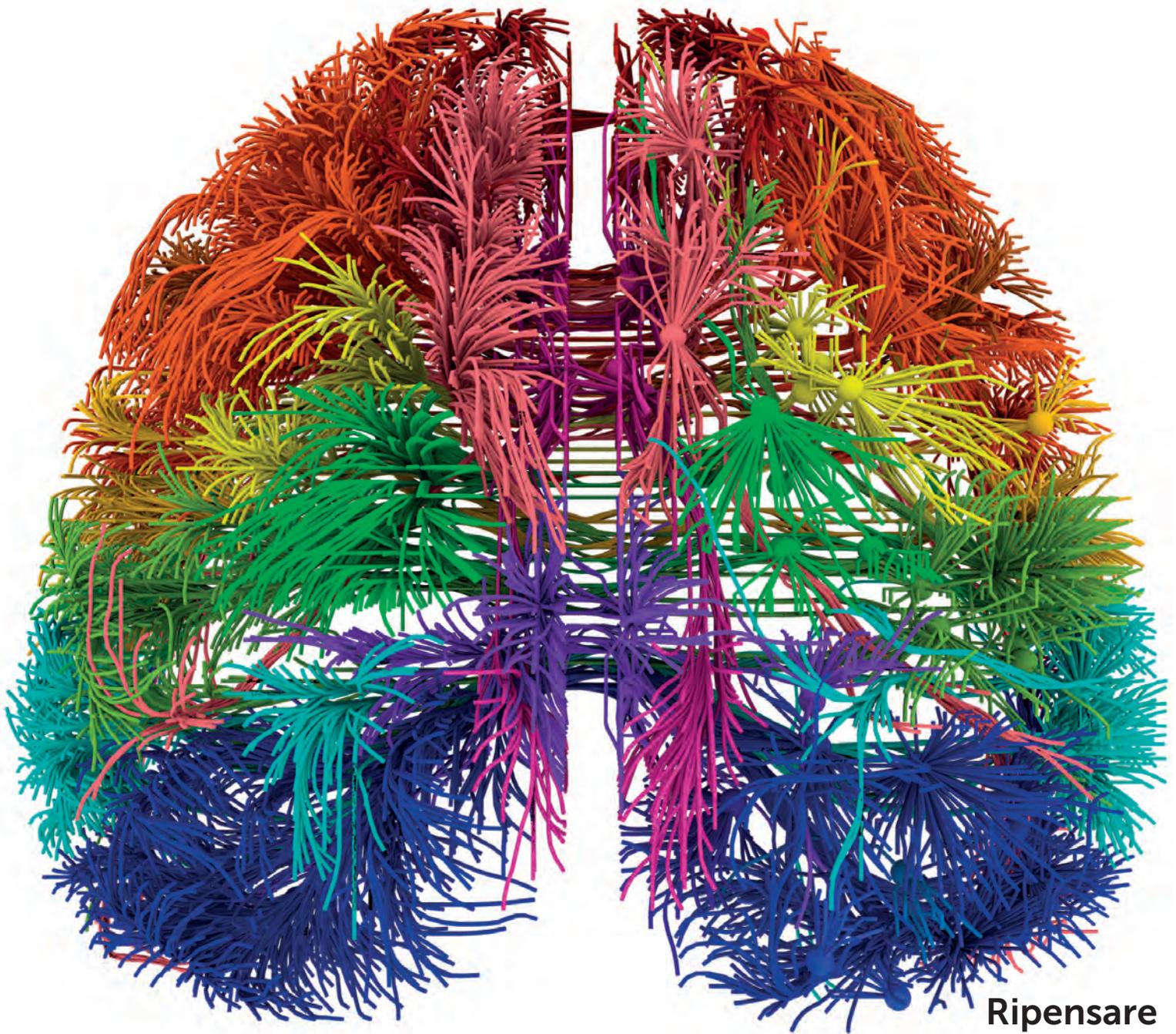


ANNO VI (XLIII) - n. 4 - DICEMBRE 2020

# Neuro+med

Trimestrale di informazione medico-scientifica

*news*



Ripensare  
le demenze



Nati  
per correre



Riabilitazione  
degli arti superiori



Prevenire  
il melanoma

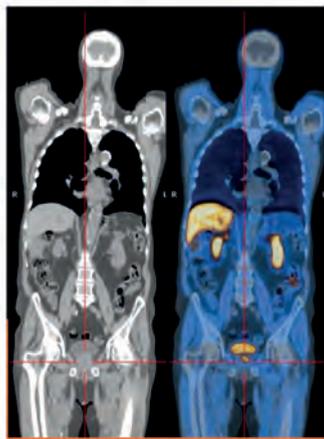


Psicoanalisi  
e Neuroscienze

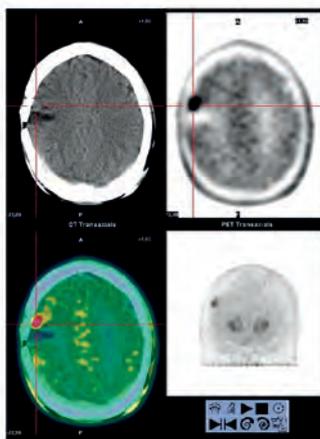
# PET-TC

TECNOLOGIA D'AVANGUARDIA  
PER DIAGNOSI TEMPESTIVE  
ED ACCURATE

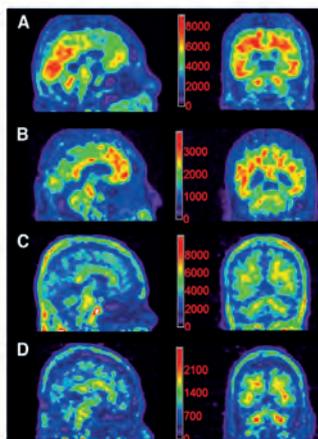
in campo oncologico e neurologico



**$^{18}\text{F}$ -COLINA PET/TC**  
indicata nella  
valutazione dei  
pazienti con carcinoma  
prostatico



**$^{18}\text{F}$ -DOPA PET/TC**  
indicata nella  
valutazione dei tumori  
cerebrali, neuroendocrini  
e sospetto per malattia  
di Parkinson



**$^{18}\text{F}$ -FLORBETABEN  
E  $^{18}\text{F}$ -FLORBETAPIR**  
per pazienti con  
decadimento cognitivo e  
malattia di Alzheimer



**$^{18}\text{F}$ -FDG PET/TC**  
indicata nelle patologie  
neoplastiche per la  
ricerca del tumore  
primitivo e di eventuali  
metastasi, nella  
valutazione post  
terapeutica dei tumori  
e in campo neurologico



Per info & prenotazioni  
Tel. +39.0865.929522/244  
[medicinanuclare@neuromed.it](mailto:medicinanuclare@neuromed.it)

# Sommario

## SPECIALE COVID-19

- 2 Coronavirus e patologie neurologiche
- 4 Idrossiclorochina e Coronavirus

## CLINICA

- 6 Una mente da difendere
- 10 Alzheimer: occorre una valutazione accurata
- 12 Il sottile equilibrio tra cuore e mente
- 14 Se l'ipertensione "desincronizza" il cervello
- 16 Nati per correre
- 20 Riabilitare gli arti superiori

## FRONTIERE

- 22 La PET applicata allo studio delle piante
- 24 Se il cancro lancia una "neuroinvasione"
- 26 Moli-sani e Human Technopole

## NETWORK

- 28 Eccellenze in Cardiologia
- 30 Prevenire il Melanoma
- 32 Prestigioso incarico al prof Mario Malzoni

## NEWS

- 34 Psicoanalisi e Neuroscienze
- 38 La terapia rigenerativa per le ischemie degli arti
- 40 Parkinson. Superare i limiti della malattia

## FONDAZIONE

- 42 Una Notte Europea dei Ricercatori virtuale

## COME FUNZIONA

- 45 Cacciatori di molecole

## L'INTERVISTA

- 48 Costantino Iadecola



## Trimestrale di informazione medico-scientifica

ANNO VI (XLIII) - n. 4 - DICEMBRE 2020

Registrato presso il Tribunale di Isernia al n. 140/2015 R.G.V.G.

### Sede legale

Via Atinense, 18 - 86077 Pozzilli (IS)  
info@neuromed.it

### Direttore responsabile

Pasquale Passarelli  
pasquale.passarelli@neuromed.it

### In Redazione

Americo Bonanni  
americo.bonanni@neuromed.it  
Caterina Gianfrancesco  
redazione@neuromed.it

### Sede redazione

Via dell'Elettronica, 4  
86077 Pozzilli (IS)  
Tel. 0865/915403 - fax 0865/915411  
redazione@neuromed.it

*Lettere e articoli firmati impegnano solo la responsabilità degli Autori. Citando la fonte, articoli e notizie possono essere ripresi, in tutto o in parte, senza preventiva autorizzazione.*

### Ideazione Grafica & Stampa

Grafica Isernia  
86070 Sant'Agapito (IS)  
Tel. 0865 41 43 47  
www.graficaisernina.it



[www.neuromed.it](http://www.neuromed.it)

Puoi leggere Neuromed News anche on line nella versione sfogliabile, consultabile sul sito [www.neuromed.it/rivista-neuromed-news/](http://www.neuromed.it/rivista-neuromed-news/)



Se vuoi ricevere Neuromed News a casa, mandaci il tuo indirizzo a [redazione@neuromed.it](mailto:redazione@neuromed.it)

## Lo studio

Domenico A. Restivo, Diego Centonze, Alessandro Alesina, Rosario Marchese-Ragona. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/L20-0845>

# Coronavirus e patologie neurologiche



Uno degli effetti della Miastenia Gravis: disturbi nel movimento degli occhi

L'infezione da COVID-19 può sviluppare la Miastenia gravis, una malattia che colpisce il punto di contatto tra neuroni e cellule muscolari

**T**ra le complicanze neurologiche che possono colpire alcuni pazienti a seguito dell'infezione da Coronavirus c'è anche la Miastenia gravis, una patologia che causa debolezza muscolare e affaticamento. I primi tre casi sono stati descritti in un report che vede tra i firmatari il professor **Diego Centonze**, Responsabile dell'Unità di Neurologia dell'I.R.C.C.S. Neuromed, assieme al professor **Domenico Restivo** – il principale autore del lavoro – dell'Unità di Neurologia dell'ospedale "Garibaldi" di Catania, al professor Rosario Marchese-Ragona dell'Università di Padova e al dottor Alessandro Alesina dell'Università di Catania. Pubblicato sulla rivista scientifica *Annals of Internal Medi-*

*cine*, il report, segnalato anche su "COVID Reference International" tra i Top 10 nel giorno della sua pubblicazione, descrive la situazione di tre pazienti ricoverati tra Catania e Padova.

Dopo essere stati colpiti da COVID-19, questi pazienti hanno cominciato ad avvertire sintomi di debolezza muscolare e disturbi nel movimento degli occhi. Le indagini neurologiche hanno portato alla diagnosi di Miastenia gravis. "Si tratta – dice il professor Restivo – di una patologia autoimmune piuttosto rara nella quale l'organismo crea anticorpi che vanno a colpire la giunzione neuromuscolare, il punto di contatto dove i segnali elettrici dei neuroni



vengono trasmessi alle fibre muscolari. Il risultato è un difetto nella trasmissione nervosa, con conseguente debolezza a carico di uno o più gruppi di muscoli”.

