturbi specifici dell'apprendimento; Psicologo presso Alia Cooperativa Sociale di Padova, servizio Comunità per minori "Casa Stefania Omboni"; per la medesima Cooperativa, Educatore presso il Servizio Interventi Educativi domiciliari, nonché Responsabile del nucleo Progettazione Futura. Posizione attuale: Psicoterapeuta presso struttura privata. Pubblicazioni: D. Romaioli, R. Miglietta, *Strategie di gestione del dialogo interno in ottica interazionista, casi di uditori di voci* (in stampa).

Scuola e Ricerca 2019.indb 119 12/04/19 12:23

I livelli di realismo

Prima che ci si addentri nel vivo della questione occorre mettere a disposizione una breve riflessione epistemologica per offrire una cornice entro la quale collocare ciò che viene argomentato

L'epistemologia, come noto, è quella branca della filosofia che si occupa delle condizioni entro le quali si può avere conoscenza scientifica e dei metodi per raggiungere tale conoscenza; più in generale si intende lo studio delle modalità di conoscenza messe in campo da chi ha intenzione di conoscere e studiare un fenomeno. Il rapporto tra l'osservatore e il fenomeno varia in base alla cornice teorica del primo, al periodo storico e culturale di riferimento e alla "natura" dell'oggetto di studio.

L'epistemologia moderna, tramite il contributo di Alessandro Salvini, individua tre modalità differenti di rapportarsi all'oggetto di studio e di interpretare la realtà che viene osservata: tali modalità vengono definite "realismi" e ogni disciplina scientifica ne utilizza una o più. I realismi si distinguono in monista, ipotetico e concettuale[1].

Lo scienziato che adotta le lenti del realismo monista considera la realtà come data e indipendente dalle categorie conoscitive che utilizza per studiarla; gli oggetti di studio sono considerati come ontologicamente dati e i metodi utilizzati per fare ricerca definiscono universalmente cosa si intende ricercare e quali strumenti misureranno il fenomeno o l'oggetto in questione. Le leggi utilizzate per descrivere la realtà sono isomorfe alla realtà stessa, per cui si utilizza la metafora "la mappa è il territorio".

Il secondo tipo di realismo viene chiamato ipotetico e anch'esso considera la realtà come data e indipendente dalle categorie conoscitive utilizzate per indagarla. A differenza del realismo monista però considera tale realtà come in ultima istanza inconoscibile, seppur ontologicamente data. Tutto ciò che è possibile studiare sono le teorie che descrivono la realtà; in questo tipo di realismo fa da padrone il relativismo teorico, in cui due teorie differenti possono spiegare lo stesso fenomeno, dunque esistono più mappe per descrivere il territorio, ma il territorio rimane inconoscibile. In definitiva la mappa non è il territorio.

Il terzo tipo di realismo, ossia quello concettuale, considera la realtà come costruita a partire dalle categorie conoscitive e dalle teorie di riferimento dell'osservatore. Il realista concettuale non intende la realtà come un ente, bensì essa è generata dalle modalità conoscitive messe in atto per studiarla.

[1] A. Salvini, *Psicologia Clinica*, Padova, Upsel Domenighini, 2004.

Scuola e Ricerca 2019.indb 120 12/04/19 12:23

Al relativismo viene sostituito il pluralismo teorico che tiene conto del fatto che gli oggetti di studio vengono generati a partire dalla pluralità di vedute teoriche. Per il realismo concettuale non esiste l'oggetto di studio al di fuori delle modalità utilizzate per conoscerlo, per cui non vi è nessun territorio senza mappa. L'attenzione si sposta sulle modalità impiegate per costruire il fenomeno. Tale concezione epistemologica è maturata a seguito della formalizzazione del concetto di "indeterminazione" di Heisenberg[2], secondo il quale in base allo strumento utilizzato per conoscere, certe coppie di grandezze fisiche non sono misurabili contemporaneamente o in successione con precisione arbitrari. Da qui si deduce che la realtà non si costruisce indipendentemente dagli strumenti e dalle categorie conoscitive implicate per generarla; tale concezione restituisce all'osservatore un ruolo attivo nell'atto stesso del conoscere.

Ogni disciplina scientifica in base al proprio oggetto di pertinenza aderisce per volta a uno o più livelli di realismo, in base all'adeguatezza della teoria utilizzata per descrivere ciò che si intende conoscere. Se per la fisica è possibile aderire ad un piano di realismo monista per alcuni fenomeni (fisica classica) e ad un piano di realismo concettuale per altri (fisica quantistica), nella psicologia l'aderenza non può che rispondere ai criteri del realismo concettuale; eppure storicamente la disciplina psicologica ha fondato le proprie teorie sul piano di realismo ipotetico, dalle teorie della psicoanalisi freudiana alle teorie psicodinamiche, dal comportamentismo al cognitivismo. La tendenza post-moderna mette nelle condizioni di agire uno scarto epistemologico e di restituire alla psicologia il proprio campo teorico ed epistemologico di pertinenza, quello in cui a ciò che è considerato un ente misurabile come nelle scienze naturali (la personalità, l'inconscio, le malattie mentali) viene restituita una valenza prettamente discorsiva, retorica ed argomentativa, che ha dei risvolti pragmatici nella vita di tutti i giorni.

L'oggetto di studio della psicologia

La psicologia si è collocata storicamente ed erroneamente entro il livello di realismo ipotetico e studia i fenomeni considerandoli come degli oggetti "reali" in senso positivista, su cui poter speculare teoricamente; tale operazione è erronea poiché paragona i fenomeni psicologici ai fenomeni naturali.

L'inconscio o la personalità vengono intesi come enti e studiati alla stre-

[2] W. Heisenberg, *Natura e fisica moderna*, Milano, Garzanti, 1985.

Scuola e Ricerca 2019.indb 121 12/04/19 12:23

gua dell'atomo per la chimica o della cellula per la biologia. In base alla teoria di riferimento utilizzata per studiare ad esempio la personalità, varieranno le conclusioni a cui si giungerà, ma non verrà mai messo in dubbio il costrutto di personalità.

Un secondo errore epistemologico consiste nel considerare concetto ciò che in realtà per definizione è un costrutto.

Un termine appartenente al linguaggio ordinario può essere considerato un concetto nel momento in cui il valore simbolico attribuito ha un certo uso entro un particolare campo di applicazione. Entro tale campo il termine mantiene lo stesso valore, e dunque lo stesso significato, a prescindere da chi ne fa uso, ad esempio il termine "molecola" che diviene un concetto in chimica.

Un termine è individuato come costrutto quando il suo significato è stabilito all'interno di una determinata teoria di riferimento. Il termine "personalità" ad esempio di per sé ha meramente un valore lessicale e quindi il significato appartiene allo scambio negoziale tra i parlanti; nel momento in cui lo si usa per costruire una teoria psicologica assume statuto di costrutto e acquista il significato definito soltanto nell'ambito di quel particolare uso teorico, e non condivisibile all'interno dell'intera scienza psicologica. All'interno della disciplina psicologica non vi sarà alcun accordo tra esponenti di teorie differenti sul termine personalità, invece in chimica, a prescindere dalla teoria di riferimento, vi è una definizione condivisa del termine "molecola". Il lettore può dedurre che in psicologia, così come in antropologia e in sociologia, a differenza delle altre discipline, non si è nelle condizioni di individuare concetti, ma si può parlare esclusivamente di costrutti. Ciò è dovuto anche alla differente formalizzazione del linguaggio da parte della scienza psicologica; se nelle altre scienze i termini vengono di solito coniati *ex novo* e afferiscono a definizioni formalizzate, in psicologia i termini sono spesso gli stessi utilizzati dal senso comune nella vita di tutti i giorni.

Un terzo errore è dato da come viene configurato l'oggetto di studio della psicologia, la mente. Essendo tale termine un costrutto, non vi è accordo su cosa si intende per "mente" in ambito psicologico e si può dire che esistono tante menti quante teorie vengono impiegate per indagare tale costrutto. Mantenendosi tradizionalmente ed erroneamente su un piano di realismo ipotetico, la mente è intesa a livello oggettuale, possedente processi cognitivi, meccanismi di difesa, consci e inconsci, che possono essere misurati e dai quali possono essere tratte leggi universali proprio come viene fatto nelle scienze naturali. Da ciò ne scaturisce una questione annosa che pone la psicologia in

Scuola e Ricerca 2019.indb 122 12/04/19 12:23

una condizione pre-paradigmatica, come sosteneva Khun[3], o in alternativa di "debolezza scientifica" rispetto ad altre discipline considerate invece "forti".

Lo sforzo da parte degli psicologi post-moderni sta nel tentativo di ricollocare l'oggetto di studio della psicologia in un ambito epistemologico e metodologico di adeguatezza e pertinenza. Si promuove il passaggio da paradigmi classico/moderni (adatti alle scienze naturali) in cui si ragiona nei termini della spiegazione dei fenomeni intesi come percetti (con la possibilità che cambi il punto di vista in termini relativistici, ma il fenomeno resti lo stesso) a paradigmi post-moderni in cui è la pluralità di vedute ed osservazioni che genera diversi scenari (i fenomeni non sono mai indipendenti rispetto al punto di vista dell'osservatore).

Se per le scienze con suffisso *-ica* l'individuazione ontologica dell'oggetto di studio e la sua misurazione tramite strumenti costruiti *ad hoc* (condizioni necessarie per la formalizzazione del metodo scientifico) sono i criteri di demarcazione tra senso scientifico e senso comune, questo non può accadere per le scienze con suffisso *-logia*. Per la psicologia dunque individuazione dell'oggetto e sua misurazione non possono essere criteri di scientificità così come lo sono per le altre scienze; la demarcazione tra senso comune e senso scientifico nel caso delle scienze con suffisso *-logia* sarà data dall'aderenza e dal continuo riferimento al piano teorico ed epistemologico di appartenenza (realismo concettuale) e dal rigore dell'argomentazione con il quale si espongono le teorie.

L'unica eccezione linguistica la fa la biologia, la quale ha mantenuto *-logia* nel suo suffisso, poiché in precedenza l'oggetto di studio era individuato nel costrutto di "vita"; nel momento in cui si è trovato accordo su cosa si intendesse per vita, indipendentemente dalle diverse teorie all'interno della medesima disciplina, e su quale fosse l'unità per considerare ciò che è vita da ciò che non lo è (ad esempio cellula *versus* virus), il termine "vita" è diventato un concetto. La cellula resta un oggetto indipendente da chi lo osserva e può essere studiata e misurata in laboratorio. Per correttezza epistemologica al termine bio-logia si dovrebbe sostituire il termine bio-ica.

Considerando che la psicologia si è da sempre ancorata ad un tipo di realismo ipotetico ha mutuato termini dal senso comune e da altri ambiti scientifici che poi si sono tramutati in teorie e prassi. "Depressione" dalla topografia, "Meccanismi di Difesa" dalla meccanica, "Tono dell'Umore" dall'acustica, "Personalità" dal senso comune e così via. Non avendo un territorio ontolo-

[3] T.S. Khun, *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*, Bologna, Piccola biblioteca Einaudi, 1962.

Scuola e Ricerca 2019.indb 123 12/04/19 12:23

gico sotto i piedi, la psicologia ha utilizzato metafore appartenenti a mappe di altre discipline scientifiche, scambiando le parole utilizzate per enti naturalmente esistenti e misurabili. Si evidenzia come un'operazione di questo tipo porti ad errori metodologici non di poco conto, in quanto considerando la mente ed i suoi connotati come degli oggetti, si interverrà nei loro modi esattamente come fossero tali, indipendenti da chi li osserva, dal momento storico/culturale e dalla posizione geografica in cui ci si trova.

Modello medico e psicologia

Per il senso comune, se la psicologia si occupa della mente allora la medicina si occuperà del corpo; infatti la medicina è intesa come l'insieme delle prassi che si appoggiano principalmente su tre discipline scientifiche: chimica, fisica e biologia. La medicina ha individuato il proprio oggetto di studio nel concetto di "corpo", un ente misurabile e passibile di analisi di sintomi e segni per giungere alla formulazione di un quadro diagnostico.

In medicina si è soliti ragionare in termini di malattie, sintomi e ovviamente di necessità di una diagnosi per poter avanzare un progetto di cura. Nella prassi clinica dia-gnosticare significa ri-conoscere un modello di malattia già noto per far luce e costruire uno spazio all'interno del quale sia possibile un intervento, lo spazio prognostico. La prassi curativa è fortemente legata all'individuazione di una diagnosi esatta, scaturita dall'uso corretto di un metodo.

Dall'Ottocento in poi, facendo sempre riferimento al modello medico, l'uso del termine diagnosi si estende ad una nascente disciplina, la psichiatria, settore che sorge come tentativo di fornire la stessa portata esplicativa ottenuta per le patologie organiche, anche per i disturbi del comportamento, definiti altrimenti psicopatologici; dunque la psichiatria ha mutuato termini e prassi dal modello medico, trasponendo all'indagine sulla mente ciò che la medicina operava sul corpo.

Allo stato attuale, secondo un'analisi di Michels e Marzuk, in ambito sperimentale l'oggetto della ricerca psichiatrica si è spostato dalla mente al cervello. Tale spostamento si è reso evidente nel fatto che la clinica è slittata dall'utilizzo di un modello dei "disturbi psichiatrici" basato su teorie psicologiche, a quello caratteristico delle malattie mediche[4].

[4] R. Rossi, a cura di, *I principali riferimenti teorici in psichiatria*, in *Trattato italiano di Psichiatria*, Milano, Masson, 1999, p. 43.

Scuola e Ricerca 2019.indb 124 12/04/19 12:23

L'incertezza circa l'eziologia dei disturbi mentali, data anche dal fatto che i maggiori manuali diagnostici mondiali il DSM-5[5] e l'ICD-10[6] dichiarano il proprio intento ateorico e di esclusione della ricerca delle cause, ha concesso a svariati modelli psicologici di continuare a "fornire la base per il trattamento dei pazienti"[7].

Sebbene numerosi autori sostengono che i progressi scientifici più interessanti siano stati fatti nell'ambito delle neuroscienze, sebbene l'approccio psicofarmacologico sia in pieno sviluppo, sebbene una nota rivista di medicina abbia affermato che la psichiatria trionfante sia una psichiatria di stampo biologico, l'applicazione e l'elaborazione di modelli psicologici e psicoterapeutici continua a fornire un supporto alla prassi psichiatrica[8].

L'applicazione e l'elaborazione di modelli psicoterapeutici non offre un certo supporto alla prassi psichiatrica soltanto in tempi recenti. Il settore che oggi chiamiamo psicologia clinica fornì sin dall'inizio del XIX secolo un punto di "appoggio" agli insuccessi cui la psichiatria, nella ricerca di eziologie organiche, è andata incontro.

Pinel[9] utilizzando per primo il termine *continent psychique* si propose di indagare il campo "delle idee e delle passioni" abbandonando il meccanismo neurologico ed estendendo alla psicologia l'approccio medico. Tale estensione consentì da una parte di allargare la ricerca a presupposte cause organiche antecedenti i disturbi mentali, dall'altra fornì una padronanza ed una capacità esplicative che in precedenza erano ignote. Prima di scegliere tale strada la medicina aveva infatti oscillato fra tentativi di spiegazione riduzionista (in senso neurologico) ed abbandono dei disturbi mentali alla spiegazione extra-naturale[10].

Se da un lato la psicologia ha fornito un supporto concreto alla psichiatria in termini di teorie sulle diverse letture circa i disturbi mentali, dall'altro ha assunto ed incorporato nel proprio linguaggio termini appartenenti prettamente al campo medico, quali anamnesi, eziologia, noxa causale, diagnosi, prognosi, prescrizione, dimenticandosi che tali termini sono al tempo stesso concetti e prassi che si rifanno ad un ente fattuale: il corpo.

Attualmente la psichiatria adotta l'approccio descrittivista; tappa nella storia della psichiatria descrittiva fu la pubblicazione nel 1883 da parte di

[5] American Psychiatric Association (APA), *DSM-5*, USA, 2013.

[6] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), *ICD-10*, Ginevra, 2000.

[7] *Ivi*.

[8] *Ivi*, p. 44.

[9] Philippe Pinel, direttore dell'Hôpital de Paris, è il fondatore della psicologia clinica nel 1801.

[10] A. Moravia, *La scienza dell'uomo nel settecento*, Bari, Laterza 1978, p. 37.

Scuola e Ricerca 2019.indb 125 12/04/19 12:23

Emil Kraepelin della prima edizione di *Psychiatrie*. Kraepelin si trovò a condividere il crescente interesse per la diagnosi, e quindi lo studio sistematico e obiettivo dei sintomi e sulla ricerca dell'eziologia; egli promosse tale linea pur rimanendo ancorato alla convinzione che prima o poi sarebbe stato possibile evidenziare le cause organiche sottostanti i complessi sintomatologici individuati. Tuttavia lo sviluppo decisivo del modello descrittivista sembra poter essere attribuito alla convergenza di esigenze sviluppatesi prevalentemente entro la cultura statunitense.

L'autore che meglio permette di avvicinarsi a quelle che per circa mezzo secolo diventeranno le caratteristiche tipiche della psichiatria americana è Adolf Meyer che attribuiva fondamentale importanza alla raccolta dell'anamnesi e considerava la malattia mentale come una risposta, ovvero un comportamento reattivo a situazioni problematiche. La questione assume una certa rilevanza se si considera che il DSM, manuale che oggi si propone come ateoretico nei confronti dell'eziologia, ha come matrice principe il modello di Meyer.

Slittare verso una psichiatria ove non c'è malattia se non nell'elemento del visibile, e del descrittivo, e di conseguenza dell'enunciabile, ovvero verso un modello che proponesse di parlare dei "disturbi mentali" nella loro nuda datità e fattualità, ha significato costruire un approccio in cui:

a) ci si attestasse ad un livello di ateoreticità per quanto concerne l'eziologia di quei "disturbi" per i quali non fosse già stata evidenziata alcuna causa certa;
b) i clinici possono concordare sull'identificazione dei "disturbi mentali" sulla base delle loro manifestazioni cliniche, tralasciando le differenti opinioni personali sull'eziologia;
c) il termine "descrittivo" significa che le definizioni dei "disturbi" generalmente si limitano alla descrizione delle caratteristiche cliniche dei "disturbi" stessi;
d) le "caratteristiche" o "manifestazioni cliniche" consistono in segni o sintomi comportamentali facilmente identificabili, che richiedono un livello minimo di inferenza da parte dell'osservatore;
e) la divisione dei disturbi mentali in classi diagnostiche è anch'esso frutto dell'approccio descrittivista;
f) la suddivisione di ciascuna classe diagnostica in disturbi specifici, e anche ulteriori suddivisioni di qualche singolo disturbo, riflettono la più fondata opinione dei comitati di consulenza che tali suddivisioni potranno rivelarsi utili;

Scuola e Ricerca 2019.indb 126 12/04/19 12:23

g) i "disturbi mentali", sono concepiti come "sindromi" ovvero "raggruppamenti di segni e sintomi, basati sulla loro frequente concomitanza, che possono suggerire una sottostante patogenesi, un decorso, una familiarità e una indicazione di trattamento comuni.

Gianpiero Turchi e Andrea Perno, promotori di una svolta paradigmatica per i modelli psicologici e del passaggio per la psicologia entro il livello di realismo concettuale, a partire dagli elementi appena esposti in cornice del manuale DSM propongono una visione critica degli stessi e più in generale dei concetti usati in medicina/psichiatria e mutuati nella psicologia[11].

In una scienza che per oggetto di studio ha la mente (intesa non come ente, ma come costrutto, ossia non indipendente da chi osserva, dai contesti, dai ruoli, e dalle situazioni), crolla il concetto di eziologia, poiché parlare di noxa causale e di nessi causa-effetto, se è possibile all'interno della medicina che si àncora entro un livello di realismo monista, non è pertinente rispetto al piano di realismo concettuale individuato dalla psicologia. Ai nessi causa-effetto possono essere sostituiti i nessi retorico-argomentativi che rendono la mente come "uno dei discorsi possibili sulla mente", per cui ogni punto di forza o aspetto critico è una storia a sé, non generalizzabile ed incasellabile in un quadro nosografico di patologia così come accade con la tassonomia di piante e animali.

Se in medicina è possibile parlare di segni come elementi di rilevanza oggettiva e misurabile, e di sintomi come riferiti soggettivamente dal paziente, in psicologia si è nella condizione esclusiva di avere a che fare con sintomi. Laddove un paziente diagnosticato con Disturbo Ossessivo Compulsivo risponda a uno dei criteri individuati dal DSM, questo non potrà mai essere direttamente verificato dal medico se non riferitogli dal paziente stesso o dai familiari che abitano i contesti della sua vita; dunque il sintomo assume il connotato di una descrizione/storia descritta da terzi. Tutto ciò che viene misurato tramite test, ad esempio la personalità tramite l'MMPI-2 test[12], non è altro che la misura della validità del costrutto "personalità" rispetto alla specifica teoria di riferimento; non è una misura in sé della personalità né di un disturbo di personalità poiché essi non esistono nello stesso modo in cui esistono il cuore e la cardiopatia.

Un ulteriore aspetto critico dell'utilizzo della terminologia medica nel campo psicologico sta nel concetto di diagnosi. Esso in ambito biomedico

[11] A. Perno, G.P. Turchi, *Modello medico e psicopatologia come interrogativo*, Padova, Upsel Domeneghini, 2002.

[12] P. Pancheri, S. Sirigatti, *Minnesota Multiphasic Personality Inventory edizione italiana*, Firenze, Giunti, 1995.

Scuola e Ricerca 2019.indb 127 12/04/19 12:23

ha due differenti significati: in primo luogo, si riferisce al procedimento di consultazione e di indagine che il medico intraprende allo scopo di risolvere le incertezze sulle condizioni di salute di un paziente[13]. Si definisce diagnosi anche il risultato del processo diagnostico, ovvero la dichiarazione con cui è identificata la malattia o le malattie di cui soffre il paziente[14].

Diagnosticare una malattia significa decidere in quale nicchia di un sistema di classificazione preesistente, costituito da categorie di malattie, vadano collocati i dati sintomatologici raccolti dal medico. La diagnosi è quindi l'inverso della classificazione, ed è intimamente legata ad essa in quanto dipende dall'esistenza di categorie mediche, che cambiano progressivamente in relazione all'accumulazione di nuove esperienze e alla formulazione di nuove teorie.

La psicologia che diagnostica le malattie mentali e le classifica in categorie preesistenti scambia spesso le norme del comportamento, che sono norme sociali (dunque passibili di modifiche spaziali e temporali) per norme naturali, date e astoricamente determinate.

Si introduce altresì un aspetto critico di natura linguistica in quanto l'aggettivo utilizzato per descrivere la persona diventa sostantivo, per cui una persona depressa diventa il depresso, fornendo alla persona un'etichetta tipizzante che la colloca in una posizione di passività rispetto ad un problema inteso come subito e interno, piuttosto che generato attivamente dalle interazioni con le persone nei diversi contesti abitati.

La sostantivazione dell'aggettivo cristallizza le descrizioni riguardanti la persona sul contenuto nominalizzato, ad esempio depresso, per cui il contenuto "depressione" discorsivamente farà passare in secondo ordine altri contenuti appartenenti alla persona, come ad esempio padre di famiglia, giocatore di tennis, medico brillante. Se da un lato le descrizioni della persona e di chi lo circonda avranno risvolti reali nella vita dell'individuo, dall'altro lo psicologo che aderirà all'etichetta di "depresso" data al proprio paziente non vedrà altre possibilità di cambiamento se non legate al termine depressione, possibilità legate al decorso e alla familiarità estremamente limitate e limitanti in termini discorsivi se si fa riferimento ai manuali diagnostici oggi in vigore.

Spesso la spiegazione che classicamente si fornisce alle etichette diagnostiche è una tautologia che giustifica l'etichetta stessa, che a sua volta diventa nuovamente una spiegazione dei comportamenti attuati: ad esempio una per-

[13] G. Cosmancini, G. Gaudenti, R. Satolli, a cura di, *Dizionario di storia della salute*, Torino, Einaudi, 1996, p. 154.
[14] *Ivi*.

Scuola e Ricerca 2019.indb 128 12/04/19 12:23

sona si comporta ansiosamente poiché ha l'ansia e l'ansia è la spiegazione del suo comportamento ansioso che gli consente di "essere ansioso".

L'argomentazione che si sta fornendo non vuole di certo sminuire gli enormi progressi fatti nell'ambito delle neuroscienze che hanno individuato diverse correlazioni tra i comportamenti umani e i livelli dei neurotrasmettitori. L'intento è quello di promuovere un modo di fare psicologia differente da quello portato avanti dalla visione classica e dal senso comune. Tale concezione classica vede i problemi come ontologicamente interni alle persone e come il risultato del discostamento da norme naturali, piuttosto che come aspetti critici situazionali di significato generati dalle differenti interazioni che le persone intrattengono e non sono mai definitivamente uguali a se stessi.

Lo psicologo post-moderno tiene di certo conto del quadro neuro-chimico del paziente che porta una data problematica, ma lo inserisce come elemento di cornice in una visione più ampia che vede la persona come agente e costruttore attivo della configurazione di realtà in cui è immerso, dunque la malattia mentale diventa una possibile storia che viene raccontata e legittimata a più voci con effetti pragmatici sulla vita della persona. Il focus dell'attenzione si sposta dalla patologia mentale subita e interna alla persona (così come accade per un'infezione virale) alle modalità discorsive e di significato che costruiscono la realtà della stessa.

Conclusioni e proposte operative

Assunta l'inapplicabilità del modello medico ai modelli psicologici per questioni di fondamenta epistemologiche piuttosto che ideologiche, la psicologia negli ultimi anni si sta muovendo su piani differenti da quelli utilizzati storicamente e che ancora percorrono i discorsi del senso comune. Piani che attualmente rimangono sotterranei e presenti solo in alcune facoltà e in pochissimi casi nei *mass media*.

La psicologia, insieme alle altre scienze *-logia* assume i connotati della scienza del discorso e dell'interazione, non ragiona più nei termini giusto-sbagliato, normale-patologico poiché non maneggia norme naturali, bensì ha a che fare con norme sociali che sono passibili di modifiche culturali e temporali. La scienza psicologica non si focalizza più sui contenuti ontologici, ma sui processi/modalità discorsive di senso e di significato che generano ciò che per il senso comune viene percepito come reale e vissuto.

La diagnosi si sposta dall'etichettamento della persona in una categoria nosografica alla lettura della configurazione di realtà che la persona genera e

Scuola e Ricerca 2019.indb 129 12/04/19 12:23

costruisce in costante interazione con se stessa, con gli altri e con il mondo che la circonda.

La ricerca post-moderna in psicologia cambia l'assunto che ci sia qualcosa che va ricercato e confermato e si muove sul costrutto di "ricerca trasformativa", in cui si individua una teoria precedente che ha avuto effetti iatrogeni sul senso comune (ad esempio la vecchiaia come periodo di impoverimento sociale e psicologico) e si promuove che ci sia un cambiamento dei soggetti studiati nell'atto stesso del ricercare. Si insinuano idee controintuitive che vanno a scardinare un pensiero comune che reifica la realtà in un dato modo e produce effetti visibili. Se per lo psicologo classico ad esempio una ricerca sulla psicologia dell'invecchiamento avrebbe come obiettivo conoscere e spiegare i motivi del declino dell'umore in età avanzata, lo psicologo post-moderno potrebbe avere come obiettivo decostruire il *bias* dell'età e ristrutturare l'idea di invecchiamento come declino. Se il primo farebbe la domanda "Quali sono gli aspetti che più le mancano rispetto a quando era giovane?", il secondo chiederebbe "In quali circostanze il sentirsi più vecchio le è stato di aiuto? In che modo?". Non si intende banalmente contrapporre qualcosa di negativo a qualcosa di positivo, ma si ragiona in termini di utilità, ossia si costruisce un *modus* di ricerca che favorisca la praticità e l'utilità di ciò che il senso comune utilizza quotidianamente, piuttosto che sancire che la realtà è data e ricercabile a priori. Si costruiscono discorsi alternativi (in gergo si utilizza l'espressione "dare il megafono alle eccezioni") che ruotano intorno a ciò che il senso comune considera come reale ed immutabile sia esso una psicopatologia, una relazione amorosa che va male o uno stato di timidezza.

Una scienza così intesa, ossia come discorsiva e dell'interazione, piuttosto che incasellante/personologica e psicologizzante, individua l'inutilità circa le spiegazioni assolute e universali dei fenomeni psicologici che diventano fenomeni di interazione situazionale e di costruzione di significati che hanno effetti realmente percepiti, e può aprire un dialogo generativo e costruttivo con le altre discipline in modo da collaborare con esse pur partendo da presupposti epistemologici di scientificità differenti, ma non per questo non legittimabili.

Scuola e Ricerca 2019.indb 130 12/04/19 12:23

La relazione che cura

Marta de Luca[*]

Introduzione

Il dibattito riguardo l'influenza reciproca tra mente e corpo, nonché, in una rilettura più attuale, tra geni e ambiente, ha caratterizzato per secoli la letteratura filosofica prima, medica e psicologica poi. A tutt'oggi, le informazioni relative all'eziologia di una malattia/disturbo, non sono note nella loro totalità; già da tempo, in psicologia, come nella medicina, è stato superato il dualismo cartesiano mente-corpo, per approdare ad una prospettiva olistica dell'uomo nella sua interezza, come risultato indissolubile del complesso intreccio tra psiche e soma, che si interdeterminano.