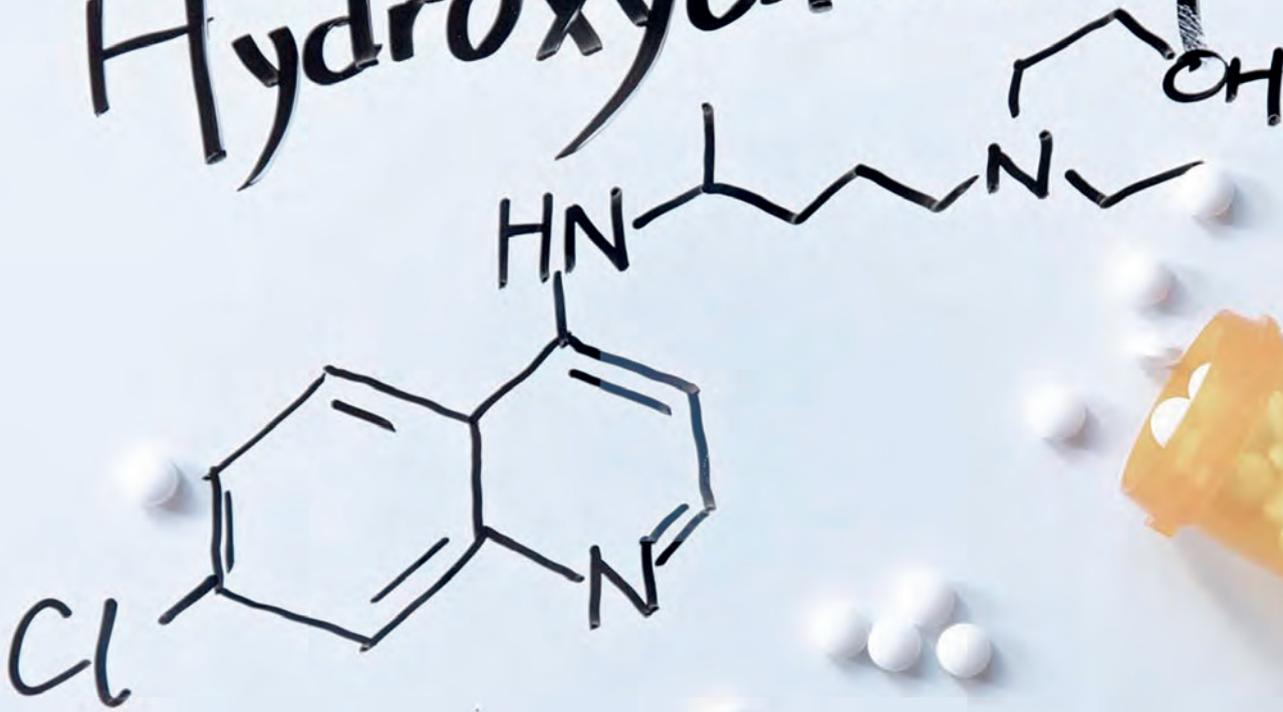
“Che alcune infezioni possano scatenare patologie neurologiche autoimmuni – aggiunge il professor Centonze – è un fenomeno già noto. Ora sappiamo che anche il virus SARS-CoV-2 è capace di causare questo effetto. Le ipotesi più probabili sono due: la prima è che, nella sua reazione all’infezione, il sistema immunitario crei anticorpi diretti contro determinate componenti del virus, una risposta normale. Ma quelle componenti sono simili ad alcuni recettori presenti nelle giunzioni

neuromuscolari, che possono quindi finire sotto l’attacco degli anticorpi stessi. La seconda ipotesi è che il virus possa rompere il delicato equilibrio che impedisce al sistema immunitario di attaccare il proprio organismo, come osservato per esempio in risposta ad altre infezioni virali, batteriche o in seguito a vaccinazioni”.

“L’infezione da COVID-19 – conclude Centonze - non si limita a colpire l’apparato respiratorio, ma può interessare diversi apparati del nostro organismo. Conoscere a fondo le complicazioni, anche neurologiche, potrà così aiutare i clinici ad affrontare meglio la patologia nelle sue varie manifestazioni”. ■

**L’infezione non si limita a colpire solo l’apparato respiratorio**

# Hydroxychloroquine



## Idrossiclorochina e Coronavirus

Contributo di Neuromed, Mediterranea Cardiocentro di Napoli e Università di Pisa al dibattito scientifico

**Uno studio epidemiologico, con la partecipazione di 33 centri ospedalieri italiani, mostra che questo farmaco riduce del 30% il rischio di morte nei pazienti ospedalizzati per COVID-19**

**È** un risultato che porta un contributo positivo al dibattito in corso su scala internazionale relativamente all'utilizzo dell'idrossiclorochina nella attuale pandemia. Una ricerca condotta su 3.451 pazienti ricoverati in 33 ospedali di tutto il territorio nazionale italiano (lista dei centri clinici partecipanti, allegata), mostra infatti che l'uso di questo farmaco riduce del 30% il rischio di morte nei pazienti colpiti da COVID-19.

Lo studio, pubblicato sulla rivista scientifica *European Journal of Internal Medicine*, è stato coordinato dal Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, in collaborazione con Mediterranea Cardiocentro di Napoli e

Università di Pisa, e ha visto la partecipazione di 33 centri ospedalieri che hanno formato la collaborazione CORIST (COVid-19 RiSk and Treatments). I ricercatori hanno analizzato i dati relativi a 3.451 pazienti ricoverati per COVID-19: sono stati presi in esame numerosi parametri, tra i quali le patologie pregresse, le terapie che seguivano prima di essere colpiti dall'infezione e le terapie intraprese in ospedale specificamente per il trattamento del COVID-19. Tutte queste informazioni sono state confrontate con l'evoluzione e l'esito finale dell'infezione. "Abbiamo potuto osservare – spiega **Augusto Di Castelnuovo**, epidemiologo del Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione del

## Lo studio

Augusto Di Castelnuovo, Simona Costanzo, Andrea Antinori, Nausicaa Berselli, Lorenzo Blandi, Raffaele Bruno, Roberto Cauda, Giovanni Guaraldi, Lorenzo Menicanti, Ilaria My, Giustino Paruti, Giuseppe Patti, Stefano Perlini, Francesca Santilli, Carlo Signorelli, Enrico Spinoni, Giulio G. Stefanini, Alessandra Vergori... Licia Iacoviello. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study.

European Journal of Internal Medicine, In Press

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.08.019>

Neuromed, attualmente presso Mediterranea Cardiocentro di Napoli – che i pazienti ai quali è stata somministrata idrossiclorochina hanno avuto un tasso di mortalità intraospedaliera inferiore del 30% rispetto a quelli che non avevano ricevuto questo trattamento, naturalmente a parità delle altre condizioni valutate. I nostri dati sono stati sottoposti ad analisi statistiche estremamente rigorose, che hanno tenuto conto di tutte le variabili e tutti i possibili fattori di confondimento che potessero entrare in gioco e hanno valutato il ruolo di questo farmaco in svariati sottogruppi di pazienti. Il risultato favorevole al-

siclorochina nella terapia dei pazienti ospedalizzati per Coronavirus. Ulteriori studi osservazionali e trial clinici attualmente in corso permetteranno di valutare con precisione il ruolo del farmaco e le modalità di somministrazione più adeguate. Ma i dati della collaborazione CORIST sostengono l'utilizzo nei pazienti COVID-19 dell'idrossiclorochina alle



dosi usate in Italia (200 mg, due volte al giorno), più basse di quelle usate in studi effettuati in altri Paesi e che non hanno os-

**Il dottor Augusto di Castelnuovo e la professoressa Licia Iacoviello**

servato un'efficacia del farmaco".  
l'uso dell'idrossiclorochina si è mantenuto invariato, rivelandosi particolarmente efficace nei pazienti che, al ricovero, mostravano uno stato infiammatorio più evidente".

"In attesa di un vaccino, identificare terapie efficaci contro il COVID-19 rappresenta una priorità assoluta – dice **Licia Iacoviello**, Direttore del Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione di Neuromed e professore ordinario di Igiene e Sanità Pubblica all'Università dell'Insubria a Varese – e siamo convinti che questa ricerca darà un contributo importante al dibattito internazionale sul ruolo dell'idros-

servato un'efficacia del farmaco".  
"In questi mesi – commenta **Giovanni de Gaetano**, Presidente di Neuromed – l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha raccomandato uno stop all' utilizzo dell'idrossiclorochina sulla base di uno studio osservazionale internazionale, successivamente ritirato dagli stessi autori della ricerca. Ora i dati dello studio CORIST, derivanti da una straordinaria collaborazione nazionale, potranno aiutare le Autorità competenti a meglio chiarire il ruolo dell'idrossiclorochina nel trattamento dei pazienti COVID-19". ■



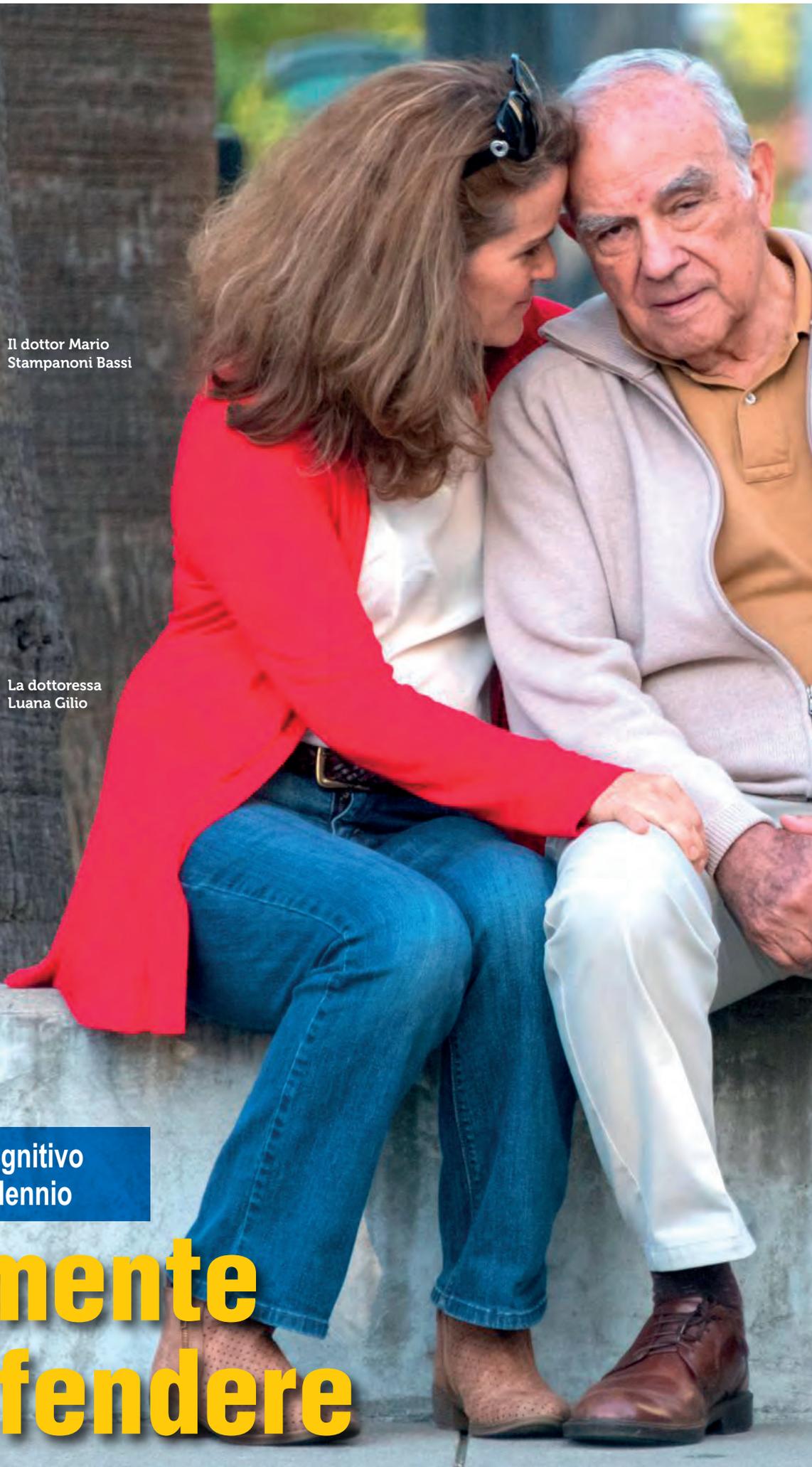
CLINICA



Il dottor Mario  
Stampanoni Bassi



La dottoressa  
Luana Gilio



Il deterioramento cognitivo  
sfida per questo millennio

# Una mente da difendere



**U**lisce torna dal suo viaggio di venti anni, e tutti sanno com'è andata. L'incontro con Penelope, i Proci, e poi suo padre Laerte. E qualcuno ha azzardato che proprio il Laerte dell'Odissea sia un caso ben descritto di demenza. Un uomo vigoroso in gioventù, uno degli Argonauti. Ma durante quei venti anni il suo intelletto sembra deteriorato. È vissuto nella stalla delle capre, pensando solo agli animali e aggirandosi nei giardini. Riconoscerà Ulisse solo quando quest'ultimo gli ricorderà lontani episodi, come il numero di alberi che avevano piantato assieme tanti anni prima. Forse lo stesso vivere tra i giardini lo riporta alla sua gioventù. Segni di una memoria lontana che appare intatta, mentre quella più recente è fragile, caratteristiche che molto spesso vengono associate ad alcune forme di demenza.