I modelli di riferimento, partendo dalla netta contrapposizione dei due estremi, influenze ambientali *versus* predisposizione ereditaria, si sono spostati verso una graduale integrazione; l'avvento delle neuroscienze e della genetica del comportamento, così come delle tecniche di *neuroimaging* e mappatura genomica, hanno permesso l'elaborazione di un modello di interconnessioni complesse, dove la trasposizione del genotipo in fenotipo non è un'equazione perfettamente determinata, ma comprende una serie di sfumature, relative all'espressione di più endofenotipi, intesi appunto come sottostrutture in grado di influenzare la manifestazione di tratti complessi. Non solo, i meccanismi di controllo dell'espressione genica sono stati collegati

[*] Maturità Scientifica Liceo "G. Banzi Bazoli" Lecce, 2009. Laurea di primo livello in Scienze e Tecniche Psicologiche e laurea specialistica in Psicologia Clinica e della Salute conseguite presso l'Università degli Studi "G. D'Annunzio" Chieti-Pescara. Tirocinio formativo per la professione di psicologo Istituto di riabilitazione "Santa Chiara" e Casa di cura "Villa Verde – Prof. G. Verrienti", Lecce. Abilitazione alla professione di Psicologo sezione A e Iscrizione Albo Professionale Regione Puglia n° 5630 Università degli Studi "Aldo Moro", Bari. Tirocinio Formativo per la professione di psicoterapeuta Centro di Salute Mentale - CSM ASL, Lecce, in corso. Specializzazione quadriennale per la professione di Psicoterapeuta Scuola di specializzazione in Psicoterapia ad Indirizzo Dinamico "SFPID", Roma terzo anno, in corso. Diploma Conduttore Training Autogeno e preparazione al parto Ordine Psicologi della Regione Puglia, Lecce. Posizione attuale: Libera professione di Psicologo clinico presso studio privato, Lecce; Consulente Psicologo Functional Nutrition Medical Group, Lecce. Pubblicazioni: M. de Luca, *La relazione che cura*, in «la strada - web magazine», http://www.lastradaweb.it.

Scuola e Ricerca 2019.indb 131 12/04/19 12:23

da numerosi studi all'influenza ambientale, in un'ottica di sovra-controllo da parte dei vissuti psicologici, determinati dall'ambiente relazionale, sulle strutture genetiche e fisiologiche: l'epigenetica.

L'epigenetica può essere definita come lo studio delle modifiche chimiche a carico del DNA. Tali modifiche regolano l'accesso dei fattori di trascrizione ai loro siti di legame sul DNA e regolano in modo diretto lo stato di attivazione funzionale dei geni. Poiché l'esperienza ambientale modula i livelli e la natura dei segnali epigenetici, essi sono considerati fondamentali nel mediare la capacità dell'ambiente di regolare il genoma. L'epigenetica svolge un ruolo fondamentale in tutti i processi di riorganizzazione o ristrutturazione neurale, compresi quelli che presiedono alla plasticità cerebrale.

È dunque evidente come tale visione implichi un allontanamento dalla "condanna" dell'ereditarietà indiscutibile di alcune patologie, mediche come psichiche, ma, dall'altro, implichi un'assunzione di responsabilità dal punto di vista dell'ambiente, soprattutto relazionale e socio-culturale, come potenziale facilitatore dello sviluppo della patologia o della capacità di resilienza.

In particolare, nel presente lavoro sarà esaminato il ruolo delle cure parentali precoci, nonché delle deprivazioni delle stesse, nelle modificazioni anatomo-fisiologiche e comportamentali; verrà inoltre preso in esame il ruolo della Psicoterapia, intesa, al di là delle specifiche tecniche, come campo bi-personale e relazionale, volto a sostenere e comprendere l'altro, nella strutturazione e modifica delle basi biologiche del comportamento.

Geni o ambiente?

Come accennato, il concetto di eziopatogenesi di un determinato disturbo, si collega strettamente a quello di plasticità neuronale, sul quale molto è stato scritto. Dunque a determinare l'insorgenza, concorrono numerosissimi fattori, che, interagendo, possono portare a differenti esiti:

> «no major psychiatric illness is because of a single gene, and even multiple risk genes inherited simultaneously do not seem sufficient to create a psychiatric illness. The environment […] can powerfully impact on epigenetics, that determines whether any given gene is actually made into its gene product or not»[1].

[1] S.M. Sthal, *Psychotherapy as an epigenetic 'drug': psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs*, in «Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics», 37, 3, 2012, p. 250.

Scuola e Ricerca 2019.indb 132 12/04/19 12:23

Fattori genetici: eredità multifattoriale

Per quanto riguarda la trasmissione intergenerazionale di fattori di rischio genetici, al contrario di quello che comunemente si potrebbe pensare, nella maggior parte dei casi non esiste una matematica corrispondenza tra presenza di un gene predisponente e sviluppo della patologia sottostante. Si parla infatti di eredità multifattoriale, ossia quella in cui un fenotipo deriva dall'interazione tra fattori genetici e fattori ambientali, determinando cioè tratti complessi; la componente genetica è rappresentata da più geni, che vengono definiti geni di suscettibilità, mentre i fattori ambientali agiscono come fattori scatenanti o protettivi, che possono "accendere" o far rimanere silente uno o più di questi geni di suscettibilità. È possibile dunque asserire che nell'eziologia di patologie multifattoriali quali tumori, malattie cardiovascolari, diabete, asma e malattie di interesse neuro-psico-comportamentale (depressione, morbo di Alzheimer, autismo, schizofrenia, anoressia, ecc.), siano coinvolti sempre numerosi geni, con differenti varianti; tali varianti di uno stesso gene non sono mutazioni, bensì polimorfismi, infatti:

- mutazioni: incidenza sulla popolazione inferiore all'1%. Causano direttamente la patologia;
- polimorfismi: non causano direttamente la patologia, ma regolano la suscettibilità dell'individuo.

È dunque di maggiore o minore suscettibilità o capacità di resilienza che si deve parlare in questi casi.

Fattori ambientali predisponenti

Le evidenze fornite dalla psicoimmunologia ci suggeriscono dunque che potremmo non solo combattere la malattia, ma anche prevenirne l'insorgenza, utilizzando le risorse interiori, e agendo a livello psicologico per potenziare la nostra capacità di difesa; l'ambiente socio-relazionale, così come l'assetto mentale, giocano un ruolo predominante per la facilitazione o la protezione da numerose patologie: laddove un polimorfismo genetico sia presente, i fattori ambientali possono aiutarci nella prevenzione oppure confermare previsioni poco rosee; una persona che goda di "serenità mentale", o che abbia un ambiente socio-relazionale favorevole, ha probabilità molto inferiori di ammalarsi. La nostra attitudine mentale ed i nostri pensieri influenzano la fisiologia e modulano la nostra espressione genica, ad esempio tramite l'induzione o l'inibizione della proliferazione delle cellule staminali immunitarie.

Un esempio noto di come l'assetto mentale influisca sulla salute psicofisica sono le patologie stress-correlate. Lo stress, è stato definito per la prima

Scuola e Ricerca 2019.indb 133 12/04/19 12:23

volta nel 1936 dal medico austriaco Selye[2] come la risposta non specifica dell'organismo ad ogni richiesta effettuata ad esso; si evince dunque come una piccola dose di stress, definita *eustress,* possa essere funzionale in situazioni in cui il nostro corpo (e la nostra mente) percepiscono il bisogno di superare una sfida. Tuttavia, l'accezione negativa della parola stress, è correlata a quegli eventi che conducono ad una continuativa e stabile alterazione dell'omeostasi corporea; si parlerà allora di *distress*. Ciò avviene secondo fasi progressive:

1. reazione d'allarme
2. fase di resistenza
3. fase di esaurimento

Le prime due fasi rientrano nella risposta adattiva alle richieste ambientali, comportano l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-midollare del surrene, che porta alla produzione di peptidi come l'adrenalina, noti per facilitare l'aumento delle capacità di resistenza e di superamento di una sfida. Al contrario, la terza fase, se prolungata, attiva la corticale del surrene, che conduce, alla produzione di glucocorticoidi, quali il cortisolo, una molecola che può diventare citotossica, conducendo a sintomi quali:

- anomalie comportamentali
- alterazioni endocrine a lungo termine
- soppressione della risposta immunitaria ed infiammatoria.

Il sistema immunitario si avvale di numerose proteine funzionali, quali linfociti B, linfociti T, immunoglobuline, cellule *natural killer*, proteine del complemento, ecc., che riconoscono i microrganismi, le sostanze e le cellule mutanti presenti nel nostro corpo e ci aiutano a sconfiggerle, ripristinando l'equilibrio dell'organismo. È dunque evidente come un ambiente stressogeno possa predisporre all'insorgere di altre patologie, proprio a causa dell'influenza negativa che la risposta fisiologica allo stress ha sul sistema immunitario. Infatti, lo stress acuto, fisico e/o psicologico:

- amplifica la produzione di adrenalina e cortisolo, che sopprimono le cellule T e riducono le immunoglobuline, diminuendo quindi la capacità responsiva del sistema immunitario e facilitando la comparsa di patologie

[2] Cfr., H. Selye, *A syndrome produced by diverse Nocuous agent*, in «Nature», 138, 32, 1936, pp. 30-32.

Scuola e Ricerca 2019.indb 134 12/04/19 12:23

- porta ad un maggiore rischio di malattie cardiovascolari, osteoporosi, artrite, ecc.
- a lungo andare, lo stress logora le ghiandole surrenali, portando squilibri nei sistemi endocrino ed immunitario, soprattutto nei livelli di cellule T e B
- a volte la risposta allo stress diventa resistente agli effetti del cortisolo, innescando una reazione a catena che promuove gli stati infiammatori e sregola ulteriormente il sistema immunitario
- danneggia i meccanismi di controllo dell'espressione genica, come la metilazione, interferendo con la produzione delle proteine che bloccano le mutazioni genetiche; può quindi ridurre la produzione di cellule T e stimolare invece la formazione di auto-anticorpi, responsabili delle malattie autoimmuni.

Acquisire dunque adeguate strategie di *coping*, per far fronte alle situazioni di distress, potrebbe contribuire significativamente ad un più veloce quanto favorevole recupero dopo le fasi acute. Purtroppo, spesso, soggetti che hanno esperito ambienti relazionali stressanti e/o situazioni traumatiche sin dalla prima infanzia, (come vedremo più avanti), tendono a mettere in atto sempre le stesse strategie difensive dallo stress, a interiorizzare modelli di comportamento che non proteggono, ma in alcuni casi rendono più vulnerabili, nonché a subire modifiche anatomofisiologiche a lungo termine, in grado di influenzare la capacità di risposta adattiva, così come l'epigenetica. Rajita Sinha[3], docente di Psichiatria e direttore dello *Yale stress center*, ha confrontato tramite *fMRI* (risonanza magnetica funzionale) le diverse risposte allo stress dei soggetti esposti a *stressors*, rispetto al gruppo di controllo, esposto a stimoli neutri; la corteccia prefrontale ventromediale (VmPFC) è risultata essere il principale *network* di gestione delle risposte allo stress, inoltre in soggetti che mostravano un più elevato tasso di *burn out*, è stata riscontrata una ipoattività di quest'area, a discapito appunto della capacità di gestione dello stress, rispetto a chi riusciva a mettere in atto strategie di *coping* adattive.

> «Higher levels of neuroflexibility in this area of the brain helped predict those who would regain emotional and behavioral control during stress. The VmPFC seems to be the area of the brain which mobilizes to regain control over our response to stress»[4].

[3] Cfr., R. Shina *et al*., *Dynamic neural activity during stress signals resilient coping*, in «PNAS», 113, 31, 2016, pp. 8837-8842.

[4] *Ivi*, p. 8837.

Scuola e Ricerca 2019.indb 135 12/04/19 12:23

Ma cosa ci rende maggiormente vulnerabili ad una tale risposta?

La rete di relazioni che ci circonda può costituire un supporto nei momenti di maggiore vulnerabilità, così come agire a monte, strutturando nell'individuo una maggiore capacità di resilienza, contribuendo alla prevenzione o, al contrario, alla predisposizione verso una particolare patologia. Partendo dalla psicoanalisi, i successivi filoni, annoverati all'interno della grande famiglia della Psicologia Dinamica, hanno esaminato l'influenza dell'ambiente relazione sulla strutturazione della personalità dell'individuo, includendo in questo caso all'interno della definizione ampia di personalità, anche le risorse necessarie a resistere agli eventi stressanti; sottolineando come il modo in cui le relazioni, soprattutto quelle precoci con le figure genitoriali, influenzano tanto il mondo interiore, quanto quello relazionale dell'individuo. Le teorie delle relazioni oggettuali, tra i cui principali esponenti troviamo John Bowlby, Melanie Klein, Donald Winnicott, e, successivamente anche Wilfred Bion, hanno dimostrato come le primissime interazioni del bambino con la madre, (il *caregiver* in generale), che proprio Bowlby denominò figura di attaccamento, costituiscano il modello su cui l'individuo strutturerà tutte le future relazioni della sua vita.

Un *caregiver* "sufficientemente buono", allora, permette al bambino di strutturare il proprio sé, interiorizzare un oggetto rassicurante che aiuti a tollerare le separazioni, di sviluppare la fiducia nel prossimo, di saper contenere e gestire le proprie angosce, in pratica fornisce le basi per una sana relazionalità ed una personalità integrata.

Al contrario, traumi disorganizzatori quali separazioni precoci, *caregiver* spaventati-spaventanti, abusi emotivi e/o fisici, o, semplicemente, un mancato rispecchiamento emotivo tra madre e bambino, contribuiscono assieme ad ulteriori fattori (ad esempio un'educazione estremamente rigida ed autoritaria, critiche, giudizi, svalutazioni, umiliazioni, incuria ecc.) a minare le fondamenta della personalità dell'individuo, strutturando un prototipo disfunzionale di sé e delle relazioni con l'altro. Come sempre, non esiste una netta causalità, infatti, così come in medicina, la presenza di un *pool* genetico che codifica per una determinata malattia, nella maggior parte dei casi ha bisogno anche di fattori ambientali specifici per attivarsi e manifestare i sintomi, allo stesso modo un attaccamento insicuro o disorganizzato e/o i fattori sopracitati, non conducono matematicamente ad un disagio psichico, tuttavia ne aumentano notevolmente le probabilità. La mente, quindi, che influenza ed è influenzata dal corpo, si forma attraverso l'interazione continua tra processi neurofisiologici interni ed esperienze interpersonali al punto che anche brevi episodi di deprivazione materna hanno effetti neuro-

Scuola e Ricerca 2019.indb 136 12/04/19 12:23

endocrini significativi sulla capacità di reagire a successivi eventi stressanti. Ancora:

> «nelle interazioni tra il bambino e la persona che principalmente si prende cura di lui, quest'ultima fornisce esperienze che modellano il potenziale genetico del bambino, agendo come regolatori (o disregolatori) psicobiologici di ormoni che influenzano direttamente la trascrizione genica […] dando origine a effetti permanenti a livello genomico»[5];

anche Siegel, psichiatra statunitense, con le sue ricerche ha confermato il ruolo peculiare delle relazioni precoci nello sviluppo delle capacità di resilienza e prevenzione dei disturbi psico-fisici e nel controllo dell'espressione genica:

> «[…] il mondo sociale rappresenta la fonte principale delle esperienze che influenzano l'espressione genetica […] i cambiamenti indotti a livello della trascrizione delle informazioni genetiche provocano modifiche strutturali delle cellule nervose e plasmano la mente relazionale»[6].

Studi cross-specie hanno evidenziato come sia nei ratti che negli esseri umani, la vicinanza della madre durante i primi periodi di vita, appare come un fattore determinante per modulare nella prole le risposte apprese alle situazioni ambientali; in particolare, è stato riscontrato sia nei ratti che nella sperimentazione umana come a seguito di ripetute esposizioni a fattori stressanti, i livelli di cortisolo (CORT) ritornassero repentinamente alla normalità se i soggetti interagivano con la madre o con un congiunto (anche solo per telefono, nel caso dei soggetti umani) immediatamente dopo l'esperienza stressogena, rispetto al gruppo di controllo che non interagiva con nessuno e presentava livelli alterati per un lungo periodo di tempo[7]. Quindi la vicinanza di una figura di riferimento, non solo protegge da una eccessiva risposta fisiologica allo stress, ma, in caso essa avvenga, aiuta a ritornare ai livelli omeostatici, prevenendo danni a lungo termine. Studi sui ratti hanno dimostrato inoltre come le cure materne precoci influiscano sui meccanismi

[5] A.N. Schore, *Attaccamento, trauma, dissociazione. Una premessa neurobiologica*, in P.M. Bromberg, *L'ombra dello tsunami. La crescita della mente relazionale*, tr. it., Milano, Cortina, 2012, p. 598.

[6] D.J. Siegel, *La mente relazionale. Neurobiologia dell'esperienza interpersonale*. Tr. It., Milano, Cortina, 2001, p.19.

[7] Cfr., B.L. Callaghan, *The Neuro-Environmental Loop of Plasticity: A Cross-Species Analysis of Parental Effects on Emotion Circuitry Development Following Typical and Adverse Caregiving*, in «Neuropsychopharmacology», 41, 1, 2016, pp. 163-176.

Scuola e Ricerca 2019.indb 137 12/04/19 12:23

di controllo genico, in particolare sulla metilazione del DNA, producendo un effetto protettivo rispetto allo stress esperito; nei ratti che non avevano ricevuto cure materne, o che erano stati esposti a situazioni precoci di stress, si è osservata una diminuzione dei recettori per i glucocorticoidi nell'ippocampo, così come una maggiore attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, responsabile della risposta psicofisiologica allo stress. Al contrario, nei ratti che avevano ricevuto cure intense e frequenti, il gene promotore dei recettori ippocampali appariva ipometilato, dunque maggiormente "attivo"; dal momento che la produzione di ormoni stressogeni è regolata attraverso un meccanismo a feedback negativo, i ratti con una minore quantità di recettori appaiono meno in grado di modulare le risposte fisiologiche allo stress, e quindi maggiormente sensibili alle conseguenze negative di tali esperienze[8].

Ulteriore scoperta innovativa, i risultati degli esperimenti di questa ricerca suggeriscono che i meccanismi enzimatici di metilazione e de-metilazione possano essere attivati anche nei neuroni del cervello adulto. Questa possibilità potrebbe aprire la strada per una migliore comprensione del substrato biologico delle patologie psichiche da stress, e condurre la ricerca terapeutica verso più significativi progressi.

Cosa avviene se l'ambiente relazionale è totalmente sfavorevole?

È ormai noto come il rapporto madre-bambino durante i primissimi momenti di vita, in particolare almeno durante tutto il primo anno, costituisca il fondamento delle future capacità del bambino di modulazione, gestione, comprensione, riconoscimento ed interpretazione degli stati emotivi propri e altrui, la cosiddetta funzione riflessiva e, in seguito, capacità di mentalizzazione; il bambino, guarda e comprende se stesso attraverso gli occhi della madre, la quale rimanda a sua volta al figlio le emozioni e gli stati mentali condivisi, in una forma per lui maggiormente accettabile. Questo processo, definito dallo psicoanalista britannico Bion *rêverie*, permette al bambino non solo di contenere le proprie angosce, apprendere a modulare le informazioni emotive, riconoscere i propri e gli altrui stati mentali, ma anche di fare propria la capacità di "bonifica emozionale" della madre, fino a non aver più bisogno di lei per assolvere a tale funzione; con le parole di Bion, il bambino interiorizza la funzione alfa della madre. Se ciò non avviene, a causa di un mancato rispecchiamento del bambino nella madre, ne risentirà anche la possibilità di quest'ultimo di far propria la funzione alfa, e quindi delle carenze

[8] Cfr., I.C.G. Weaver *et al*., *Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life*, in «Journal of Neuroscience», 25, 47, 2005, pp. 11045-11054.

Scuola e Ricerca 2019.indb 138 12/04/19 12:23

(tra le altre) nelle capacità di cognizione emotiva, nell'empatia, oltre che nello sviluppo del sé. Non solo, numerosi studi hanno dimostrato come l'esposizione infantile a situazioni di deprivazione, nonché di abuso psicologico e/o fisico, producano modificazioni anatomo-fisiologiche permanenti; tali squilibri non affliggono solo il diretto destinatario, ma si tramandano spesso in maniera intergenerazionale, sotto forma di stili di attaccamento non sicuri, e fungono da fattori predisponenti alla psicopatologia e ad ulteriori traumi:

> «Laddove una figura di cura abbia sviluppato una condizione mentale di dissociazione in rapporto a traumi o esperienze di perdita non elaborati, può manifestare una specifica difficoltà a prestare un'attenzione flessibile agli stati affettivi del figlio, bloccando sul nascere la capacità di modulare e regolare gli affetti negativi. Questo comportamento andrebbe a confermare l'ipotesi […] relativa alla trasmissione intergenerazionale delle strategie di accudimento»[9].

Dunque, traumi disorganizzatori non risolti nel *caregiver*, danno luogo a stili di attaccamento non sicuri, che predisporranno anche il bambino ad una maggiore vulnerabilità alle patologie, sia dal punto di vista dell'espressione genica, sia da quello anatomo-fisiologico che relazionale. Prove di ciò sono riscontrabili anche nel recente lavoro di Schechter e colleghi:

> «This paper support the notion that violent trauma beginning in infancy and early childhood leave epigenetic signature on a serotonin receptor gene that has been shown to be implicated in the regulation of emotion and aggression, namely, HTR3A. This […] corresponds to a number of maternal psychopathology»[10].

Ciò che maggiormente acuisce la già dimostrata gravità degli effetti di un ambiente sfavorevole, è quindi la trasmissione intergenerazionale degli stili genitoriali; non solo il bambino assumendo a proprio modello le figure di riferimento, tenderà, seppur con le dovute eccezioni, a riprodurre uno stile relazionale simile con i propri figli, ma, avendo subìto i cambiamenti neuro-fisiologici sopracitati (tra gli altri), non avrà la possibilità di assolvere a pieno alla funzione riflessiva e alla *rêverie,* risultando indisponibile per l'apprendimento emotivo del futuro figlio.

Inoltre, nei casi più gravi di abuso fisico (oltre che psicologico), la vitti-

[9] D. Cavanna, Presentazione dell'edizione italiana, in J. Solomon, C. George, a cura di, *L'attaccamento disorganizzato. Gli effetti dei traumi e delle separazioni*, tr. it., Bologna, Il Mulino, 1999, p. 11.

[10] D.S. Schechter, *The association of serotonin receptor 3A methylation with maternal violence exposure, neural activity, and child aggression*, in «Behavioural brain research», 325, 2017, p. 268.

Scuola e Ricerca 2019.indb 139 12/04/19 12:23

ma interiorizza un "nucleo aggressivo" indigeribile, che dovrà necessariamente evacuare sull'altro, al fine di liberarsene, almeno momentaneamente, quello che viene definito *Sé alieno*; questo meccanismo sarebbe alla base della coazione a ripetere il trauma (*enactment*), ad esempio nei criminali: «Van der Kolk ha studiato come il trauma sia ripetuto a livello comportamentale, emotivo, fisiologico e neuroendocrino. […] i criminali spesso sono infatti stati abusati da bambini o hanno sofferto forme estreme di traumatizzazione»[11].

I comportamenti aggressivi in questi soggetti, inoltre, abbassano i livelli di stress, producono a livello neurobiologico oppiacei endogeni che, in casi estremi, possono causare dipendenza, perpetrando il circolo della tendenza a replicare il trauma interiorizzato, con la differenza che in questi casi, il ruolo di vittima iniziale viene ribaltato, diventando il carnefice. Ancora, avendo i soggetti traumatizzati una scarsa, se non nulla, capacità di tollerare le frustrazioni, nonché un perenne stato alterato di vigilanza (*iperarousal*), in momenti di stress tendono a ripetere comportamenti familiari a prescindere dal vantaggio che ne possono trarre, poiché comportamenti nuovi provocherebbero ancora più ansia, dunque replicano ciò che hanno interiorizzato.

In un recente studio del 2017 Miller[12] e colleghi hanno esaminato i circuiti neurali coinvolti nel rispecchiamento emotivo madre-bambino, notando come la iper o ipoattivazione di determinate aree nelle madri, influisca sullo sviluppo degli stessi circuiti nel figlio, perpetrando così il circolo di indisponibilità emotiva e alterando il sistema di attaccamento. In particolare, madri con attaccamento insicuro presentano una iperattivazione della corteccia prefrontale dorso laterale (dlPFC) e dell'insula anteriore, coinvolte nella valutazione negativa degli stimoli ambientali e nell'empatia, laddove una eccessiva attivazione di queste aree porta a risposte emotive eccessive ed incongruenti, nonché a disgusto e vergogna in situazioni di interazione sociale; i soggetti mostrano inoltre una ipoattivazione dello striato ventrale, coinvolto nella percezione del piacere e della motivazione.

Lo studio prosegue esaminando tramite risonanza magnetica funzionale i figli delle madri classificate come insicure, notando l'ipoattivazione di aree come la corteccia orbito frontale (OFC), quella ventromediale (vmPFC) e i gangli della base (BG), preposte alle risposte empatiche, al riconoscimen-

[11] C. Mucci, *Trauma e perdono, una prospettiva psicoanalitica intergenerazionale*, Milano, Cortina, 2014, p. 105.

[12] Cfr., C.W.T. Miller, *Epigenetic and neural circuitry landscape of psychotherapeutic interventions*, in «Psychiatry Journal», Maggio 2017, pp. 1-38.

Scuola e Ricerca 2019.indb 140 12/04/19 12:23

to delle emozioni tramite le espressioni facciali, alla gestione degli stimoli ambientali e all'attribuzione di significati. Pertanto la comunicazione implicita tra queste madri e i loro figli, si esplica maggiormente tramite vie di attivazione di tipo cognitivo, che non emotivo, provocando carenze a livello anatomofisiologico nei circuiti neurali filiali.

Rompere il circolo

A questo punto del discorso, la prospettiva appare quasi ribaltata; sembra che l'ambiente relazionale sfavorevole possa addirittura influire maggiormente sull'esito di determinate patologie di quanto non facciano i geni. Ciò è parzialmente vero: innanzitutto, i fattori predisponenti precedentemente esaminati si riferiscono prevalentemente a patologie di matrice neuro-psico-comportamentale, in secondo luogo tuttavia, è evidente come sia la psiche a determinare la chimica del sistema nervoso, molto più di quanto non accada viceversa, dunque, un ambiente negativo e predisponente, sebbene agisca massivamente sull'eziologia di patologie psicologiche, risulta essere determinante anche in disturbi considerati erroneamente di natura esclusivamente organica.

Come intervenire?

Effetti psicofisiologici e comportamentali della relazionalità positiva: la psicoterapia

Gli effetti a lungo termine delle circostanze ambientali avverse sopra analizzate non sono da considerarsi necessariamente irreversibili. Acquisire stili di vita volti alla resilienza, relazioni positive, tecniche come il *training* autogeno e la meditazione, ma soprattutto interventi di psicoterapia, possono influire positivamente sulle strutture cerebrali, contribuendo a rimodulare il rischio e la prognosi di una patologia. Numerosi ostacoli si pongono davanti al lavoro con pazienti traumatizzati (intendendo qui come trauma, tutte le sfumature sopracitate, a partire da *neglect* e trascuratezza emotiva da parte dei *caregiver*, fino ad arrivare all'abuso psicologico e fisico): innanzitutto, spesso persone con una storia di abuso e deprivazione non conoscono altre modalità relazionali, per cui tendono a considerare nella norma il loro modo di comportarsi con il prossimo, soprattutto perché, come accennato, proprio a causa di una mancata sintonizzazione emotiva, non hanno raggiunto un livello di autoconsapevolezza e auto osservazione tale da mettere in discussione se stessi e i propri comportamenti.

Spesso quindi, maggiormente nei casi più gravi, come nei disturbi di per-

Scuola e Ricerca 2019.indb 141 12/04/19 12:23

sonalità *Borderline*, ma soprattutto Narcisistico e Antisociale, i pazienti approdano ad una terapia solo se obbligati dalle circostanze o dalle autorità. In secondo luogo, anche in casi meno conclamati, le carenze affettive infantili sono soggette a oblio; a maggior ragione gli avvenimenti traumatici, che, essendo immagazzinati in memoria sotto forma di stimoli pre-verbali, sono estremamente difficili da tradurre in ricordi autobiografici.

In un esperimento, Rauch e colleghi[13] hanno sottoposto a PET un gruppo di pazienti affetti da disturbo da stress post traumatico (DPTS), mentre ascoltavano descrizioni dettagliate e vivide di eventi di violenza e abuso domestico; hanno rintracciato una iperattivazione dell'amigdala, la quale inibisce l'ippocampo, responsabile della memoria, e una diminuita attivazione dell'area di Broca (aree 44 e 45 di Brodman) preposta alla produzione del linguaggio, rispetto al gruppo di controllo, esposto a letture neutre. Ciò ha comprovato l'ipotesi che i ricordi traumatici siano meno legati alla memoria cosciente rispetto ad altri, e soprattutto la conseguente difficoltà di tradurli in linguaggio.

È comprensibile dunque come possa risultare difficile il lavoro di rievocazione, elaborazione e superamento del trauma, anche in un percorso di psicoterapia. Scopo principe del lavoro terapeutico, tra gli altri, è fornire un modello relazionale differente da quello appreso in infanzia, permettendo che tra terapeuta e analizzando si instauri la già citata *rêverie*, al fine di supplire alle carenze esperite in tal senso dal paziente. Come precedentemente osservato, la diade madre-bambino disfunzionale tende a strutturare una comunicazione implicita di tipo cognitivo, più che emotivo; il ruolo principale della terapia, allora, può essere quello di lavorare sulla conoscenza relazionale implicita, che, tradotto in termini neurofisiologici, è mediata dalle comunicazioni sottosoglia di consapevolezza tra amigdala destra del paziente e amigdala destra del terapeuta.

Già Kandel, neurologo e psichiatra, premio Nobel per la medicina nel 2000, aveva asserito che la psicoterapia, attraverso l'apprendimento di nuovi modelli di pensiero e comportamento, producesse modifiche nell'espressione genica, che alterano la forza delle connessioni sinaptiche, causando modifiche strutturali nel cervello. Numerose sono infatti le evidenze degli effetti neurobiologici della psicoterapia: «Research findings suggest that the brain responds to environmental influence through the alteration of gene expression; that psychotherapy has specific measurable effects on the brain;

[13] Cfr., S.L. Rauch, *A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery*, in «Archives of general psychiatry», 53, 5, 1997, pp. 380-387.