Platone, Aristotele, Pitagora, tutti vedevano la demenza come una normale, inevitabile, conseguenza dell'invecchiamento. Fu un altro greco, Posidonio di Apamea, il primo a distinguere tra un declino delle facoltà mentali sicuramente dovuto all'età e un altro che, per cause sconosciute, poteva comparire anche prima. Una distinzione davanti alla quale, quasi duemila anni dopo, si trovò Alois Alzheimer (e non solo lui, vedi box), che nel 1906 esaminò il caso di una donna cinquantenne con sintomi di demenza. Dopo la sua morte, esaminando al microscopio i tessuti cerebrali, Alzheimer vide le caratteristiche placche e grovigli oggi ben noti come segni distintivi della malattia che prese il suo nome.

"Oggi – dice **Mario Stampanoni Bassi**, Neurologo dell'Unità di Neurologia del Neuromed – il termine demenza sta scomparendo per lasciare il posto a quello di 'deterioramento cognitivo'. Ma dobbiamo dire subito che non stiamo parlando di una unica malattia: piuttosto siamo di fronte a processi patologici anche molto diversi tra loro che iniziano in modo differente ma, con

**"La memoria diminuisce se non la tieni in esercizio."**

**"Rimane intatta ai vecchi l'intelligenza, a patto che rimangano fermi gli interessi e l'operosità."**

*Cicerone - De Senectute*

il passare degli anni, danno luogo a manifestazioni cliniche sostanzialmente simili. La prima distinzione che dobbiamo fare è quella tra le demenze che si presentano a seguito di altre patologie (ad esempio ipotiroidismo, tumori, alcune malattie infettive, eventi vascolari) e quelle neurodegenerative, progressive. Le prime possono essere affrontate, o rallentate, trattando la patologia alla base. Per le altre è aperta una sfida scientifica che diventerà sempre più importante nei prossimi anni”.

## Una prevenzione efficace è possibile

“Per la nostra società – dice **Luana Gilio**, Psicologa dell’Unità di Neurologia dell’IRCCS Neuromed - quello del deterioramento cognitivo è un problema destinato ad aggravarsi. Attualmente nel mondo vi sono dieci milioni di nuove diagnosi di demenza ogni anno. Un numero che aumenterà drammaticamente per via dell’invecchiamento della popolazione”.

Mentre la ricerca mondiale sta impegnando enormi risorse nello studio delle demenze e delle possibili terapie, ci sono dei punti fermi nel campo della prevenzione, e sono anche molto familiari. “Prendiamo ad esempio l’Alzheimer – continua Gilio – gli studi epidemiologici suggeriscono che questa malattia condivide molti fattori di rischio con le patologie cardiovascolari, come diabete, obesità, fumo, ipertensione. Si calcola che un 10% di riduzione di queste condizioni porterebbe a una diminuzione dell’8% dei casi di Alzheimer entro il 2050”.

Saggezza antica insomma: una vita sana non significa solo un cuore migliore, ma anche un cervello più efficiente. “Tutti lo sanno – dice Gilio - tutti ripetono il vecchio motto latino, e magari tutti se lo dicono a cena tra amici. Eppure quanti sono veramente impegnati a mangiare correttamente e fare attività fisica? Qui stiamo parlando di prevenire quella che probabilmente rappresenta la paura più grande degli esseri umani, credo molto più grande dell’infarto: la perdita delle capacità mentali. Dovrebbe essere una motivazione sufficiente”.

Oggi c’è però un altro concetto che si sta affermando con forza: riserva cognitiva. Il nostro sistema nervoso è incredibilmente flessibile, capace di adattarsi anche alle situazioni più difficili. Magari la patologia degenerativa potrà attaccare i neuroni, potrà cominciare a danneggiare inesorabilmente alcune aree cerebrali. Ma il cervello può usare le parti ancora sane come circuiti alternativi, e continuare a funzionare. “Solo che bisogna addestrarlo – dice Gilio - E lo possiamo fare sfidandolo continuamente. L’istruzione, gli interessi culturali, imparare cose nuove, sono tutti attrezzi da palestra. Perché abitueranno il nostro cervello a mantenersi elastico, pronto a reagire. Si costruirà, appunto, una riserva, che potrà scendere in campo quando qualcosa comincerà a funzionare male. Il danno neurologico potrà esserci, ma in una mente attiva le manifestazioni cliniche si presenteranno molto più tardi”.

Le armi a disposizione della clinica sono ancora poche. “Cominciano ad apparire – continua Stampanoni Bassi – nuovi farmaci. Non vediamo ancora una vera svolta decisiva, ma proprio grazie ai trattamenti innovativi si stanno compiendo grandi passi in avanti nella conoscenza di queste patologie. In anni passati era quasi inutile distinguere tra le varie forme di demenza, mentre oggi le nuove terapie impongono una diagnosi estremamente precisa, oltre che precoce”.

gono una diagnosi estremamente precisa, oltre che precoce”.

Anche se una classificazione netta e precisa risulta sempre difficile, sono quattro le principali forme di deterioramento cognitivo. A cominciare dalla più famosa, l’Alzheimer, che, soprattutto nelle prime fasi, colpisce specificamente la memoria. Poi c’è quella di origine vascolare, causata da alterazioni nel flusso di sangue che possono comparire improvvisamente, a seguito di un ictus, oppure gradualmente con il progressivo deterioramento della circolazione sanguigna verso il cervello. La fronto-temporale, invece, appare più articolata a seconda della regione cerebrale che viene inizialmente colpita, e infatti oggi si parla più che altro di ‘spettro fronto-temporale’. Le alterazioni possono interessare prevalentemente il comportamento, colpendo in particolare l’area cerebrale che valuta il modo di agire in base al contesto e alle situazioni in cui ci si trova. Oppure possono riguardare il linguaggio, con l’incapacità di formulare parole (afasia), oppure con la perdita del significato delle parole stesse. Se all’inizio la patologia interessa maggiormente l’emisfero destro, invece, ci si potrà trovare davanti all’incapacità di riconoscere i volti delle persone. Infine la demenza a corpi di Levy, che deve il suo nome a delle caratteristiche sfere, composte dalla proteina alfa-sinucleina, che si riscontrano all’interno dei neuroni. Le sue manifestazioni iniziali riguardano soprattutto l’attenzione, la capacità di reagire alle situazioni e alcuni segni motori simili al Parkinson (malattia con la quale condivide la presenza degli aggregati di alfa sinucleina).

“Stiamo parlando – dice ancora Stampanoni Bassi – di patologie che spesso si sovrappongono in vario modo, soprattutto nel caso di problemi vascolari che vanno ad aggravare una situazione, ad esempio, di Alzheimer. Ma se consideriamo le differenti caratteristiche nelle manifestazioni iniziali, queste ci stanno facendo conoscere molte cose del cervello e dei suoi meccanismi. Conoscenze che rappresentano un aiuto prezioso per le numerose linee di ricerca e prospettive terapeutiche che vediamo all’orizzonte. C’è però qualcosa che possiamo dire con forza: si può fare molto per prevenire o ritardare il deterioramento cognitivo (vedi box, ndr)”. ■



# Alzheimer: occorre una valutazione accurata



La dottoressa Anna Elisa Castellano

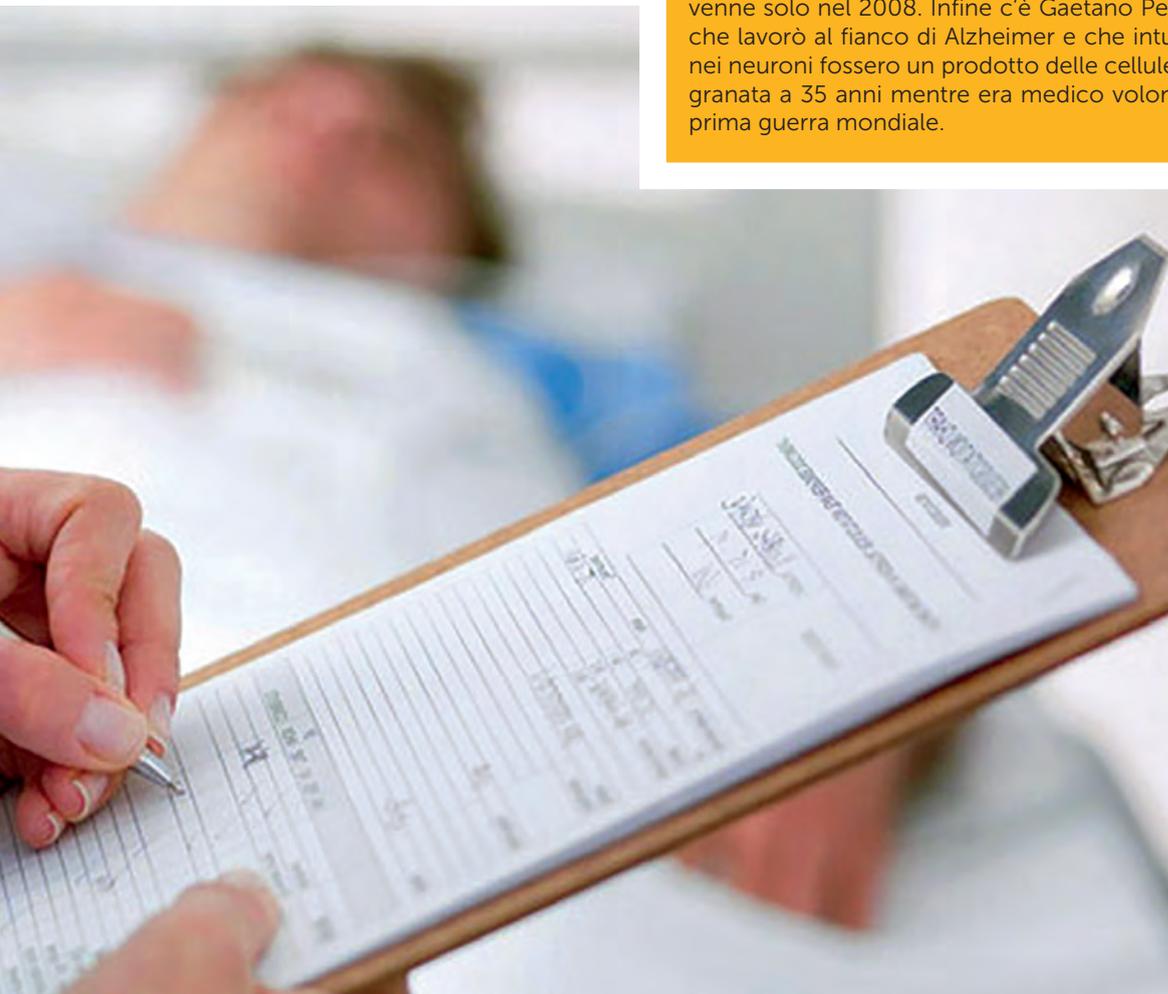


**D**istrazioni e dimenticanze sono cose che accadono a tutti, quasi stravaganze che possono diventare aneddoti. C'è però un momento in cui qualcosa diventa evidente. L'efficienza nel lavoro e nella vita quotidiana può diminuire, oppure possono avvenire modifiche nella personalità, o ancora si possono fare azioni poco coerenti. "In genere – spiega la dottoressa **Anna Elisa Castellano**, del Centro per le demenze, UOC di Neurologia I del Neuromed – sono i parenti, i colleghi, gli amici ad accorgersene. Hanno notato cambiamenti, a volte scambiandoli per una depressione o per uno stress eccessivo. Può anche essere il paziente stesso a ren-

dersi conto che qualcosa è cambiato, soprattutto se è relativamente giovane. In ogni caso, a questo punto inizia un processo di indagine molto preciso. L'anamnesi è la base fondamentale. Da quanto tempo ci sono queste anomalie? I disturbi sono andati peggiorando nel tempo? La persona è affetta da qualche patologia? Quest'ultima informazione è particolarmente importante, ad esempio nel caso sia presente un ipotiroidismo, una carenza vitaminica, un tumore, una lesione vascolare a livello cerebrale o una disfunzione del fegato. Tutte condizioni che possiamo affrontare alla base. Importatissime le malattie cardiovascolari, prima di tutto perché sono fattori che

aumentano il rischio di demenza, mentre la loro prevenzione e cura con terapie specifiche può avere risvolti positivi anche nella prevenzione della demenza stessa.

L'osservazione, il colloquio con la persona e con l'accompagnatore, sono i pilastri su cui si poggierà il successivo percorso di indagine. "La visita neuro-



logica – Continua Castellano – permette di escludere deficit neurologici sensoriali o motori, indicativi di patologie alternative. Poi arriva il momento dei test di laboratorio e strumentali, dagli esami del sangue per le indagini metaboliche alla risonanza magnetica per valutare la presenza di atrofia associata o meno ad altre alterazioni a livello cerebrale. Infine i test cognitivi, che ci guideranno nel valutare lo stato del paziente e delle sue funzioni cerebrali in quel momento".

A questo punto il neurologo può essersi fatto un'idea chiara della patologia, e dei passi da intraprendere. "Ma può essere necessario – spiega la neurologa – un approfondimento stru-

## Un po' di storia su questa malattia

La malattia di Alzheimer ha in realtà due, se non tre, padri. Oltre al medico da cui prende il nome, che lavorava a Monaco, c'era negli stessi anni a Praga un altro neurologo, Oskar Fischer, che scoprì le stesse formazioni nei tessuti nervosi derivati da autopsie su persone affette da demenza. Però il famoso psichiatra Emil Kraepelin usò il termine "Malattia di Alzheimer", che così divenne di uso comune, relegando all'oscurità il medico praghese. In più Fisher era ebreo, e dopo l'invasione tedesca della Cecoslovacchia fu arrestato dalla Gestapo per essere deportato nel campo di Terenzin, dove nel 1942 fu picchiato a morte dai carcerieri. La riscoperta internazionale del suo lavoro, che alcuni considerano addirittura più preciso di quello di Alzheimer, avvenne solo nel 2008. Infine c'è Gaetano Perusini, psichiatra di Udine che lavorò al fianco di Alzheimer e che intuì come gli aggregati visti nei neuroni fossero un prodotto delle cellule stesse. Fu ucciso da una granata a 35 anni mentre era medico volontario al fronte durante la prima guerra mondiale.

**La visita neurologica permette di escludere deficit indicativi di patologie alternative**

mentale, ad esempio se ci sono ancora dubbi sulla specifica forma di demenza. In questi casi si rivela particolarmente utile la PET, che mostrerà il metabolismo del glucosio nel cervello evidenziando eventuali aree meno attive. Sempre attraverso la PET potremo anche valutare gli accumuli di proteina amiloide, specifica per l'Alzheimer".

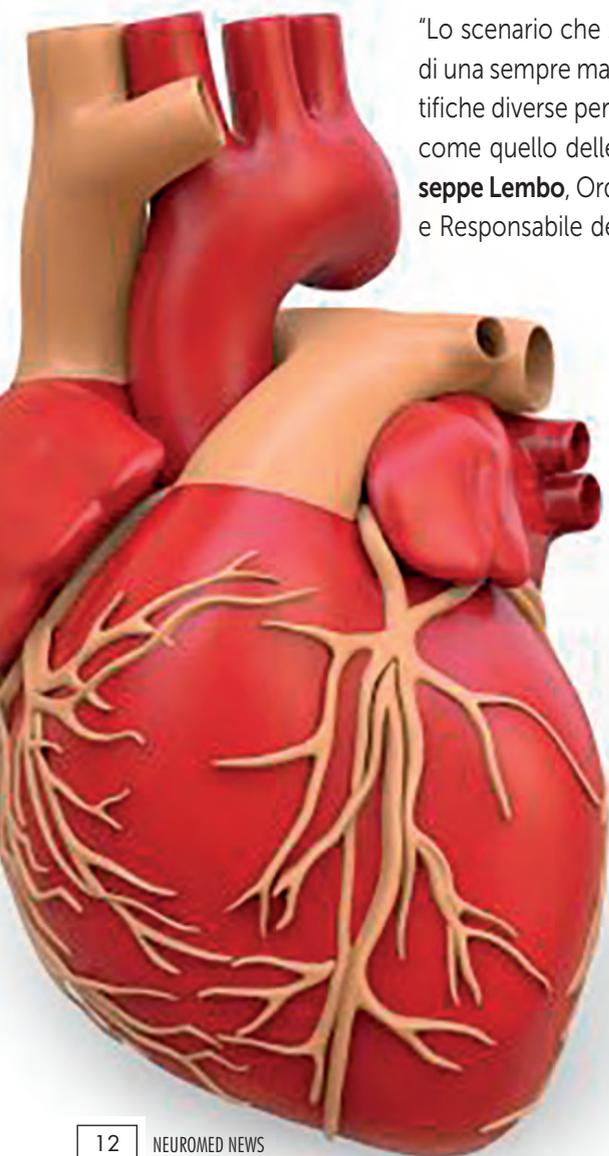
Una patologia che evolve nel tempo, da seguire con costanza, come sottolinea Castellano: "L'eventuale progressione della malattia, la sua velocità, sono fattori importantissimi. Per questo sono previste rivalutazioni regolari, soprattutto per quanto riguarda i test cognitivi, in genere a distanza di sei mesi". ■

# Il sottile equilibrio tra cuore e mente

Ruolo del sistema cardiovascolare e di quello immunitario nella nascita delle demenze



Da sinistra:  
il dottor Marco De Risi,  
il professor Giuseppe Lembo  
e l'ingegner Lorenzo Carnevale



“Lo scenario che stiamo prospettando è quello di una sempre maggiore unità tra culture scientifiche diverse per affrontare un problema vasto come quello delle demenze”. Il professor **Giuseppe Lembo**, Ordinario dell'Università Sapienza e Responsabile del Dipartimento di Angio-cardio-neurologia e Medicina Traslazionale del Neuromed, traccia in questo modo una visione che è alla base del progetto di ricerca “Interfacce cerebrovascolari-immunitarie: ricerca di una firma immunitaria che associ l'ipertensione alla disfunzione cognitiva”.

Il progetto è stato finanziato nell'ambito della 5° Joint Transnational Call ERANet per le patologie cardiovascolari (ERA-CVD), lanciata dalla Commissione Europea per promuovere pro-

getti di ricerca transnazionali focalizzati sulla prevenzione delle demenze vascolari tramite diagnosi precoce delle patologie cardiovascolari. In Italia il bando, finanziato dal Ministero della Salute, era rivolto ai soli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.C.S.) e all'Istituto Superiore di Sanità. Solo quattro dei progetti proposti sono stati finanziati, e quello Neuromed, di cui Lembo è capofila, risulta l'unico tra gli I.R.C.C.S. italiani e primo finanziato in Europa. Il focus di questa iniziativa, che vede la partecipazione della Tel-Aviv University in Israele, della Hacettepe University in Turchia, della Jagellonian University in Polonia e dello University Health Network in Canada, è sul ruolo del sistema immunitario nella nascita dell'ipertensione e dei danni che questa causa al cervello. Il progetto è il quarto finanziamento consecutivo ottenuto nel framework ERANet, il secondo assegnato al prof. Lembo in seguito ad altri due vinti dall'unità della professoressa Daniela Carnevale, neuroscienziata e professore ordinario dell'Università Sapienza presso il Dipartimento di Angio-cardio-neurologia e Medicina Traslazionale del Neuromed.

“Negli ultimi anni – dice Lembo - ci siamo sempre più resi conto che il sistema immunitario

partecipa all'insorgenza dell'ipertensione e contribuisce ai danni che essa causa in diversi distretti del nostro organismo. Molti studi hanno infatti dimostrato che vari elementi dell'immunità modulano l'effetto che l'ipertensione ha sui cosiddetti 'organi bersaglio'. E nonostante sia protetto da un sistema vascolare unico, il cervello non fa eccezione. Ecco perché vogliamo approfondire il ruolo che le varie componenti del sistema immunitario possono svolgere nell'evoluzione del deterioramento cognitivo causato dall'ipertensione".

È il concetto di "unità neurovascolare", o meglio "unità neuroimmunovascolare", una complessa interazione tra apparati a prima vista completamente diversi. "Il nostro obiettivo – continua il Responsabile del Dipartimento - è di studiare a fondo come, nei pazienti ipertesi, le cellule immunitarie si comportano a livello della barriera ematoencefalica" (che divide i vasi sanguigni dalle cellule cerebrali, "isolando" queste ultime e filtrando le sostanze che possono o non possono passare, ndr).

Il progetto europeo si affianca ad un'altra iniziativa, finanziata dal Ministero della Salute, che il Dipartimento di Agio-cardio-neurologia e Medicina Traslazionale porta avanti in collaborazione con l'I.R.C.C.S. Multimedica di Milano. Anche in questo caso, protagonista è il ruolo che l'ipertensione e la variabilità del controllo pressorio possono avere nello sviluppo del declino cognitivo, soprattutto puntando a individuare il cosiddetto "danno precoce" dal neuroimaging effettuato presso la diagnostica radiologica del Neuromed ed elaborate con i metodi avanzati di analisi dall'ingegner Lorenzo Carnevale.

Naturalmente, in entrambi i progetti è cruciale la valutazione neuropsicologica del paziente. "Ciò che valutiamo – dice il dottor **Marco De Risi**, psicologo clinico del Dipartimento di Angio-cardio-neurologia e Medicina Traslazionale – è l'esistenza di una associazione tra il danno precoce, rilevato dalle indagini strumentali, e più o meno marcate disfunzioni cognitive. La diagnosi, infatti, è soprattutto clinica, ed è per questo che, attraverso test di memoria, attenzione, linguaggio e funzioni esecutive, individuiamo 'pattern' di

performance, con una particolare attenzione all'impatto sulla vita quotidiana. Queste informazioni cognitive, unite ai risultati della diagnostica per immagini e allo screening per patologie cardiovascolari, ci potranno dare una visione molto più ampia e complessa".