Scuola e Ricerca 2019.indb 142 12/04/19 12:23

and that implicit memory may be modified by psychotherapeutic interventions.»[14]. Miller e colleghi[15] hanno esaminato gli effetti neurobiologici di diverse tecniche di psicoterapia, riscontrando in tutti i casi dei miglioramenti nella regolazione dell'attivazione delle aree preposte al riconoscimento, alla gestione e alla verbalizzazione delle emozioni.

Ancora, Stahl e colleghi[16] e Furmark e colleghi[17] hanno comparato gli effetti neurobiologici della psicoterapia con quelli di sostanze psicoattive (cannabinoidi e inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina), utilizzate nel trattamento di alcune patologie neuro-psico-comportamentali, riscontrando similarità nelle aree cerebrali bersaglio (prevalentemente l'amigdala), nonché un maggior effetto a lungo termine dovuto alla psicoterapia rispetto al farmaco (Citalopram - (RS)-1-[3-(dimetilammino) propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-diidroisobenzofuran-5-carbonitrile).

Cosa determina allora il cambiamento?

La maggior parte delle patologie psicologiche trattate, comprende, tra le altre, alterazioni significative nell'emisfero destro del cervello, coinvolto nella compito di integrare e rendere consci stimoli non consapevoli, provenienti da diverse aree sotto-corticali, tra cui alcune coinvolte nella reazione emotiva agli stimoli avversivi: questo fallimento nell'integrazione tra emisfero destro di livello superiore e inferiore e la disconnessione del sistema nervoso centrale dal sistema autonomo, inducono un istantaneo collasso della soggettività e dell'intersoggettività. Secondo Schore[18], gli affetti stressanti, in special modo quelli associati a dolore emotivo, non vengono quindi esperiti nella consapevolezza.

Ritornano allora le parole di Freud sul rendere conscio l'inconscio, come scopo peculiare del lavoro psicoanalitico, rivisitate ora alla luce delle neuroscienze, che evidenziano come il solo contatto con un altro potenzialmente

[14] G.O. Gabbard, *A neurobiologically informed perspective on psychotherapy*, in «British journal of Psychiatry», 177, 2000, p. 117.

[15] Cfr., C.W.T. Miller, *Epigenetic and neural circuitry landscape of psychotherapeutic interventions*, in «Psychiatry Journal», vol. 2017, pp 1-38.

[16] Cfr., S.M. Stahl, *Psychotherapy as an epigenetic 'drug': psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs*, in «Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics», 37, 2012, pp. 249-253.

[17] Cfr., T. Furmark et al., (2002), *Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy*, in «Archives of general psychiatry», 59, pp. 425–433.

[18] Cfr., A.N. Schore, *Attaccamento, trauma, dissociazione. Una premessa neurobiologica*, in P.M. Bromberg, *L'ombra dello tsunami. La crescita della mente relazionale*, tr. it. Milano, Cortina, 2012, pp. XVII-XLVI.

Scuola e Ricerca 2019.indb 143 12/04/19 12:23

"buono", possa, tramite la suddetta comunicazione sottosoglia tra emisferi destri, l'interscambio di contenuti e la condivisione della relazione riparare, almeno in parte, i danni anatomofisiologici occorsi. I recenti risultati di ricerca concordano nell'asserire che la psicoterapia apporti dei significativi cambiamenti nell'attività funzionale del cervello e che tali cambiamenti cerebrali correlino positivamente con un significativo miglioramento clinico dei soggetti; perciò, nei soggetti in cui alla fine di un periodo di trattamento psicologico/psicoterapeutico si osserva una significativa riduzione dei sintomi clinici, è rinvenibile un cambiamento dell'attività funzionale del cervello[19].

Gli studi di *imaging* sulla psicoterapia, i modelli animali ed umani della relazione tra geni ed ambiente, gli studi genetici sulla personalità e le ricerche sulla memoria, stanno certamente aprendo la strada ad una nuova comprensione delle caratteristiche biologiche della psicoterapia.

A questo proposito, LeDoux[20], ha proposto che la pratica psicoterapica possa essere un modo di riorganizzare l'assetto delle connessioni cerebrali: produrrebbe, infatti, secondo l'autore, un potenziamento sinaptico nelle reti neurali che governano l'amigdala (prevalentemente la parte destra), potenziando così la funzione inibente, di controllo, da parte della corteccia prefrontale sull'amigdala stessa. Ricordando che l'amigdala è coinvolta nel sistema di percezione e riconoscimento delle emozioni proprie e altrui, e nella risposta agli stimoli emotivamente rilevanti provenienti dall'ambiente, che vengono moderati, in base al contesto sociale, dalla corteccia prefrontale, è intuibile come rafforzare le reciproche connessioni tra queste aree possa portare ad una maggiore consapevolezza, nonché ad un più stabile controllo emotivo, e, di conseguenza comportamentale, grazie alla psicoterapia.

Gli studi empirici sugli effetti delle diverse forme di psicoterapia, attraverso tecniche di *imaging*, hanno dunque dimostrato che l'attività funzionale del cervello è di fatto alterata dalla psicoterapia, localizzando prevalentemente questi cambiamenti nei lobi prefrontali, sedi delle cosiddette funzioni alte[21].

Ciò che determina il cambiamento, allora, è la compartecipazione emotiva, la relazione, la disponibilità dell'altro, ma non solo, il linguaggio stes-

[19] Cfr., T. Wykes, *Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia*, in «The British Journal of Psychiatry», Aug. 181 (2), 2002, pp. 144-152.

[20] Cfr., J. LeDoux, *Il cervello emotivo. Alle origini delle emozioni*, tr. it., Baldini & Castoldi, Milano, 1998.

[21] Cfr., A. Buchheim, *Changes in Prefrontal-Limbic Function in Major Depression after 15 Months of Long-Term Psychotherapy*, in «PLOS one», 7 (3), 2012, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033745.

Scuola e Ricerca 2019.indb 144 12/04/19 12:23

so, e così l'interpretazione, ricopre un ruolo centrale nella creazione e nello sviluppo della relazione analitica, favorendo il fondamentale passaggio da Psicoterapia come *talking cure*, a *taking care* e infine *talking care*, come oggi possiamo concepirla.

Conclusioni

Il dibattito riguardo l'interazione tra geni e ambiente, tra mente e corpo, risulta essere, alla luce di quanto esposto, non una contrapposizione di più posizioni, bensì un discorso unitario, come l'insieme di più facce di una stessa medaglia, all'interno dell'attuale visione olistica dell'uomo come unità mente-corpo-ambiente.

L'epigenetica diventa, quindi, un potente strumento di connessione, ma anche di controllo, delle influenze ambientali sull'assetto genetico, rivendicando il primato dell'ambiente relazionale e affettivo su quello organico, per l'uomo, come per la maggior parte dei mammiferi. Considerando quanto detto, appare chiaro come il discorso sulla prevenzione in ambito sanitario, sia psichico sia strettamente biologico, comporti innanzitutto un grande impegno istituzionale e sociale, al fine di intervenire epigeneticamente sull'eziologia delle patologie, prima che sulla loro cura. Ancora, la psicoterapia può essere rivalutata, alla luce delle evidenze portate avanti dalle neuroscienze, in un'ottica di reciproco interscambio tra biologia e psicologia. Non ultimo, la condivisione emotiva e l'empatia, appaiono come i più significativi modificatori della psicoimmunoendocrinologia e del comportamento umano, dimostrando che, realmente, ciò che ci determina è, in fondo, unicamente questo.

> «L'empatia è una strada efficace per prevenire e risolvere i problemi interpersonali […] è il mezzo migliore per risolvere i problemi rispetto alle altre alternative (quali armi, leggi o religioni). Diversamente dall'industria delle armi, dalle carceri o dal sistema legale, l'empatia è gratuita […]. Con l'empatia abbiamo una risorsa che risolve conflitti, accresce la coesione delle comunità, allevia il dolore di qualcuno»[22].

[22] S. Baron-Cohen, *La scienza del male. L'empatia e le origini della crudeltà*, Milano, Cortina, 2012, p. 160.

Scuola e Ricerca 2019.indb 145 12/04/19 12:23

L'impossibile scoperta dei quasicristalli

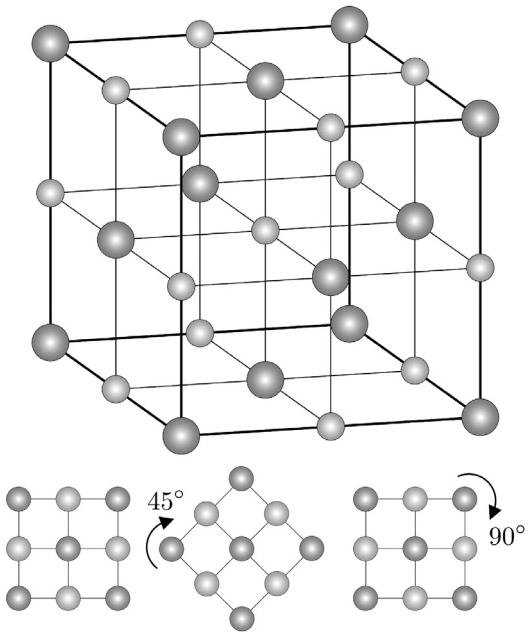
Giuliano Chiriacò[*]

In Natura, la maggior parte della materia solida inorganica (rocce, minerali vari, metalli, etc.) si presenta sotto forma di cristalli. In Fisica e Geologia un cristallo è definito come un materiale in cui gli atomi di cui è composto sono disposti secondo una struttura regolare e periodica, solitamente detta reticolo cristallino, che presenta determinate proprietà. Una delle proprietà del reticolo cristallino è l'essere composto dal ripetersi di una struttura base, la cella elementare, che può avere forme diverse, come ad esempio nella figura in alto alla pagina successiva, dove è raffigurata una parte di cristallo formata da otto celle elementari di forma cubica e dal ripetersi di due atomi diversi (i pallini rossi e verdi). Un'altra proprietà fondamentale dei cristalli è l'invarianza per traslazioni, cioè la proprietà per cui il reticolo resta lo stesso se è traslato nel suo insieme di una precisa distanza in una certa direzione; l'esempio nella figura mostra solo una piccola parte del cristallo che sarebbe in realtà costituito da un numero altissimo di celle cubiche che si ripetono nelle tre direzioni cartesiane.

Un'altra importante proprietà dei cristalli è la simmetria per rotazioni: essa significa che ruotando il cristallo di un certo angolo esso non cambia. Per visualizzare meglio il concetto si veda la figura alla pagina successiva, dove è rappresentato un reticolo cristallino cubico e una sua visione dall'alto, che è data da un reticolo di forma quadrata: ruotandolo di 45°, il reticolo appare chiaramente diverso, mentre ruotandolo di 90° esso rimane uguale. Lo stesso accade con rotazioni di 180°, 270° e 360° e si dice che tale cristallo ha una simmetria quadrata o di ordine quattro, perché esistono quattro rotazioni diverse che non cambiano il cristallo, proprio come per un quadrato. Si osservi che usando dei cubi identici è possibile riempire lo spazio senza lascia-

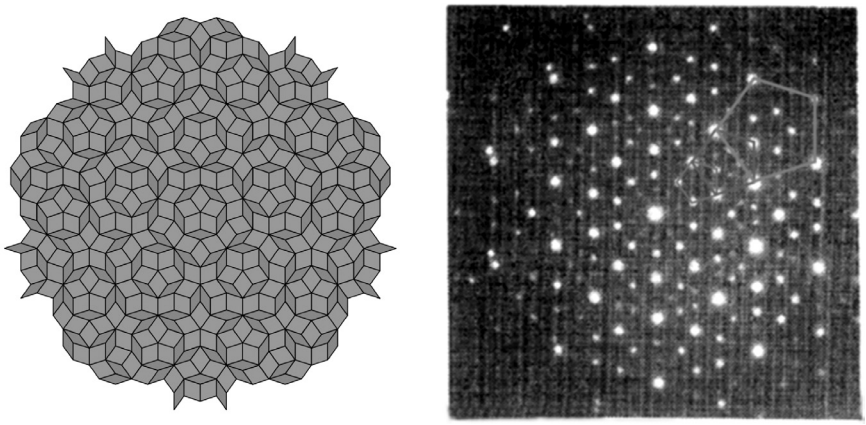
[*] Maturità Scientifica Liceo "G. Banzi Bazoli" Lecce, 2010. Laurea di Primo Livello in Fisica e Laurea Specialistica in Fisica Teorica conseguite presso l'Università di Pisa. Diploma di Licenza in Fisica presso la Scuola Normale Superiore di Pisa. Dottorato (PhD) in Fisica presso la Columbia University di New York (in corso). Pubblicazioni: B. Bhandari, G. Chiriacò, P. Erdman, R. Fazio, F. Taddei, *Thermal drag in electronic conductors*, «Physical Review», B 98, 035415 (2018); G. Chiriacò, A.J. Millis, *Voltage induced metal insulator transition*, «Physical Review», B 98, 205152 (2018); G. Chiriacò, A.J. Millis, I.L. Aleiner, *Transient superconductivity without superconductivity,* «Physical Review», B 98, 220510(R) (2018).

Scuola e Ricerca 2019.indb 147 12/04/19 12:23



Reticolo cristallino cubico con due tipi diversi di atomi (sfere rosse e verdi). Ruotandolo di 90° o angoli multipli di reticolo resta identico a se stesso.

re alcun vuoto tra una cella e l’altra, e pertanto il cubo è una delle possibili forme che la cella elementare di un cristallo può assumere; le sole altre strutture per cui questo è possibile hanno simmetria di ordine due (come un parallelepipedo), di ordine tre (come un tetraedro), ordine quattro come già detto e ordine sei (come le celle esagonali che formano la grafite di una matita). Nessun’altra simmetria è possibile: non una simmetria di ordine cinque (pentagonale), non una simmetria di ordine otto o dieci e nemmeno una di ordine venti (icosaedrica). Questa è una precisa regola



A destra: immagine di una tassellatura di Penrose; si osservi la chiara simmetria rotazionale di ordine cinque. A sinistra: figura di diffrazione del quasicristallo scoperto da Shechtman; si noti la simmetria di ordine dieci e la ripetizione di figure pentagonali la cui dimensione è in progressione geometrica.

Scuola e Ricerca 2019.indb 148 12/04/19 12:23

geometrica per formare un cristallo che non presenti spazi vuoti e che, quindi, sia in una forma stabile.

I cristalli si differenziano dai solidi amorfi – un esempio su tutti è il vetro – i quali non presentano alcuna periodicità o struttura reticolare e la cui natura è ancora soggetto di studio; alcune teorie affermano che i solidi amorfi sono assimilabili a liquidi talmente viscosi (molto più viscosi del miele per esempio) che qualsiasi movimento avviene in tempi troppo lunghi per essere osservato.