"La demenza – conclude Lembo – appare sempre più come il punto di arrivo di tante patologie diverse. Vasi sanguigni e cervello non sono qualcosa di separato, non è solo questione di portare ossigeno alle cellule del sistema nervoso: c'è un rapporto molto più complesso, che mette in relazione l'attività dei neuroni, il loro metabolismo e lo stato di salute dei vasi che li alimentano, ed il rapporto con il sistema immunitario che partecipa al mantenimento della fisiologia cerebrovascolare ma che allo stesso tempo può contribuire al danno. Andiamo quindi verso una cultura ampia, non più rigorosamente suddivisa in campi di azione separati. Ecco perché sono convinto che i prossimi anni vedranno sempre

**Neuromed  
unico  
I.R.C.C.S. ita-  
liano, e primo  
in Europa, ad  
aver vinto un  
finanzia-  
mento per un  
progetto  
scientifico  
sulla preven-  
zione delle  
demenze va-  
scolari**



di più una integrazione tra discipline: neurologia, cardiologia, immunologia e psicologia in un percorso clinico-assistenziale e di ricerca in cui il binomio "cuore-cervello" diventa sempre più codificato, per il beneficio del paziente e per l'avanzamento della conoscenza". ■

# Se l'ipertensione "desincronizza" il cervello

In alcuni pazienti affetti da ipertensione arteriosa il danno alle strutture nervose inizia molto presto, ancor prima che siano comparsi segni clinici di deterioramento cognitivo o che la risonanza magnetica tradizionale possa identificare alterazioni evidenti a carico del cervello. Una ricerca

condotta dal Dipartimento di Angiocardiologia e Medicina Traslazionale dell'I.R.C.C.S. Neuromed evidenzia ora come sia possibile individuare precocemente le alterazioni cerebrali che potranno portare alla demenza vascolare.

Publicato sulla rivista scientifica *Hypertension*, lo studio ha utilizzato un particolare metodo di risonanza magnetica, la risonanza magnetica funzionale a riposo, o "resting-state fMRI" (rs-fMRI). Questo

esame, eseguito su una persona completamente a riposo e non impegnata in alcun compito, permette di evidenziare le attivazioni neuronali nel tempo, cioè i pattern di attivazione dei network attraverso i quali le diverse aree cerebrali scambiano informazioni e si coordinano.

"Studiando un campione di pazienti

ipertesi, e confrontandoli con un pari numero di soggetti normotesi – dice l'ingegner **Lorenzo Carnevale**, primo firmatario del lavoro scientifico – abbiamo potuto vedere una serie di alterazioni in alcuni network cerebrali, in particolare quelli che rispondono agli stimoli visivi, decidono la risposta a questi stimoli e quindi la eseguono. Sono funzioni che richiedono una stretta sincronizzazione, che invece negli ipertesi appare disturbata".

Proprio questi cambiamenti funzionali sarebbero il primissimo segno di un danno determinato dall'elevata pressione arteriosa. "Anche se in questa fase il paziente può non essere consapevole del danno cerebrale e del deterioramento cognitivo in atto – spiega Carnevale – pensiamo che una serie di test specifici e dedicati (valutazione cognitiva e neuroimaging avanzato con rs-fMRI) possa evidenziare le sottili alterazioni in atto, che riteniamo possano aiutarci a individuare chi ha un rischio maggiore di evoluzione verso la demenza vascolare".

"Mentre gli effetti acuti dell'ipertensione sul cervello, come nel caso dell'ictus, sono ben noti da tempo – commenta Giuseppe Lembo, Professore ordinario dell'Università Sapienza di Roma e Responsabile del Dipartimento di Angiocardiologia e Medicina Traslazionale del Neuromed –



L'ingegner Lorenzo Carnevale

c'è anche un danno cronico, progressivo e silenzioso, che può colpire le funzioni cognitive. Ricordiamo che in almeno il 50% dei casi di demenza si riscontra una concomitante patologia vascolare. Per questo è importante che

i clinici possano avere a disposizione strumenti migliori per determinare se un paziente iperteso sia a rischio di evoluzione verso il declino cognitivo, in modo da affrontare nel modo più adeguato la situazione". ■



### **Lo studio**

Lorenzo Carnevale, Angelo Maffei, Alessandro Landolfi, Giovanni Grillea, Daniela Carnevale, Giuseppe Lembo, Brain functional MRI highlights altered connections and functional networks in hypertensive patients, Hypertension

DOI: <https://www.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15296>

# Nati per correre

La nostra colonna vertebrale  
è il risultato di una lunga evoluzione  
ma la stiamo usando male



Il professor Gualtiero  
Innocenzi

A high-angle photograph of a woman with dark hair tied back, wearing a white short-sleeved crop top, black shorts, and light-colored sneakers. She is running on a light-colored, textured paved surface. Her right arm is bent at the elbow, and her left arm is extended downwards. She is looking down at her feet. The background is a vast, uniform expanse of the same paved surface.

**I**n Tanzania, vicino al lago Laetoli, c'è una specie di sentiero, lungo appena 27 metri e composto da 70 semplici impronte scavate nella cenere vulcanica solidificata. Sono state lasciate da un nostro lontanissimo antenato, l'*Australopithecus afarensis*, e rappresentano i primi passi su due zampe di un ominide. Per questo motivo la zona è stata dichiarata Patrimonio dell'Umanità dall'UNESCO.

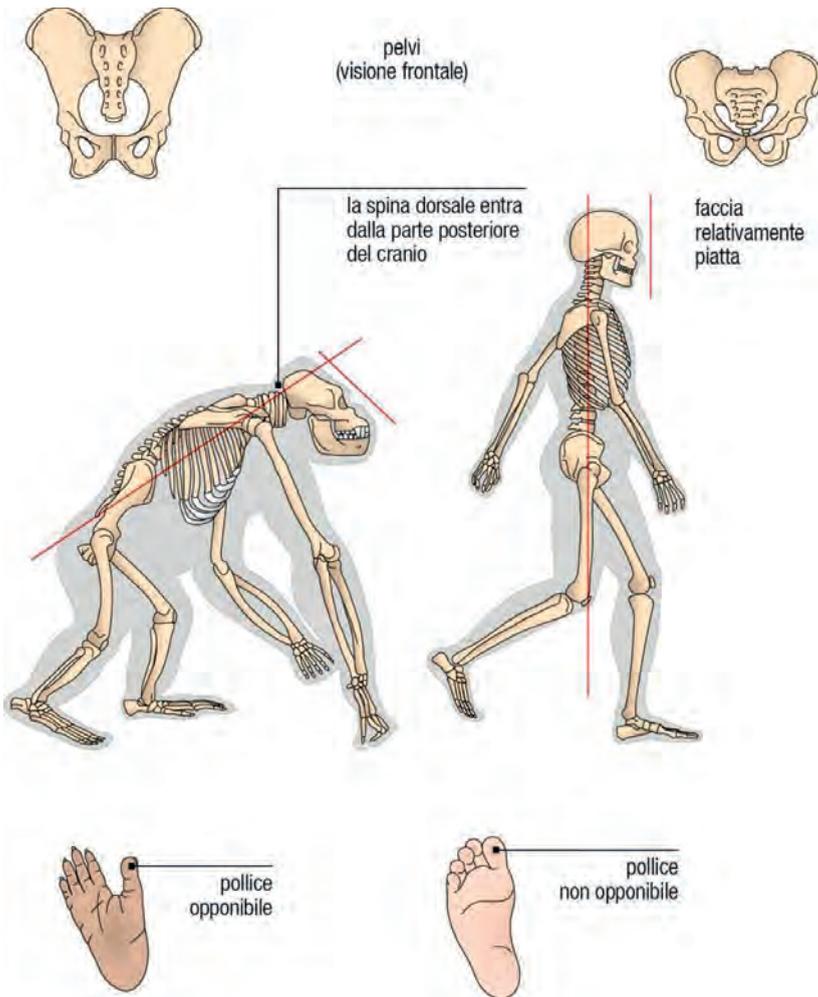
Sono passati tre milioni e mezzo di anni da quando l'*Australopiteco* è passato da quelle parti. Camminava sì, ma non in modo continuo, e con un corpo che conservava la capacità scimmiesca di vivere sugli alberi. "La successiva evoluzione – dice il professor **Gualtiero Innocenzi**, Responsabile dell'Unità di Neurochirurgia 1 del Neuromed – ci ha trasformati in esseri completamente bipedi, cosa che ha comportato modifiche importanti per la distribuzione dei carichi del corpo. Questo ha portato a un profondo adattamento della colonna vertebrale umana, ma non solo: dobbiamo infatti parlare di un 'sistema' scheletrico in cui l'adattamento ha riguardato anche il bacino ed il cranio. Il risultato è che tutta questa struttura negli umani è molto diversa da quella delle scimmie, anche quelle più vicine a noi da un punto di vista evolutivo".

Ma questi cambiamenti non riguardano solo il camminare: secondo una ricerca pubblicata sulla rivista *Nature* qualche anno fa, l'evoluzione ha favorito in modo particolare la capacità di correre per lunghe distanze. Forse era utile alla caccia, o per sfuggire ai predatori, in ogni caso il nostro corpo sembra proprio progettato per affrontare maratone giornaliere. "E qui – continua Innocenzi – arriviamo al punto cruciale dal punto di vista medico. Per i nostri antenati camminare o

correre era questione di vita o di morte. Ma oggi la gran parte del nostro tempo la passiamo seduti. L'evoluzione ha progettato una macchina precisa e complessa. Potremmo dire che, se qualche volta ci dà problemi, la cosa più probabile è che non la stiamo utilizzando secondo il 'manuale di istruzioni' fornito dalla natura".

Insomma, se tutti i giorni usiamo una macchina di formula uno per portare i figli a scuola, e per il resto del tempo la lasciamo in garage, è difficile che ci durerà molto. E poi c'è un altro problema: paradossalmente la specie umana è un po' vittima del suo stesso successo. "Il fatto è che viviamo molto di più dei nostri predecessori. – spiega il neurochirurgo - Il miglioramento delle condizioni ambientali, i minori pericoli della vita quotidiana e i passi in avanti della medicina ci permettono il lusso di invecchiare, che centinaia di migliaia di anni fa non esisteva. E anche la nostra colonna vertebrale, così efficiente per la lunghezza della vita media di quei tempi, oggi ha tutto il tempo di deteriorarsi, andando incontro alle tipiche malattie degenerative come quelle artrosiche".

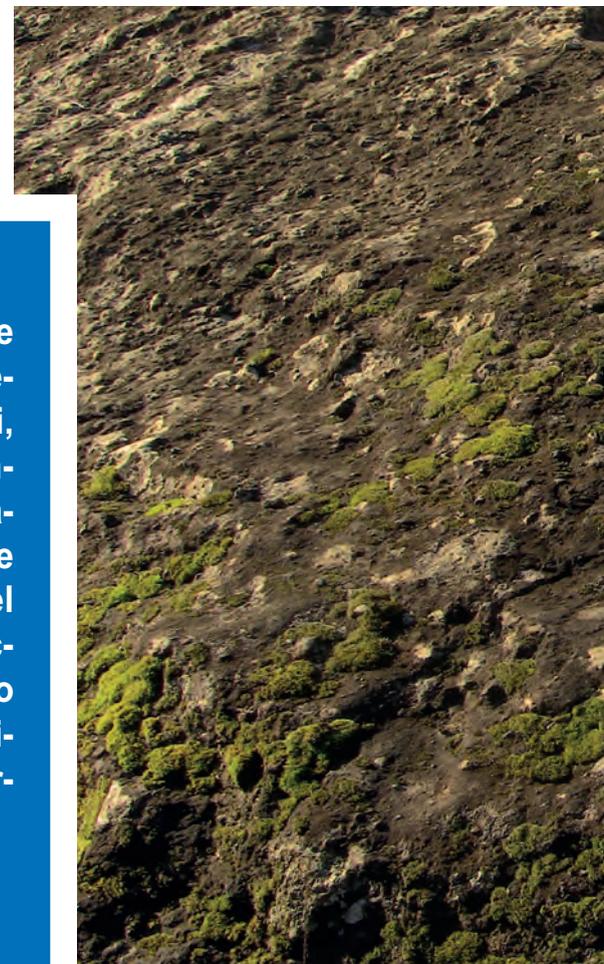
Prevenire i disturbi della colonna vertebrale diventa allora riassumibile in poche parole: tornare ad essere "primitivi". "Combattere la sedentarietà – dice ancora Innocenzi – è sicuramente il primo passo. Una camminata veloce, una corsa anche non impegnativa, faranno tornare il nostro corpo, almeno



Come si è modificato il nostro sistema scheletrico con la conquista della posizione eretta

## Antichi sentieri italiani

Non sono certo vecchie come quelle di Laetoli in Tanzania, e neanche così storicamente cruciali, ma anche in Italia abbiamo le impronte lasciate dai passi, rigorosamente bipedi, di una antica specie ominide. Sono le "Ciampate del diavolo", nel comune di Tora e Piccilli, in provincia di Caserta. Sono state lasciate, si pensa, da tre individui della specie *Homo heidelbergensis* circa 350.000 anni fa.



in parte, alle condizioni di quel lontano antenato che ogni giorno doveva cercare del cibo per sopravvivere. Con l'avanzare dell'età, poi, si va incontro alla perdita di massa muscolare, la cosiddetta sarcopenia, un problema che può riguardare anche la colonna vertebrale, che è letteralmente 'spalmata' di muscoli. Anche qui, l'esercizio e la corretta alimentazione possono fare molto".

Esercizio fisico e corretta alimentazione sono, curiosamente, le stesse raccomandazioni che vengono date per la prevenzione cardiovascolare, un'osservazione che Innocenzi vuole sottolineare: "Assieme al Dipartimento di Epidemiologia, quest'anno abbiamo pubblicato un lavoro sulla rivista scientifica Journal of Spine. Siamo stati in grado di evidenziare come i comuni fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (sedentarietà, fumo, obesità, ipercolesterolemia, diabete) siano responsabili anche di un aumento di rischio per la stenosi lombare, una delle patologie spinali più frequenti soprattutto tra gli anziani". ■

## Anche la musica rock canta l'evoluzione

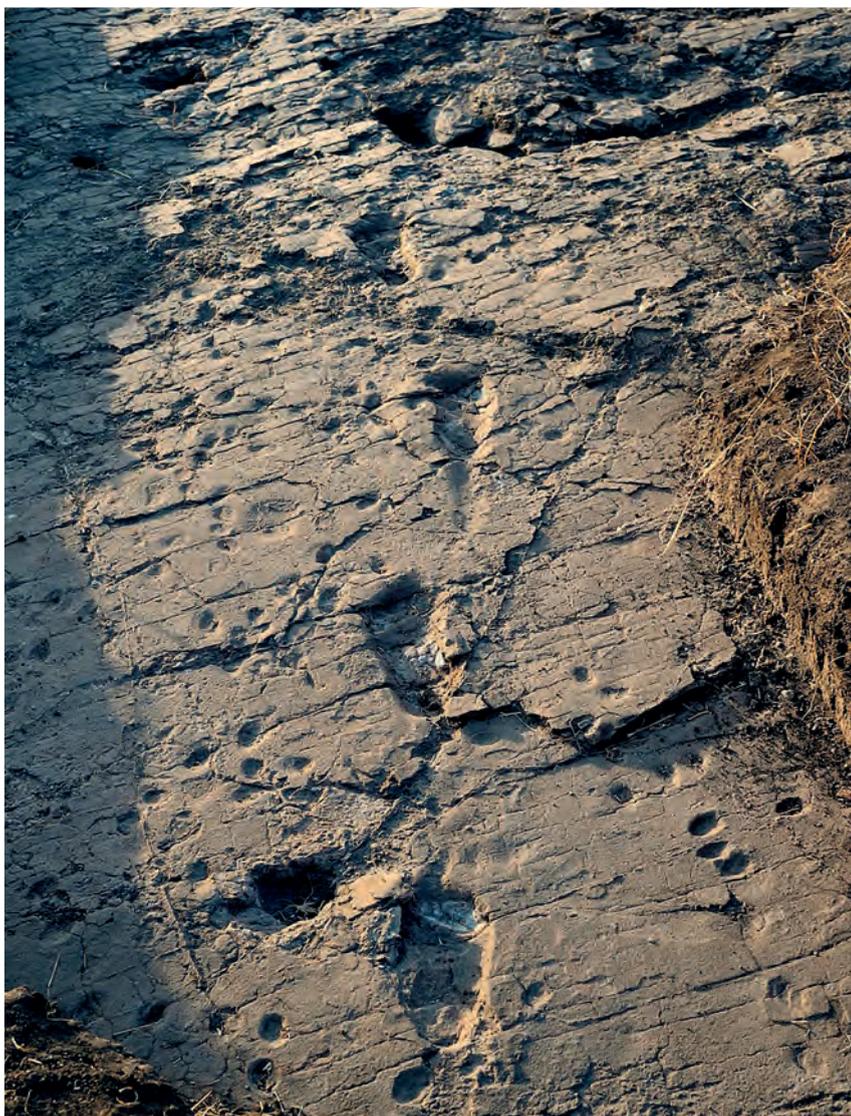
I passaggi evolutivi che hanno portato i nostri antenati a diventare bipedi sono stati celebrati anche nel rock. La canzone è "La conquista della posizione eretta" del Banco del Mutuo Soccorso, contenuta nel Long Playing "Darwin".

*Steli di giunco e rughe d'antica pietra  
Odore di bestia orma di preda  
Nient'altro vede il mio sguardo prono  
Se curva è la mia schiena.*

*L'urlo rintrona per la volta tutta  
Fino ai vulcani sale e poi resto a guardare  
E bevono i miei occhi i voli i salti  
Le mie foreste e gli altri.*

*Potessi drizzare il collo oltre le fronde  
E tener ritto il corpo opposto al vento  
Io provo e cado e provo  
E ritto sto per un momento.*

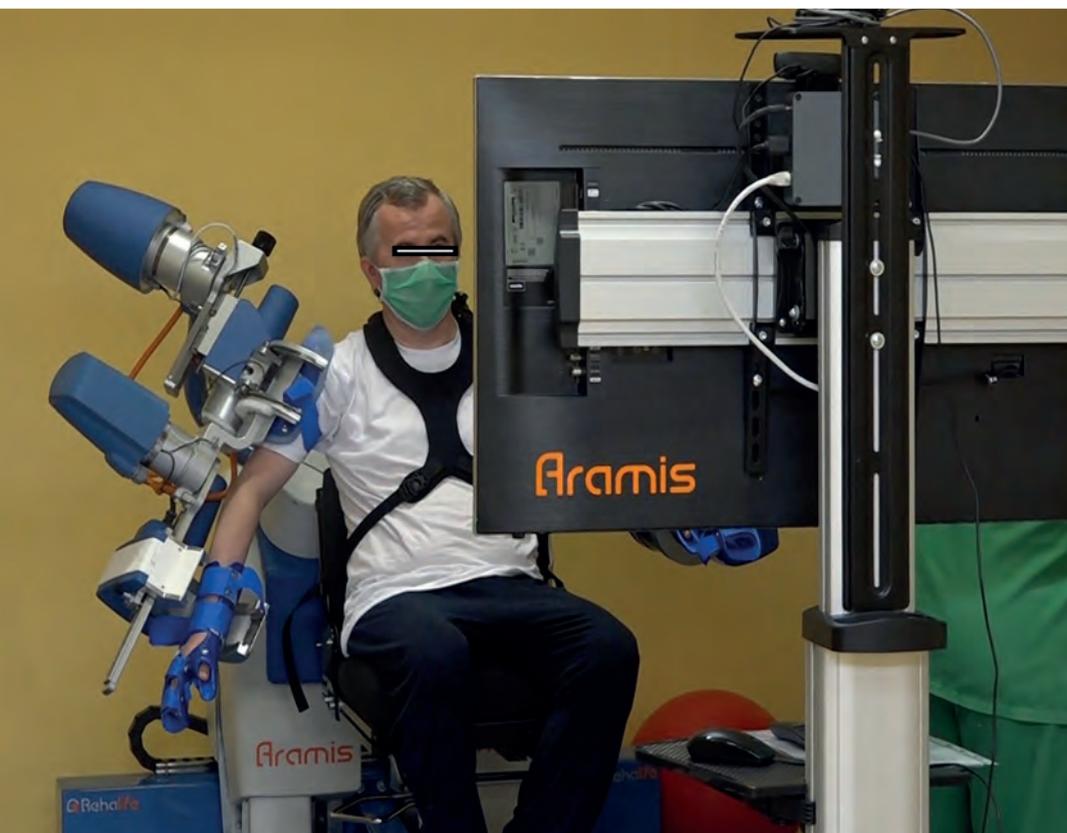
*E dove l'aria in fondo tocca il mare  
Lo sguardo diritto può guardare.*



In alto i primi passi dell'*Australopithecus afarensis* in Tanzania

# Riabilitare gli arti superiori

Grazie al sistema robo-meccatronico, più efficienza e velocità nel reinserimento del paziente nella vita quotidiana



Il sistema robo-meccatronico ARAMIS prende il suo nome da uno dei tre moschettieri del celebre romanzo di Alexandre Dumas. Acronimo di 'Automatic recovery arm motility informatized station', con il moschet-

La funzionalità di un braccio o quella di una mano sono elementi essenziali per la vita di un individuo. Aspetti altrettanto fondamentali sono costituiti dal recupero dell'autosufficienza e dal reinserimento nella società dopo che una lesione del Sistema Nervoso ha causato una disabilità rilevante. In questa prospettiva, l'Unità Operativa di Neuroriabilitazione dell'I.R.C.C.S. Neuromed di Pozzilli (IS) fa un nuovo passo in avanti per aiutare i pazienti nei quali, a seguito di un ictus o di altre lesioni nervose centrali o periferiche, i movimenti di un arto superiore siano stati compromessi.

tiere ha un forte punto in comune: il valore del braccio. E proprio per ridare forza e valore al braccio che Neuro-med schiera questo nuovo dispositivo. Composto da due esoscheletri simmetrici, uno per ciascun arto superiore, permette l'esecuzione di esercizi riabilitativi, assistiti da un complesso software che analizza in tempo reale le condizioni del paziente interagendo continuamente anche con gli operatori.

Il paziente, in dettaglio, siede all'interno del dispositivo e le sue braccia vengono fissate ad esoscheletri, che le av-



Il dottor Ennio Iezzi



volgono e faranno in modo di interpretare i suoi movimenti e di accompagnarli in modo da ripristinare le funzionalità attraverso l'addestramento. Il paziente è inoltre proiettato in una realtà virtuale attraverso uno schermo dove sono collocati oggetti con i quali il paziente deve interagire mentre l'arto è guidato dall'esoscheletro. La possibilità di manipolare oggetti virtuali fornisce al paziente spinte motivazionali che migliorano l'effetto del trattamento neuroriabilitativo. Il tutto sotto la costante supervisione degli operatori, che seguiranno il programma specifico deciso dai clinici con il supporto di un sofisticato software.