Una terza categoria di solidi, che è diventata un soggetto di ricerca negli ultimi tre decenni, è rappresentata dai *quasicristalli*. Un quasicristallo è composto di atomi disposti secondo una struttura regolare che rispetta una qualche simmetria rotazionale, ma priva d'invarianza per traslazioni. Un esempio pratico di ciò è dato dalla cosiddetta tassellatura di Penrose (dal fisico e matematico Sir Roger Penrose, uno degli scopritori), una cui immagine è nella figura in basso alla pagina precedente e che mostra come apparirebbe la sezione di un quasicristallo; tale struttura è generata attraverso un processo iterativo che rispetta precise regole matematiche, è chiaramente regolare ed ha simmetria pentagonale, ma non presenta alcuna invarianza per traslazioni. In particolare, un quasicristallo è formato dal ripetersi di almeno due celle elementari di tipo diverso (analoghe ai rombi larghi e stretti della tassellatura di Penrose) e non da un solo tipo di cella elementare come in un cristallo.

Per oltre cent'anni si è pensato che strutture come i quasicristalli fossero impossibili, finché una serie di eventi talmente improbabili da rendere il tutto quasi impossibile, portò a dimostrare il contrario. Molte importanti scoperte scientifiche avvengono in modo casuale o sono accompagnate da controversie e diatribe per anni, se non decenni. La scoperta dei quasicristalli, e in particolare il loro ritrovamento in natura, è una vicenda che non fa eccezione e ha come sfondo non soltanto laboratori o aule universitarie, ma anche indagini degne di un romanzo giallo, intrighi internazionali e spedizioni ai confini del mondo. I protagonisti principali di questa storia sono Luca Bindi, attualmente professore di Mineralogia all'Università di Firenze, e Paul Steinhardt, professore di fisica teorica all'Università di Princeton, negli Stati Uniti, mentre gli attori minori sono moltissimi validi ricercatori di Fisica, Geologia e Mineralogia, nonché altri personaggi che difficilmente verrebbe in mente di associare ad una scoperta scientifica.

La vicenda ebbe inizio nel 1984, quando il primo quasicristallo venne osservato fortuitamente da Dan Shechtman e collaboratori[1]: nel tentativo di

[1] D. Shechtman, I. Blech, D. Gratias, J.W. Cahn, *Metallic Phase with Long-Range Orientational Order and No Translational Symmetry*, in «Physical Review Letters», 53, 1984, pp. 1951.

Scuola e Ricerca 2019.indb 149 12/04/19 12:23

creare un metallo amorfo tramite il rapido raffreddamento di una lega di alluminio e manganese, essi scoprirono che alcuni grani metallici formatisi non mostravano né le caratteristiche di un metallo, né quelle di un materiale amorfo, ma presentavano una struttura a simmetria icosaedrica, caratterizzata dal ripetersi di un motivo pentagonale che non è possibile per cristalli regolari. Tale simmetria si vede nella figura alla pagina precedente, che rappresenta la figura di diffrazione degli elettroni, usata per studiare i campioni ottenuti durante l'esperimento e che dà indizi sulla loro struttura.

I risultati dell'esperimento furono una sorpresa inattesa tanto per gli scopritori stessi, alcuni dei quali pensarono addirittura a un risultato spurio causato da certe imperfezioni nei cristalli, quanto per l'intera comunità scientifica, che riteneva impossibile la simmetria icosaedrica. Tuttavia, in un articolo[2] pubblicato solo sei settimane dopo, Dov Levine e Paul Steinhardt definirono il concetto di quasicristallo e mostrarono come i loro calcoli teorici effettuati su questo nuovo tipo di sistema riproducessero perfettamente i risultati sperimentali ottenuti da Shechtman. Steinhardt e il suo studente Levine erano al lavoro sui quasicristalli da tre anni e avevano ritardato la pubblicazione in modo da presentare i loro risultati in modo organico, ma si affrettarono a divulgare la loro scoperta non appena ricevettero notizia dell'esperimento di Shechtman.

Nonostante ciò, l'alto grado di impurità presente nei materiali sintetizzati dal gruppo di Shechtman e la sfocatura della figura di diffrazione ottenuta rendevano plausibili anche spiegazioni alternative che non implicavano i quasicristalli, tra cui una avanzata dal chimico e due volte premio Nobel Linus Pauling. Si dovette aspettare che le proprietà dei quasicristalli predette da Steinhardt fossero ritrovate in campioni di $Al_{63}Cu_{24}Fe_{13}$ sintetico ad alto grado di purezza (studiato da Tsai ed altri scienziati nel 1987), affinché le ipotesi alternative venissero rigettate e l'interpretazione in termini di quasicristalli accettata. Questo campo di ricerca guadagnò velocemente popolarità, finché nel 2011 il premio Nobel per la Chimica venne riconosciuto a Shechtman.

Rimase tuttavia aperto il dibattito sulla possibilità che dei quasicristalli potessero formarsi naturalmente, senza un processo artificiale ad aiutare o catalizzare la formazione di tali materiali. La teoria più comunemente accettata era che i quasicristalli fossero sistemi metastabili, cioè sistemi che dopo essersi formati rimangono nel loro stato solo per un periodo di tempo limitato (mesi o magari anni), sufficientemente lungo da consentire di con-

[2] D. Llevine, P.J. Steinhardt, *Quasicrystals: a new class of ordered structures*, in «Physical Review Letters», 53, 1984, p. 2477.

Scuola e Ricerca 2019.indb 150 12/04/19 12:23

durci sopra degli esperimenti, ma non abbastanza perché tali sistemi possano formarsi e sopravvivere in natura.

A differenza di altri scienziati, Steinhardt sosteneva che fossero possibili quasicristalli naturali e si dedicò a cercarli nelle collezioni mineralogiche e in un catalogo internazionale che conteneva migliaia di figure di diffrazione di vari minerali; pubblicò anche un articolo scientifico in cui indicava quali materiali fossero i migliori candidati da studiare per trovare un quasicristallo e invitava gli scienziati in giro per il mondo a collaborare in questa ricerca.

A tale appello rispose nel 2007 Luca Bindi, allora responsabile della sezione di Mineralogia del Museo di Storia Naturale dell'Università di Firenze. Bindi aveva cominciato ad analizzare in modo sistematico i campioni di rocce presenti nella collezione del museo, finché non aveva scoperto che un campione catalogato col nome «khatyrkite» conteneva alcuni grani della lega metallica $Al_{63}Cu_{24}Fe_{13}$ – minerale in seguito denominato ufficialmente icosaedrite – cioè lo stesso materiale sintetizzato nel 1987 da Tsai; inoltre la figura di diffrazione ai raggi X somigliava incredibilmente a quella misurata nel 1987 sul campione sintetico. Tuttavia, i dati a disposizione non permettevano di escludere che si trattasse di un falso positivo, cosicché Bindi mandò alcuni campioni della roccia a Princeton, dove Steinhardt e i suoi colleghi li avrebbero studiati usando un microscopio elettronico e tecniche di diffrazione elettronica. I risultati confermarono che si trattava effettivamente di un quasicristallo e arrivarono esattamente il giorno dopo Capodanno 2009: Steinhardt annunciò la scoperta a Bindi con un'email dal titolo ironico «*Quasi Happy New Year*» – «*Quasi felice anno nuovo*». Gli studi furono pubblicati in un articolo scientifico presso la rivista *Science*[3].

Il frammento di khatyrkite accanto a una moneta da 5 centesimi. Il materiale più scuro è la khatyrkite e al suo interno è presente l'icosaedrite.

[3] L. Bindi, P.J. Steinhardt, N. Yao, P.J. Lu, *Natural Quasicrystals*, in «Science», 324, 2009, pp. 1306-1309.

Scuola e Ricerca 2019.indb 151 12/04/19 12:23

Tuttavia, diverse caratteristiche del campione di icosaedrite facevano ritenere a molti eminenti geologi che il campione non potesse essersi formato solo per processi naturali; in particolare la presenza di alluminio metallico non ossidato era ritenuta artificiale, data l'alta affinità dell'alluminio per l'ossigeno atmosferico, e quindi indicazione che il campione potesse addirittura essere uno scarto industriale.

Per cercare di risolvere questa diatriba, Bindi e Steinhardt continuarono ad analizzare il campione di khatyrkite e la sua struttura. I test in laboratorio furono così estensivi e meticolosi, che "consumarono" tutta l'icosaedrite del campione, ma produssero un'enorme massa di dati, svariati articoli scientifici pubblicati su riviste internazionali e la quasi-certezza che il campione di khatyrkite fosse stato prodotto in condizioni di pressione immensa, scartando le ipotesi di origine artificiale e lasciando solo due teorie plausibili sulla sua origine. La prima ipotesi era che la khatyrikite potesse provenire dallo spazio, dove si era formata in seguito a violenti impatti tra corpi celesti, e fosse giunta sulla terra in seguito alla caduta di un meteorite; la seconda era che essa provenisse dalle profondità del mantello terrestre, vicino ai confini col nucleo, e fosse arrivata in superficie risalendo un pennacchio del mantello, cioè una specie di camino attraverso il quale rocce possono ascendere attraverso il mantello fino alla crosta terrestre. In particolare la composizione di alcuni campioni di khatyrkite era incredibilmente somigliante a quella del meteorite Allende, precipitato nell'omonima località in Messico nel 1969; Allende fa parte di una famiglia di meteoriti noti come condriti carbonacee CV3 e che si presume si siano originati al momento della formazione del Sistema Solare, quasi cinque miliardi di anni fa. Tuttavia per provare senza alcuna ombra di dubbio che l'icoasedrite di Firenze fosse naturale, era necessario tracciarne la provenienza e cercare di scoprire campioni simili.

Bindi e Steinhardt avevano cercato di ricostruire la provenienza del campione di khatyrkite sin dai primi mesi del 2009, ma questa missione era tutt'altro che facile per svariati motivi. La khatyrkite era stata acquisita dal museo di Firenze nel 1990 ed era stata catalogata come proveniente dalla località di Khatyrka tra i monti Koryak, situati nell'okrug autonomo di Chukotka nel nord-est della penisola della Kamchatka, una remota regione del lontano oriente russo. Come questa roccia fosse arrivata dai desolati paesaggi della tundra russa fino ad un museo di Firenze era una vicenda degna di un romanzo giallo. La descrizione riportava solo che il campione di khatyrkite era stato venduto al museo di Firenze dal collezionista olandese Nico Koekkoek, che all'epoca viveva ad Amsterdam.

Una ricerca sugli elenchi telefonici della capitale olandese si rivelò infrut-

Scuola e Ricerca 2019.indb 152 12/04/19 12:23

tuosa, dato l'alto numero di Koekkoek residenti nella città. Pertanto Steinhardt e Bindi cambiarono approccio e si misero alla ricerca di altri campioni di khatyrkite, nella speranza che anche questi potessero contenere icosaedrite; solo la khatyrkite ufficiale conservata all'Istituto Minerario di San Pietroburgo si rivelò autentica, ma il direttore dell'istituto si rifiutò di permettere qualsiasi analisi su di essa. Allora Steinhardt cercò di contattare gli autori di un articolo risalente al 1985 in cui era annunciata la scoperta della khatyrkite; uno di questi era Leonid Razin, scienziato russo trasferitosi in Israele, che tuttavia chiese un'esorbitante somma di denaro in cambio di informazioni sulla provenienze del campione di khatyrkite da lui studiato.

Bindi e Steinhardt desistettero e si trovavano ora ad un punto morto nella loro indagine, quando il caso portò Bindi a raccontare le sue vicissitudini ad un amico di famiglia. Questi viveva ad Amsterdam ed incidentalmente era vicino di casa di una certa signora Koekkoek, la quale si scoprì essere la vedova dell'ormai sfortunatamente defunto collezionista. Bindi volò ad Amsterdam per incontrare la donna, che si convinse ad aiutarli e diede loro accesso al diario segreto del marito, dove erano riportate tutte le transazioni con cui aveva acquistato e venduto le rocce della sua collezione, assieme ad alcune informazioni sul venditore o l'acquirente. L'unica traccia riguardo la roccia del museo di Firenze diceva che Koekkoek aveva acquistato il campione da un uomo di nome Tim durante un viaggio in Romania; nessun'altra informazione era presente, rendendo molto arduo proseguire la ricerca. Fu solo qualche mese dopo che la vedova Koekkoek, assediata da Bindi con richieste di informazioni sul misterioso Tim, gli consegnò un secondo e ancora più segreto diario, dove erano riportate le transazioni riguardanti rocce di dubbia o illegale provenienza: al suo interno era riportato che Tim era un contrabbandiere rumeno, il quale aveva ottenuto la khatyrkite da un laboratorio in Russia grazie a «L. Razin (direttore presso un importante centro), un uomo che lavorava nei laboratori Rudashevsky»[4].

Sia Razin che Rudashevsky erano già noti a Bindi e Steinhardt per essere gli autori dell'articolo che nel 1985 aveva descritto la khatyrkite. Dopo il ritrovamento del secondo diario segreto di Koekkoek, Steinhardt decise di contattare Rudashevsky, un eminente fisico moscovita ormai più che ottantenne. Il figlio di Rudashevsky fece da intermediario e cercò di ottenere le informazioni necessarie da Razin per conto del padre, ma Razin capì l'inganno e arrivò a minacciare Rudashevsky figlio, forte dei suoi agganci nel KGB e nella politica

[4] Per un resoconto più dettagliato di questa vicenda e delle ricerche sui quasicristalli si veda P.J. Steinhardt, *The Second Kind of Impossible: The Extraordinary Quest for a New Form of Matter*, New York, Simon & Schuster, 2019.

Scuola e Ricerca 2019.indb 153 12/04/19 12:23

russa. La storia si era ormai chiaramente trasformata in un intrigo internazionale che coinvolgeva un collezionista olandese in affari con un contrabbandiere rumeno, il quale aveva sottratto materiale ad un laboratorio sovietico grazie alla complicità di uno scienziato con importanti connessioni politiche.

Bindi e Steinhardt decisero di non continuare sul filone Razin-Rudashevsky e di concentrarsi su un nome che compariva nell'articolo originale di Razin: la scoperta della khatyrkite era attribuita a V. V. Kryachko ed era stata effettuata in un terreno argilloso lungo il torrente Listvenovyi in prossimità dello Iomrautvaam, affluente del fiume Khatyrka in Kamchatka. Tuttavia Kryachko non era citato come coautore dello studio e, secondo l'interpretazione di alcuni colleghi russi di Steinhardt, Kryachko poteva essere nell'ordine: un personaggio fittizio inventato da Razin per depistare eventuali concorrenti, un importante mineralogista morto da tempo o una guida locale che viveva in Kamchatka e come tale irrintracciabile. Inoltre non era possibile rintracciare il torrente Listvenovyi nelle mappe disponibili a Bindi e Steinhardt, per cui i due ritenevano che si trattasse di un personaggio e un luogo fittizi inventati da Razin.

Fu solo qualche tempo dopo che essi incapparono in un secondo articolo scientifico che parlava di un minerale molto simile alla khatyrkite e uno dei cui autori era proprio tale V. V. Kryachko. I due studiosi contattarono il coautore dell'articolo, Distler, uno scienziato presso l'IGEM di Mosca, che si scoprì essere stato il relatore della tesi di dottorato di Kryachko. Distler disse loro che Kryachko era una persona reale, ancora viva e vegeta, e che era la stessa citata da Razin, il quale aveva mandato nel 1979 un giovane Kryachko in Kamchatka in cerca di giacimenti di platino. Qualche mese dopo Steinhardt e Kryachko furono messi in contatto tramite Distler: Kryachko confermò di essere stato lui a trovare presso un sito di scavo sul torrente Listvenovyi sia il campione di khatyrkite conservato San Pietroburgo, sia quello tortuosamente finito a Firenze.