"ARAMIS – dice il dottor **Ennio Iezzi**, Responsabile dell'Unità di Neuroriabilitazione – è un sistema innovativo capace di rispondere alle molteplici esigenze che si incontrano nel per-

corso neuroriabilitativo del paziente. I sistemi robotici, in genere, necessitano della conservazione di un minimo residuo motorio a livello dell'arto colpito, tale da consentire al sistema robotico di analizzare il movimento che si vuole compiere ed assisterlo con l'ausilio di un esoscheletro. Con Aramis, invece, è possibile approcciare il trattamento neuroriabilitativo anche nei pazienti con completa assenza di movimento a livello dell'arto superiore. Semplicemente, l'esoscheletro che guida l'arto plegico impone dei movimenti che hanno le stesse caratteristiche (velocità, ampiezza, accelerazione e forza) del movimento eseguito con l'arto sano. Con questa acquisizione Neuro-med amplia e perfeziona l'offerta neuroriabilitativa, accelerando il recupero funzionale e restituendo il paziente ad una vita più autonoma, con un importante impatto positivo sulle sue interazioni sociali". ■

**È importante  
che il pa-  
ziente recu-  
peri  
l'autosuffi-  
cienza con il  
conseguente  
reinserimento  
nella società  
dopo la le-  
sione grave**



FRONTIERE

# La PET applicata allo studio delle piante

## Nuove prospettive per l'agricoltura del futuro

**V**iene applicata anche alle piante la nuova piattaforma PET recentemente sviluppata per piccoli animali presso l'IRCCS Neuromed.

La tecnologia della PET (tomografia a emissione di positroni) sarà impiegata per studiare il metabolismo vegetale e potrà fornire risultati scientifici innovativi per l'agricoltura del futuro.

La piattaforma PET per la ricerca nasce dalla collaborazione tra Neuromed e la Huazhong University of Science and Technology (HUST) di Wuhan, in Cina. Con questo innovativo strumento, una tecnologia che molti conoscono per il suo impiego originale nel campo della diagnostica umana viene estesa alle ricerche scientifiche sulle piante, grazie alla collaborazione con l'Università di Teramo.

“Questa iniziativa – dice **Nicola D’Ascenzo**, professore nel Dipartimento di Ingegneria Biomedica della HUST e Responsabile del Dipartimento di Fisica Medica ed Ingegneria del Neuromed – è una delle prime al mondo a utilizzare la PET per lo studio degli organismi vegetali. Le piante, come tutti gli esseri viventi, manifestano i processi metabolici in forme e tempi diversi, aspetti che ora andremo a studiare, in modo da capire non solo il metabolismo normale, ma anche come una pianta reagisce agli stress, ad esempio in condizioni di siccità, o di fronte ai fenomeni del cambiamento climatico”.

“Grazie alla PET – spiega **Michele Pisante**, professore di Agronomia e coltivazioni erbacee all’Università degli Studi di Teramo – potremo comprendere i meccanismi di risposta delle piante coltivate a differenti condizioni di disponibilità e qualità idrica e



di elementi della nutrizione minerale, ma anche alle frequenti alterazioni dello spettro luminoso che si verificano durante le fasi di accrescimento e di sviluppo. La possibilità di effettuare in tempo reale misure dirette non invasive sulle piante consente di individuare precocemente e seguire l'evoluzione di un determinato fenomeno nel tempo. Ne consegue che una diagnosi affidabile per la verifica tempestiva e precoce delle condizioni sub-ottimali di crescita delle piante coltivate rappresenta un topic di rilevante interesse, soprattutto se associato alle variazioni di natura biochimica che si verificano nei sistemi e apparati vegetali.

L'utilizzo di avanzate tecnologie digitali, attraverso una appropriata 'cross fertilization' delle competenze scientifiche, rappresenta un efficace ed importante supporto per la rilevazione e il monitoraggio di tali variazioni, con lo sguardo rivolto alle future applicazioni di Intelligenza Artificiale".

Quali sono le capacità di una particolare pianta coltivata di adattarsi alla carenza di acqua? Come reagisce una pianta di fronte al cambiamento climatico dovuto all'accumulo di anidride carbonica in atmosfera? Sono solo alcune delle domande a cui si



Il professor  
Nicola  
D'Ascenzo



Il dottor  
Emanuele  
Antonecchia  
con l'apparecchio PET

cercherà di dare risposta. L'obiettivo è di fornire conoscenze innovative che potranno guidare le scelte future per un'agricoltura più sostenibile, sempre più capace di reagire alle sfide e in grado di sostenere i bisogni di una popolazione mondiale in aumento. Senza dimenticare l'aspetto formativo: proprio la collaborazione tra Neuromed e Università di Teramo aiuterà a formare ricercatori con competenze disciplinari assolutamente nuove, proiettati a pensare e gestire l'inarrestabile complessità dei fenomeni.

"Siamo di fronte – continua D'Ascenzo – ad una strategia ben precisa: non limitarsi alla medicina, ma estendere le ricerche alle scienze della vita in generale. Le applicazioni in agricoltura sono il migliore esempio di questa impostazione"

"Si tratta di un programma di ricerca originale e innovativo, frutto della collaborazione fra enti e competenze molto lontane tra loro, non solo geograficamente – commenta **Giovanni de Gaetano**, Presidente dell'I.R.C.C.S. Neuromed – Un centro di ricerca non deve mai isolarsi in se stesso, né dal territorio e dalla vita della gente. Con questo nuovo progetto lo dimostriamo ancora una volta. Difendere la salute delle persone significa prevenire e curare le patologie, certo, ma anche pensare all'alimentazione, all'ambiente e alle grandi sfide che attendono l'intera umanità. Le ricerche collaborative condotte nel nostro centro potranno acquistare anche un grande valore per il territorio che ci circonda, per i coltivatori e per i produttori della filiera agroalimentare". ■

## La PET

L'esame con la PET (tomografia a emissione di positroni) che viene ora effettuato sulle piante è praticamente identico a quello già utilizzato per i pazienti in ospedali e centri diagnostici e recentemente adattato ai piccoli animali: si inietta una molecola molto simile a una già utilizzata dall'organismo da studiare, ma leggermente diversa da quelle naturali perché contiene un atomo radioattivo che, in un processo chiamato decadimento, emette un positrone. L'incontro tra i positroni emessi dagli atomi radioattivi e gli elettroni delle molecole del corpo animale o vegetale (quindi un incontro tra materia e antimateria) provoca l'immediata liberazione di energia sotto forma di raggi gamma che vengono rilevati dall'apparecchiatura.



Il professor  
Michele Pisante



# Se il cancro lancia una “neuroinvasione”

Alcuni tumori possono diffondersi anche lungo le vie nervose. La visione del cancro come una malattia di “segnale”



Il professor Francesco Fornai

La terribile immagine delle cellule cancerose che entrano nei vasi sanguigni o linfatici e li usano come autostrade per diffondersi nel corpo è sicuramente quella più presente nelle paure di tutti. Eppure c'è anche un'altra strada che alcuni tipi di cancro possono usare: le fibre nervose.

“Il caso più studiato è l'adenocarcinoma del pancreas – dice **Francesco Fornai**, Professore Ordinario di Anatomia dell'Università di Pisa e Responsabile dell'Unità di Neurobiologia e dei Disturbi del Movimento del Neuromed – Uno dei motivi

per cui questo tipo di cancro ha una prognosi così infausta è che le cellule tumorali infiltrano molto precocemente i linfonodi peritoneali alti. E le osservazioni con il microscopio operatorio avevano già visto che la via principale di diffusione non era linfatica, ma correva lungo i nervi simpatici (il sistema simpatico è una delle due branche in cui si divide il sistema nervoso autonomo, che regola le funzioni vegetative del corpo, ndr)”.

È quella che i ricercatori chiamano ‘neuroinvasione’. “La neuroinvasività – continua Fornai – è una caratteristica che si correla fortemente con la gravità della progressione tumorale, e quindi della prognosi. Proprio questo ruolo particolare esercitato dalle vie nervose, tra l'altro, fa rientrare questo fenomeno oncologico nella sfera



degli interessi del Neuromed, dove siamo impegnati anche nello studio di come il sistema nervoso possa incidere su patologie non strettamente neurologiche”.

E nel discorso della neuroinvasività entrano in scena dei protagonisti inaspettati: i prioni, che avevano avuto un momento di grande notorietà a cavallo del millennio perché una loro forma alterata è responsabile del morbo di Creutzfeldt-Jakob (la ‘mucca pazza’). La scoperta era valsa all’americano Stanley Prusiner il Nobel per la medicina nel 1997 (vedi box). Ora uno studio pubblicato sulla rivista *Pancreatology*, a cui partecipa anche il Neuromed, ha dimostrato per la prima volta la presenza di queste proteine nei tumori del pancreas asportati chirurgicamente, documentando anche un possibile ruolo

nella genesi e nella aggressività biologica del cancro. “I prioni – spiega il Responsabile dell’Unità di Neurobiologia e dei Disturbi del Movimento – sono proteine essenziali per la regolazione di molte attività cellulari. Ma quando sono iperespressi (cioè l’informazione contenuta nel DNA viene trascritta esageratamente, causando una produzione eccessiva di quelle proteine, ndr) diventano un fattore importante per alcuni tumori del sistema nervoso centrale, come il glioblastoma multiforme. Inducono, infatti, maggiore invasività, più alta probabilità di ricadute e maggiore resistenza alla chemioterapia. Ciò che stiamo scoprendo ora è che queste alterazioni molecolari relative ai prioni riguardano anche altri tipi di cancro, come quello del pancreas”.

Ma le ricerche sul ruolo dei prioni nel cancro stanno aprendo un panorama più esteso: oltre alla migrazione delle cellule tumorali che raggiungono altri organi dove si riproducono, c’è da considerare l’idea di ‘segnali’ biochimici che vengono emessi dalle cellule malate e che poi possono viaggiare lungo le vie nervose. “L’idea – dice ancora Fornai – è che le cellule tumorali possano diffondere fattori chimici capaci di indurre una trasformazione in altre cellule a distanza.

Sotto questo aspetto, stiamo seguendo una delle principali missioni del Neuromed: considerare come il sistema nervoso possa incidere su patologie che non sono strettamente neurologiche”. ■

## L’informazione trasmessa senza acidi nucleici

Le ricerche sui prioni hanno rivoluzionato uno dei concetti fondamentali delle scienze della vita: il “dogma centrale della biologia molecolare”, secondo il quale l’informazione genetica va dal DNA all’RNA e infine alle proteine. In altri termini, l’ereditarietà è contenuta unicamente negli acidi nucleici (DNA e RNA, appunto), e si esprime nelle proteine, che sono semplicemente la fedele e passiva trascrizione di un codice.

Furono tre malattie neurologiche a cambiare tutto: la scrapie, che colpiva solo le pecore, il kuru, tipico negli indigeni della Papua Nuova Guinea, e la Creutzfeldt-Jakob, la forma umana del morbo della mucca pazza. Tutte malattie trasmissibili in qualche modo (nel caso del kuru la trasmissione avveniva per via della tradizione tribale di mangiare il cervello dei defunti). Lo dimostrò Carleton Gajdusek, che riuscì a infettare di kuru gli scimpanzè, vincendo il Nobel nel 1976. Eppure non si riusciva a trovare né un batterio né un virus che ne fosse responsabile.

Infatti non era un microrganismo: Stanley Prusiner dimostrò che l’agente infettivo era una semplice proteina, il prione. I prioni svolgono funzioni essenziali nelle cellule, ma in queste patologie accade che la proteina cambia la sua forma diventando anomala. Ma non solo: ogni prione mutato è capace di “convincere” un prione normale a cambiare forma, diventando patologico. In altri termini, una informazione ereditaria trasmessa da una proteina all’altra, senza DNA o RNA. Una rivoluzione. E il Nobel a Prusiner fu praticamente obbligatorio.