Avendo avuto conferma del luogo di ritrovamento dell'icosaedrite e avendo ricevuto un'offerta di supporto da Kryachko, Steinhardt cominciò ad organizzare una spedizione in Kamchatka per il luglio del 2011. I fondi necessari furono donati da un anonimo benefattore e Steinhardt si preoccupò di reclutare i componenti della spedizione che oltre allo stesso Steinhardt comprendeva tra gli altri ovviamente Bindi, il figlio di Steinhardt (studente di geofisica ad Harvard), l'indispensabile Kryachko – unico a poter trovare il punto di scavo dopo trent'anni – e Distler, per un totale di sette russi, un italiano, cinque americani ed un gatto, appartenente ad uno degli autisti e adottato come *mascotte* della spedizione.

Dopo aver ottenuto dal governo russo tutte le autorizzazioni necessarie

Scuola e Ricerca 2019.indb 154 12/04/19 12:23

per poter entrare in Kamchatka, i componenti della spedizione si raggrupparono ad Anadyr, una città costiera sul Pacifico a poca distanza dal Circolo Polare Artico ed unica città nelle vicinanze ad essere dotata di un aeroporto. Anadyr è lontana circa 400 km dalla destinazione della spedizione e nella regione non esistono strade che attraversano la tundra, un luogo inospitale e accidentato, impercorribile per qualsiasi mezzo di trasporto eccetto i veicoli cingolati. La spedizione aveva noleggiato due giganteschi mezzi di trasporto dotati appunto di cingoli, subito battezzati *behemoth* da Steinhardt; i behemoth erano lunghi quanto un autobus, potevano raggiungere una velocità massima di quindici chilometri l'ora e avevano abbastanza spazio per trasportare otto persone ciascuno, tutto l'equipaggiamento e le provviste necessarie per alcune settimane di spedizione.

Dopo quattro giorni di viaggio dall'alba al tramonto e dopo aver attraversato un paesaggio desolato, popolato solo da zanzare e occasionalmente da pochi orsi della Kamchatka, la spedizione arrivò al fiume Khatyrka, che venne guadato con grande difficoltà; in seguito risalì il suo affluente Iomrautvaam fino a raggiungere il torrente Listvenovyi, dove Kryachko ritrovò facilmente la stessa caratteristica argilla blu-verde dove aveva condotto i suoi scavi nel 1979.

Qui i membri della spedizione si accamparono e si divisero i compiti. Alcuni di loro avrebbero esplorato le montagne circostanti, mappando il tipo e la posizione delle formazioni geologiche: questo era uno studio molto importante per avere un quadro più chiaro della situazione geologica e cercare di capire se i campioni di khatyrikite ritrovati decenni prima provenissero da un meteorite o fossero risaliti fin dal nucleo terrestre attraverso un pennacchio del mantello. Un secondo gruppo più numeroso si sarebbe occupato di scavare il materiale, setacciarlo e raccogliere i minerali ritenuti più interessanti; si trattava di un compito estenuante, che richiedeva di scavare quintali di argilla semi-gelata da diversi punti di scavo lungo il Listvenovyi, riscaldarli insieme ad acqua bollente in modo da rendere l'argilla meno densa e più malleabile, quindi passarla al setaccio e separarla dai minerali più promettenti, i quali venivano finalmente conservati e catalogati. Grazie ad un'efficiente organizzazione, la spedizione riuscì a raggiungere gli obiettivi prefissati nelle due settimane presso il torrente Listvenovyi e a estrarre moltissime rocce interessanti e più di cento campioni più piccoli di minerali che rassomigliavano molto a quello originariamente esaminato da Bindi a Firenze. Inoltre, la mappatura del territorio circostante aveva spiegato l'origine dell'argilla blu-verde su cui gli scavi si erano concentrati e aveva definitivamente escluso la presenza di pennacchi del mantello, lasciando come unica opzione plausibile l'origine extra-terrestre della khatyrkite.

Scuola e Ricerca 2019.indb 155 12/04/19 12:23

A sinistra: i due “behemoth” della spedizione in marcia nella tundra. A destra: campione numero 123 ritrovato in Kamchatka; il minerale lucente è un frammento di icosaedrite incastonato nel minerale meteoritico più scuro.

I partecipanti fecero ritorno nelle città d’origine e riuscirono a passare i controlli doganali senza perdere un solo campione di roccia. Tutti sapevano che le possibilità di ritrovare qualcosa di così raro come un quasicristallo nelle distese infinite della Kamchatka erano prossime allo zero, ma nonostante ciò Bindi e Steinhardt si misero al lavoro per analizzare il materiale raccolto, coadiuvati da moltissimi validi collaboratori. In uno dei microscopici campioni, identificato col numero 121, furono ritrovate tracce di khatyrkite con la stessa struttura del meteorite Allende e di cupalite, un altro minerale presente nel campione di Firenze; questo dimostrava che il campione 121 era di origine meteoritica, così come altri svariati campioni. Inoltre nel giro di un mese dalla fine della spedizione, Bindi individuò dell’icosaedrite in tre diversi campioni e in uno di questi il quasicristallo era direttamente incastonato in dei minerali meteoritici, fornendo una prova molto solida a sostegno dell’origine meteoritica dell’icosaedrite. In più il campione 126 conteneva non soltanto icosaedrite, ma anche un nuovo tipo di quasicristallo che fu prontamente riconosciuto e catalogato con il nome «decagonite», a causa dei motivi decagonali da esso presentati. Questa serie incredibile di scoperte guadagnò a Bindi il soprannome di «L’uomo dei miracoli».

Ormai non c’era alcuna ombra di dubbio che i quasicristalli si fossero formati in Natura, molto prima che venissero accidentalmente sintetizzati in laboratorio, e che in particolare l’icosaedrite proveniva da un meteorite battezzato Khatyrka. Questi risultati furono pubblicati e finalmente accettati dalla comunità scientifica.

Tuttavia, Bindi e Steinhardt non erano ancora appagati, poiché restava la domanda di *come* si fossero formati i quasicristalli ritrovati in Kamchatka. Analisi condotte con le più svariate tecniche mostravano che il meteorite

Scuola e Ricerca 2019.indb 156 12/04/19 12:23

Khatyrka si era staccato da un asteroide più grande, formatosi durante la nascita del Sistema Solare, e che era stato sottoposto a un'enorme pressione e a dei processi di fusione e solidificazione molto rapidi. Inoltre un'analisi degli isotopi rari di Elio e Neon mostrò che circa un miliardo di anni fa, Khatyrka aveva subito un impatto così potente da generare una pressione immensa, più di 50000 volte quella atmosferica. Poiché era stato provato che l'icosaedrite poteva sopportare tali pressioni, Steinhardt decise di sperimentare cosa succede a cristalli identici a quelli presenti nel meteorite Khatyrka quando vengono sottoposti a pressioni così elevate. Il risultato fu strabiliante: oltre agli stessi aggregati di minerali ritrovati nel meteorite, si erano formati anche dei grani di icosaedrite e di un altro quasicristallo di forma decagonale.

Questo esperimento dimostrò in maniera incontrovertibile come un quasicristallo possa formarsi naturalmente in condizioni di pressione estrema e forniva un'ulteriore prova a favore della teoria sull'origine meteoritica dell'icosaedrite.

Ad oggi questi sono i limiti raggiunti dalla scienza riguardo i quasicristalli, ma molti ricercatori proseguono l'esplorazione di questi affascinanti materiali, una volta ritenuti impossibili. In trent'anni di ostinate ricerche, Steinhardt è riuscito a predire teoricamente i quasicristalli e a trovarne alcuni formatisi in Natura, mostrando come un quasicristallo non sia impossibile nel senso matematico (come è impossibile che 2+2 sia uguale a 5), ma così remotamente improbabile da essere a torto ritenuto impossibile. Il fisico americano e Bindi sono stati premiati per le loro ricerche con il premio *Aspen Institute Italia* per la collaborazione e la ricerca scientifica tra Italia e Stati Uniti[5].

Questa storia mostra come la ricerca scientifica sia spesso una combinazione di abilità nel capire cosa sia realmente impossibile e non semplicemente molto improbabile, di determinazione nel proseguire lungo una strada spesso accidentata e anche di eventi casuali che conducono a scoperte eccezionali. Proprio come accaduto a Luca Bindi nel trovare l'ambìto oggetto di una ricerca decennale nello scantinato del suo museo.

[5] A tal proposito si può consultare il breve servizio giornalistico di Rai News disponibile al collegamento http://www.rainews.it/dl/rainews/media/Il-quasi-cristallo-impossibile-alla-ricerca-della-pietra-che-non-dovrebbe-esistere-98654b39-32d0-4a1d-811a-59c32077d0d0.html.

Scuola e Ricerca 2019.indb 157 12/04/19 12:23

L'*inflammaging*: la connessione fra infiammazione, invecchiamento ed alterazioni vascolari

Martina Chiriacò[*]

L'associazione fra patologie legate all'età ed infiammazione è nota da molti anni: la correlazione fra le due condizioni è stata esplorata inizialmente nei primi anni 2000, fino ad affermarsi come rilevante argomento di ricerca e di interesse generale nel decennio successivo. Tale associazione è stata confermata per patologie croniche ad alta prevalenza quali le malattie neurodegenerative, l'aterosclerosi, il cancro e l'insulino-resistenza[1]. Allo stesso modo, un'associazione con l'infiammazione cronica è stata rilevata anche nei tessuti in corso di invecchiamento. Questo ritrovamento scientifico ha portato alla creazione della teoria dell'*inflammaging* (*inflammation* + *ageing*, cioè infiammazione + invecchiamento) che si è affermata come ipotesi in grado di spiegare la connessione fra infiammazione, invecchiamento e malattie croniche, in particolare di natura cardiovascolare[2].

Con il termine *inflammaging* si fa riferimento alla ridotta capacità di una cellula, tessuto o organismo di far fronte ad una varietà di fattori di stress in presenza di un aumentato stato pro-infiammatorio; quest'alterata risposta cellulare è caratteristica di cellule e tessuti che sono andati incontro a senescenza o ad invecchiamento fisiologico. Secondo la teoria proposta, i meccanismi molecolari e cellulari che collegano l'infiammazione e l'invecchiamento sono considerati, almeno in parte, responsabili di molte patologie croniche e degenerative[1].

[*] Maturità Scientifica Liceo "G. Banzi Bazoli" Lecce, 2011. Ammissione alla Scuola Superiore di Studi Universitari e di Perfezionamento Sant'Anna di Pisa, Scienze Mediche. Laurea in Medicina e Chirurgia conseguita presso l'Università di Pisa. Ammissione alla Scuola di Specializzazione in Medicina Interna presso Università di Pisa. Diploma presso Scuola Superiore di Studi Universitari e di Perfezionamento Sant'Anna di Pisa, Scienze Mediche. Pubblicazioni: S. Masi, M. Chiriacò, A. Virdis, *Cardiac remodeling and vascular changes: Same music with a new instrument,* «International Journal of Cardiology», 2019.

[1] C. Franceschi, J. Campisi, *Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases*, in «J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.», 2014, 69 Suppl. 1, pp. S4-9.

[2] C. Franceschi, *et al*., *Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence*, in «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 2000. 908, pp. 244-254.

Scuola e Ricerca 2019.indb 159 12/04/19 12:23

Le più studiate fra queste, date la loro elevata incidenza e prevalenza, sono le malattie cardiovascolari, comprendenti cardiopatia ischemica, infarto miocardico, ictus e malattia vascolare periferica. Le malattie cardiovascolari, infatti, rappresentano la principale causa di morte in tutto il mondo: secondo gli ultimi rilevamenti epidemiologici le malattie cardiovascolari sono responsabili di circa 17,9 milioni di decessi ogni anno (pari al 31% del totale di tutte le morti), principalmente sotto forma di infarto miocardico e ictus[3]. Il notevole impatto delle malattie cardiovascolari è principalmente attribuibile alle conseguenze a lungo termine degli eventi cardiovascolari non fatali, che causano disabilità ed un notevole impiego di risorse sanitarie[4].

I meccanismi patologici che portano alla malattia cardiovascolare clinicamente manifesta possono essere considerati un *continuum* di alterazioni a livello molecolare, cellulare e d'organo. Queste prendono origine dall'esposizione a fattori di rischio che causano alterazioni dell'omeostasi vascolare che, a loro volta, favoriscono la progressione del danno dell'organo traducendosi nelle manifestazioni cliniche della malattia[5].

Alcuni fattori di rischio cardiovascolare quali età, sesso e predisposizione familiare non sono modificabili; le misure preventive si concentrano quindi sulla riduzione e sul controllo dei fattori di rischio modificabili, come ipertensione, obesità, fumo, dislipidemia, diabete mellito e stile di vita "occidentalizzato" (eccessiva assunzione di alcol, mancanza di attività fisica, scarsa igiene del sonno ed elevati livelli di stress).

Negli ultimi decenni nuove molecole sono state proposte come *markers* di rischio cardiovascolare. Fra questi, i mediatori di infiammazione come la proteina C reattiva (PCR), il fibrinogeno e l'interleuchina-1 β (IL-1β) sono state le più studiate: nelle fasi iniziali di malattia cardiovascolare, infatti, quando il danno vascolare non si è ancora manifestato clinicamente (sotto forma, ad esempio, di placche aterosclerotiche o ispessimento delle pareti vasali), i livelli di *markers* infiammatori sono più elevati rispetto ad individui senza malattia cardiovascolare in fase iniziale e mostrano una

[3] G.A. Roth, *et al*., *Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015*, in «Journal of the American College of Cardiology», 2017, 70 (1), pp. 1-25.

[4] T. Thom, *et al*., *Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*, in «Circulation», 2006, 113 (6), pp. e85-151.

[5] V.J. Dzau, *et al*., *The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease),* in «Circulation», 2006, 114 (25), pp. 2850-2870.

Scuola e Ricerca 2019.indb 160 12/04/19 12:23

correlazione positiva con la gravità della malattia aterosclerotica futura[6, 7].

Il rapporto causale fra infiammazione e malattia cardiovascolare è stato dimostrato anche da un recente studio di randomizzazione mendeliana dove sono stati studiati soggetti con la variante Asp358Ala del recettore dell'interleuchina-6 (IL-6R): tale mutazione causa una riduzione dei livelli di IL-6R di membrana portando ad un'attenuazione della risposta infiammatoria mediata da IL-6. I portatori della variante mostravano una riduzione del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari ed in particolare di patologia coronarica[8]. Un recente studio clinico randomizzato ha anche documentato come l'inibizione della via di segnalazione di IL-6 da parte di canakinumab (un anticorpo monoclonale diretto contro IL-1β, precursore di IL-6) possa ridurre la mortalità per malattie cardiovascolari ed il rischio di infarto miocardico e ictus[9].

Nonostante le recenti evidenze scientifiche abbiano confermato l'importanza dello stato infiammatorio nel determinare l'insorgenza di malattie cardiovascolari, il ruolo dell'invecchiamento cellulare e la sua correlazione con l'infiammazione e lo sviluppo di alterazioni vascolari rimane ancora poco chiaro.

Infiammazione ed invecchiamento: l'importanza dei telomeri

Recentemente, la ricerca si è concentrata sullo studio dei telomeri per comprendere meglio il legame tra infiammazione, alterazioni vascolari ed invecchiamento[10]. I telomeri sono sequenze ripetute di DNA situate alle estre-

[6] M.F. Piepoli, *et al*., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*, in «Eur. Heart J.», 2016, 37 (29), pp. 2315-2381.

[7] D.L. Cozlea, *et al*., *The impact of C reactive protein on global cardiovascular risk on patients with coronary artery disease,* in «Current health sciences journal», 2013, 39 (4), pp. 225-231.

[8] N. Sarwar, *et al*., *Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies*, in «Lancet», 2012, 379 (9822), pp. 1205-1213.

[9] P.M. Ridker, *et al*., *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease*, in «New England Journal of Medicine», 2017, 377 (12), pp. 1119-1131.

[10] S. Masi, *et al*., *Association between short leukocyte telomere length, endotoxemia, and severe periodontitis in people with diabetes: a cross-sectional survey*, in «Diabetes Care», 2014, 37 (4), pp. 1140-1147.

Scuola e Ricerca 2019.indb 161 12/04/19 12:23

mità dei cromosomi lineari e hanno la funzione di garantire la stabilità del DNA durante la divisione cellulare. La lunghezza dei telomeri è mantenuta dall'enzima telomerasi, una ribonucleoproteina che estende l'estremità 3' dei telomeri bilanciando la perdita di ripetizioni con la sintesi *de novo* di DNA. A differenza delle cellule germinali in cui la telomerasi è presente ed attiva, la maggior parte delle cellule somatiche hanno bassi o assenti livelli di telomerasi; di conseguenza la lunghezza telomerica si riduce ad ogni divisione cellulare fino a quando diventa insufficiente a garantire la stabilizzazione del DNA. Il raggiungimento della lunghezza critica dei telomeri innesca l'attivazione delle proteine di risposta al danno del DNA *(DNA damage Response Proteins* o *DDR)* che mediano i processi di apoptosi e senescenza cellulare[11,12]. Oltre al loro ruolo come indicatori di invecchiamento cellulare, i telomeri sono stati correlati anche alla presenza di condizioni infiammatorie croniche come diabete, insufficienza renale e broncopneumopatia cronica ostruttiva in cui è stato dimostrato uno squilibrio del sistema telomero/telomerasi. La connessione tra i telomeri e l'infiammazione cronica potrebbe essere bidirezionale, poiché non solo esistono prove che i telomeri accorciati possano attivare la cascata infiammatoria ma anche che NF-kB, un regolatore chiave dell'infiammazione, possa regolare l'attività telomerasica stessa[13,14]. Il legame tra telomeri ed infiammazione è stato esplorato anche attraverso lo studio della lunghezza dei telomeri nei leucociti del sangue periferico, in cui la lunghezza è dipendente dal numero di divisioni cellulari a cui le cellule infiammatorie sono andate incontro, ed è un indicatore di quanto le cellule abbiano proliferato durante un processo infiammatorio, correlandosi anche alla durata ed all'intensità dello stesso[15].

Anche stimoli infiammatori lievi come quelli legati all' infiammazione orale, quando prolungati nel tempo, possono essere associati con una lunghezza ridotta dei telomeri nei leucociti periferici; ciò è stato dimostrato in

[11] R.C. Allsopp, *et al*., *Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts*, in «Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.», 1992, 89 (21), pp. 10114-1018.

[12] F. Rossiello, *et al*., *DNA damage response inhibition at dysfunctional telomeres by modulation of telomeric DNA damage response RNAs*, in «Nature Communications», 2017, 8, p. 13980.

[13] V. Codd, *et al*., *Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease*, in «Nat. Genet.», 2013, 45 (4), pp. 422-427, 427e1-2.

[14] V. Kordinas, *et al*., *The Telomere/Telomerase System in Chronic Inflammatory Diseases. Cause or Effect?*, in «Genes», 2016, 7 (9), p. 60.

[15] J.Y. Wong, *et al*., *The relationship between inflammatory biomarkers and telomere length in an occupational prospective cohort study*, in «PLoS One», 2014, 9 (1): p. e87348.

Scuola e Ricerca 2019.indb 162 12/04/19 12:23

uno studio recente condotto su soggetti affetti da parodontite in cui, dall'analisi dei leucociti periferici, sono stati rilevati telomeri più corti rispetto a soggetti non affetti da parodontite.

L'infiammazione come causa di invecchiamento e malattia cardiovascolare

I telomeri rappresentano solo uno dei molti elementi di connessione fra infiammazione ed invecchiamento cellulare; il loro studio si è anche dimostrato utile nella caratterizzazione del legame tra infiammazione ed alterazioni vascolari correlate all'età, fra cui il rimodellamento vascolare e la malattia cardiovascolare conclamata. Diversi studi osservazionali hanno rilevato un'associazione fra lunghezza telomerica dei leucociti periferici e misure cliniche o subcliniche di danno cardiovascolare[16,17,18]. Un recente studio longitudinale ha dimostrato che il tasso di accorciamento dei telomeri dei leucociti periferici in un periodo di 10 anni, indice di esposizione ad infiammazione ed invecchiamento cellulare, è correlato ad un aumentato spessore carotideo medio-intimale, un indice di rimodellamento vascolare[19]. Di conseguenza, la lunghezza telomerica dei leucociti ha acquisito un ruolo come indicatore di invecchiamento vascolare e di un'elevata esposizione ai fattori di rischio cardiovascolare con conseguente attivazione infiammatoria.

Causalità inversa: l'invecchiamento come causa di infiammazione e malattia cardiovascolare

Se da un lato vi sono molteplici evidenze che l'infiammazione sia cor-

[16] C.J. O'Donnell, *et al*., *Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness: the Framingham Heart Study*, in «Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.», 2008, 28 (6), pp. 1165-1171.

[17] J.J. Fuster, V. Andres, *Telomere biology and cardiovascular disease*, in «Circ. Res.», 2006, 99 (11): pp. 1167-1180.

[18] P. Willeit, *et al*., *Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk*, in «Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.», 2010, 30 (8), pp. 1649-1656.

[19] S. Masi, *et al*., *Rate of telomere shortening and cardiovascular damage: a longitudinal study in the 1946 British Birth Cohort*, in «European heart journal», 2014, 35 (46), pp. 3296-3303.

Scuola e Ricerca 2019.indb 163 12/04/19 12:23

relata all'invecchiamento vascolare e promuova lo sviluppo di malattia cardiovascolare, è anche possibile che sussista una relazione inversa in cui l'invecchiamento stesso (rilevabile tramite lo studio della lunghezza telomerica) potrebbe promuovere l'infiammazione e la malattia cardiovascolare.

A tal proposito è stato dimostrato che la produzione delle citochine infiammatorie interleuchina-1 (IL-1) ed interleuchina-8 (IL-8) in fibroblasti umani aumenta in condizioni di persistente danno al DNA. Questo tipo di danno è associato a senescenza cellulare ed è mediato dall'attivazione prolungata delle proteine della DDR indotta dall'accorciamento dei telomeri. Nello stesso studio è stata effettuata la trasfezione dei fibroblasti con telomerasi esogena: le cellule dotate di attività telomerasica mostravano una ridotta attivazione di DDR e produzione di IL-6, supportando l'ipotesi che la DDR indotta dall' invecchiamento cellulare è coinvolta nella generazione di uno stato infiammatorio[20].

Anche lo studio dell'*uncapping* dei telomeri (un'alterazione della struttura dei telomeri replicazione-dipendente) nella parete vascolare delle arterie ha permesso di rilevare un aumento del livello di attivazione delle proteine della DDR e un'iperattivazione della senescenza indotta dalle proteine p53/p21 in soggetti più anziani rispetto ai giovani adulti. Tale rilevamento è stato anche associato ad un'aumentata espressione delle citochine pro-infiammatorie IL-8 e IL-6[21].

Il legame tra senescenza cellulare e lo sviluppo di alterazioni vascolari è stato studiato anche tramite l'analisi delle cellule muscolari lisce della parete vascolare: i miociti senescenti, presenti spesso nelle placche aterosclerotiche, sono risultati in grado di sviluppare un fenotipo pro-infiammatorio in grado di generare e mettere in circolo elevati livelli di IL-1, promuovendo la chemiotassi delle cellule infiammatorie nella parete vasale e perpetuando lo stato infiammatorio che conduce al danno vascolare[22].

Questi risultati supportano la correlazione tra invecchiamento e la generazione di un ambiente pro-infiammatorio che potrebbe portare ad alterazioni vascolari e, in definitiva, alla malattia cardiovascolare.

[20] F. Rodier, *et al*., *Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion*, in «Nat. Cell. Biol.», 2009, 11 (8), pp. 973-979.

[21] R.G. Morgan, *et al*., *Age-related telomere uncapping is associated with cellular senescence and inflamm ation independent of telomere shortening in human arteries*, in «Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.», 2013, 305 (2), pp. H251-258.

[22] S.E. Gardner, *et al*., *Senescent Vascular Smooth Muscle Cells Drive Inflammation Through an Interleukin-1alpha-Dependent Senescence-Associated Secretory Phenotype*, in «Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.», 2015, 35 (9), pp. 1963-1974.

Scuola e Ricerca 2019.indb 164 12/04/19 12:23

Nuovi meccanismi implicati nell'invecchiamento, infiammazione e malattia cardiovascolare

Oltre all'influenza dei fattori di rischio tradizionali sullo sviluppo delle malattie cardiovascolari, una recente linea di ricerca ha indagato alcuni dei nuovi meccanismi che collegano infiammazione, invecchiamento e malattie cardiovascolari. Negli ultimi vent'anni, la ricerca si è concentrata sull'influenza della genetica nello sviluppo delle malattie cardiovascolari ed in particolare sulle mutazioni trasmesse tramite la linea germinale. Recenti evidenze indicano un ruolo importante delle mutazioni somatiche acquisite che possono essere importanti sia nello sviluppo di malattie cardiovascolari che, potenzialmente, di altre patologie correlate all'età.

La maggior parte di queste mutazioni somatiche non hanno solitamente alcun effetto sulla funzione cellulare o, in alternativa, sono letali e causano la morte cellulare. Alcune cellule mutanti possono tuttavia ottenere un vantaggio in termini di sopravvivenza, portando quindi alla proliferazione della linea cellulare discendente dalla singola cellula mutata[23]. Questo processo è per lo più significativo nei tessuti ad elevata capacità proliferativa come il sistema ematopoietico dove nelle cellule staminali/progenitrici accumulano mutazioni somatiche nel tempo e grazie al vantaggio di sopravvivenza, è possibile individuare la progenie clonale della cellula mutata tramite l'analisi del sangue periferico. Quando la percentuale di cloni mutanti nel sangue periferico supera il 2% della conta leucocitaria, la condizione è definita come ematopoiesi clonale dal potenziale indeterminato (*Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential* o *CHIP*) e rappresenta uno stato pre-neoplastico che conferisce un aumentato rischio di sviluppare neoplasie ematologiche (con un tasso di progressione di circa lo 0,5% ogni anno)[24].

Soggetti portatori di CHIP mostrano un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause che non è esclusivamente attribuibile allo sviluppo di neoplasie ematologiche. L'eccesso di mortalità dei soggetti con CHIP potrebbe essere conferito da un aumentato rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari: è stato infatti confermato che la CHIP rappresenta non solo un semplice indicatore di invecchiamento cellulare, ma che possa direttamente aumentare il rischio di malattie cardiovascolari ed in particolare il rischio di malattia co-

[23] P. Libby, B.L. Ebert, *CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential),* in «Circulation», 2018, 138 (7), pp. 666-668.

[24] D.P. Steensma, *et al*., *Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes*, in «Blood», 2015, 126 (1), pp. 9-16.

Scuola e Ricerca 2019.indb 165 12/04/19 12:23

ronarica ed infarto miocardico promuovendo l'aterosclerosi[25]. Questa ipotesi è stata supportata sia dal rilevamento di un maggior grado di calcificazione delle arterie coronarie in soggetti portatori di CHIP che dallo studio di topi predisposti allo sviluppo di ipercolesterolemia trapiantati con midollo osseo derivante da topi *knockout* per il gene Tet2 (una mutazione comune rilevabile nella CHIP), i quali sviluppano lesioni aterosclerotiche più estese rispetto ai controlli.

Inoltre, la mutazione di Tet2 è associata ad un'elevata espressione di geni pro-infiammatori quali IL-1 e IL-6, ed insieme alla mutazione V617F di Jak2 (un'altra mutazione comune riscontrabile nella CHIP) incrementa la capacità dei neutrofili di formare trappole extracellulari, aumentando il rischio di trombosi e di eventi coronarici acuti[26].

In conclusione, la comprensione della relazione tra infiammazione, invecchiamento e malattie cardiovascolari è ancora parziale, ma sono disponibili sempre più evidenze che suggeriscono uno legame stretto e reciproco fra infiammazione ed invecchiamento nel determinare lo sviluppo di malattie cardiovascolari.

[25] S.J. Aiswal, *et al*., *Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes*, in «N. Engl. J .Med.», 2014, 371 (26), pp. 2488-2498.

[26] S.J. Aiswal, *et al*., *Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease*, in «N. Engl. J. Med.», 2017, 377 (2), pp. 111-121.

Scuola e Ricerca 2019.indb 166 12/04/19 12:23

INDICE

Presentazione
Antonella Manca ..... p. 3

Introduzione
Ennio De Simone ..... “ 5

La sedazione in endoscopia digestiva
Mauro Manno ..... “ 7

Natura e funzione dell’arbitrato
Paola Licci ..... “ 23

Produzione di nanoparticelle solido-lipidiche tramite membrane
Chiara D’Oria ..... “ 43

Cancro, sostanze cancerogene e alimentazione
Valeria Saracino ..... “ 49

Cenni alla formazione e alle proprietà di eterostrutture semiconduttrici
Alessandro Surrente ..... “ 87

La memoria è un movimento dinamico
Emanuela de Luca ..... “ 95

Un breve viaggio nella struttura delle informazioni su internet: il Semantic Web
Simone Manco ..... “ 109

L’inapplicabilità del modello medico ai modelli psicologici
Roberto Miglietta ..... “ 119

La relazione che cura
Marta de Luca ..... “ 131

L’impossibile scoperta dei quasicristalli
Giuliano Chiriacò ..... “ 147

*L’*inflammaging*: la connessione fra infiammazione, invecchiamento ed alterazioni vascolari*
Martina Chiriacò ..... “ 159

Finito di stampare
nel mese di aprile 2019
dalle Arti Grafiche Favia - Bari
per conto delle Edizioni Grifo
via Sant'Ignazio di Loyola, 37 - Lecce

Scuola e Ricerca 2019.indb 168 12/04/19 12:23