Le patologie da cui hanno avuto origine queste ricerche sono praticamente dimenticate, ma gli studi sui prioni ci stanno portando molto lontano nel capire i complessi meccanismi che possono essere alla base di numerose malattie neurodegenerative e, ora, anche di alcuni tumori.



# Moli-sani e Human Technopole

## Un grande studio genetico di popolazione

**L'**I.R.C.C.S. Neuromed e il Centro di Genomica dello Human Technopole di Milano avviano una collaborazione per l'analisi del DNA degli oltre 24.000 cittadini che dal 2005 partecipano al grande progetto epidemiologico "Moli-sani".

Lo ha annunciato la professoressa **Nicole Soranzo**, uno dei maggiori esperti al mondo di genetica umana, che, assieme al professor Piero Carninci, guiderà il Centro di Genomica dello Human Technopole.

L'analisi del DNA dei partecipanti allo Studio Moli-sani rappresenta uno dei primissimi progetti in cui si impegnerà il Centro di Ge-

nomica del grande istituto di Milano, nato da poco con lo scopo preciso di guidare l'Italia verso la leadership nel campo delle scienze della vita. In particolare, i ricercatori del Programma di genomica medica e di popolazione, in stretta collaborazione con i colleghi del Programma di genomica funzionale dello stesso Centro, effettueranno l'analisi completa del DNA dei partecipanti al Moli-sani, attraverso i campioni biologici raccolti nel Neuromed Biobanking Center. In questo modo punteranno a indagare sistematicamente come varia l'espressione dei singoli geni nei soggetti ed eventualmente evidenziare caratteristiche ricorrenti che sono associabili a una maggiore o mi-



Il team del Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione

If DYS426 is 11 and DYS388 is 12, one is in the known modal haplotype for G shown above.

nore probabilità di sviluppare determinate patologie. Questa indagine consentirà di individuare strumenti di prevenzione e diagnosi precoce di queste patologie.

Lo studio prevederà inoltre collaborazioni con altri centri all'interno di Human Technopole: il Centro Analisi Decisioni e Società (CADS), il Centro di biologia computazionale e il Centro di neuro-genomica.

“Quando 20 anni fa inventammo il progetto Moli-sani – ricorda **Licia Iacoviello**, Direttore del Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione di Neuromed e professore ordinario di Igiene e Sanità Pubblica all'Università dell'Insubria a Varese - eravamo visti come dei visionari che sarebbero stati ben presto delusi dalla realtà. Stavamo immaginando allora un futuro che ora si sta realizzando in collaborazione con una prestigiosa iniziativa come Human Technopole e genetisti di livello internazionale. Immaginazione, fiducia, pazienza e anche un pizzico di fortuna sono stati in questi anni la miscela vincente”.

La collaborazione tra Human Technopole e

Neuromed si può realizzare oggi grazie alla bio-banca del progetto Moli-sani, dove da molti anni sono conservati, presso il Neuromed Biobanking Center, oltre 800.000 campioni biologici e il DNA di tutti i partecipanti allo studio.

“Realizzare una bio-banca – aggiunge **Maria Benedetta Donati**, Responsabile del Neuromed Biobanking Centre - era considerata all'epoca un'avventura fantascientifica e un investimento azzardato, ma noi credevamo fortemente che i campioni conservati nell'azoto liquido, a 196 gradi sotto zero, avrebbero prodotto numerosi frutti, anche se molto tempo dopo. Questo è il valore e il fascino di una bio-banca!”.

“Questo nuovo grande progetto Moli-sani/Technopole – afferma **Giovanni de Gaetano**, Presidente di Neuromed - è l'occasione per esprimere ancora gratitudine alla popolazione molisana che con entusiasmo e generosità ha partecipato al progetto sin dall'inizio, quando era ancora un oggetto misterioso e continua a seguirlo ancora da oltre 15 anni”. ■

**Collaborazione tra Neuromed e l'Istituto milanese dedicato a ricerche di frontiera nel campo bio-medico**



IL NETWORK



# Eccellenze in Cardiologia

Nella Clinica Trusso di Ottaviano  
una collaborazione internazionale  
per lo studio dello scompenso cardiaco



Il dottor Antonio Cerciello (a sinistra) con il collega Norman Lamaida

**U**n'intensa attività di ricerca sta interessando il Servizio di Cardiologia della Clinica Trusso di Ottaviano. Si tratta di una produzione riconosciuta dai più accreditati Enti e Associazioni scientifiche con partecipazioni a congressi e convegni e con pubblicazioni su riviste indicizzate di altissimo prestigio.

L'importante lavoro di ricerca è stato realizzato dal dottor Antonio Cerciello (Responsabile del Servizio di Cardiologia della Clinica Trusso di Ottaviano) e dal dottor Norman Lamaida (della stessa Unità). Esso prende le mosse da un attento e meticoloso processo di osservazione e cura dei pazienti afferenti all'ambulatorio di Cardiologia di Ottaviano. Un'attività clinica cresciuta in maniera esponenziale negli ultimi anni. "Sì, effettivamente possiamo vantare risultati decisamente lusinghieri. Ma è un merito che va condiviso con l'intera struttura sanitaria di Ottaviano, con il personale medico e con quello infermieristico - commenta Antonio Cerciello - Ma soprattutto va lodata l'azione del management aziendale, che ha investito in questi anni per accrescere e migliorare l'attività clinica e ambulatoriale in campo cardiologico, senza dimenticare la sensibilità e l'amore per la ricerca scientifica".

Questo mix di fattori ha permesso ai due cardiologi di prendere parte al 51° Congresso dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), tenuto di recente a Rimini,

con due presentazioni. E di partecipare all'81° Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia (SIC), con quattro relazioni.

Le presentazioni tenute al congresso ANMCO, in particolare, hanno evidenziato l'efficacia di un nuovo tipo di trattamento, il farmaco Sacubitril-Valsartan, per i pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, una patologia che se non adeguatamente curata e seguita, può condizionare negativamente la qualità di vita dei pazienti. Senza contare i notevoli costi economici che potrebbero gravare sulla spesa sanitaria nazionale. "Nel primo studio - spiega il dottor Cerciello - abbiamo coinvolto 158 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, afferenti al nostro ambulatorio nell'arco di tre anni. I risultati hanno mostrato i vantaggi dell'utilizzo del nuovo farmaco, sia dal punto di vista della tollerabilità, che del miglioramento della capacità funzionale e del rimodellamento ventricolare sinistro. La seconda ricerca, poi, ha riguardato una categoria specifica di pazienti con scompenso cardiaco: quelli sui quali era stato impiantato un defibrillatore. Abbiamo esaminato 20 nostri pazienti con questa tipologia e abbiamo notato che il trattamento determina una riduzione significativa delle aritmie ventricolari. Pertanto, oltre a un ridotto rischio di morte improvvisa, questo effetto porta a una riduzione degli interventi del defibrillatore". ■

**Una ricerca che prende il via da un processo di osservazione e cura dei pazienti dell'ambulatorio di cardiologia**



IL NETWORK

# Prevenire il Melanoma

## Ad Agropoli un laboratorio per la cura di un tumore sempre più diffuso

**I**l Melanoma è un tumore maligno che origina dai melanociti, ossia da quelle cellule che contengono la melanina, un pigmento, e che conferiscono alla cute la colorazione scura. Si può sviluppare su tutto il corpo, non solo sulla pelle ma anche sulle mucose.

fatto sì che siano stati messi sotto accusa comportamenti e stili di vita 'a rischio', quali l'esposizione al sole intensa ed intermittente (si realizza prettamente nei week-end o nelle vacanze 'mordi e fuggi') e soprattutto l'utilizzo indiscriminato (per legge tra l'altro vietato ai minorenni) delle lampade solari; un singolo utilizzo di tali dispositivi è in grado di aumentare il rischio di melanoma del 3%, mentre un'esposizione costante, specie al di sotto dei 35 anni, aumenta tale rischio del 75%.

Altro particolare curioso è che la diffusione della pratica dei tatuaggi, specie di quelli estesi e ad ampio fondo scuro, impedisce il riconoscimento della trasformazione di un

Il melanoma cutaneo è la neoplasia che ha registrato l'aumento di incidenza più alto negli ultimi 20 anni; in Italia vengono riportati 14,3 casi ogni 100.000 abitanti all'anno nella popolazione maschile e 13,6 casi per 100.000 all'anno in quella femminile. Nella fascia d'età fino a 49 anni, è il

secondo tumore per incidenza nei maschi e il terzo nelle donne.

Nel 2019 in Italia sono state poste 12.300 nuove diagnosi di melanoma, che ha portato a 160.000 il numero delle persone che vivono dopo la diagnosi, con un incremento, in 5 anni, del 97%. Si è ulteriormente abbassata l'età media al momento della diagnosi, in quanto il 20% dei nuovi casi ha interessato persone tra i 15 e i 39 anni.

Diversi sono i fattori di rischio per il melanoma. Quello più importante è rappresentato dall'esposizione ai raggi UV, compresi quelli artificiali. Altri fattori sono la presenza di nevi melanocitari in numero >15, di nevi atipici, di nevi giganti, il fototipo chiaro della pelle, la storia personale o familiare di melanoma.

L'abbassamento dell'età che ha riguardato le nuove diagnosi di melanoma, unitamente al progressivo incremento di tale neoplasia, ha

### Controllare i nevi

I segni di una trasformazione di un nevo in melanoma possono essere riassunti dall'acronimo ABCDE:

- A:** asimmetria della formazione pigmentata
- B:** bordi irregolari
- C:** colorazione irregolare
- D:** dimensioni (> 6 mm o rapido accrescimento)
- E:** evoluzione con rapidi cambiamenti, sanguinamento, etc

nevo, per cui la diagnosi di melanoma viene ad essere posta in uno stadio più avanzato.

La diagnosi di melanoma viene ipotizzata dal dermatologo, che spesso si serve di strumenti utili a ingrandire la lesione (il dermatoscopico).

"La conferma di diagnosi si basa sull'asportazione chirurgica della lesione e sull'esame istologico – spiega il dottor **Bruno Cardamone** del Laboratorio del Melanoma dell'Istituto Clinico Mediterraneo ICM di Agropoli - che deve fornire da una parte una serie di informazioni necessarie per il prosieguo tera-



U.O. Chirurgia I.C.M. Agropoli: Dr B. Cardamone (2° a destra), Dr A. De Santis (Responsabile, al centro), Dr E. Di Sergio (Chirurgo Plastico, in fondo a sinistra)

peutico, e dall'altro offre anche valutazioni prognostiche. Avuta la conferma della diagnosi – continua il dermatologo - sarà necessario ampliare chirurgicamente l'area di asportazione circostante la lesione (cosiddetta 'radicalizzazione') e in alcuni casi procedere all'asportazione del primo linfonodo che raccoglie la linfa proveniente dall'area corporea sede del melanoma per esaminarlo e capire se è interessato da metastasi (cosiddetta 'biopsia del linfonodo sentinella')".

Presso l'Istituto Clinico Mediterraneo di Agropoli, organizzata una task force che si occupa di melanoma. "Vogliamo – spiega Cardamone - assicurare una presa in carico completa del paziente, per limitare anche i fenomeni di migrazione sanitaria assolutamente ingiustificati, che va dalla prima biopsia, alla radicalizzazione e all'eventuale biopsia del linfonodo sentinella, che, nel caso del melanoma, è eseguita in pochi Centri nella nostra Regione".

Della squadra fa parte il Chirurgo Plastico, figura indispensabile nelle ricostruzioni nelle estese asportazioni e nelle aree del corpo esteticamente più esposte; e l'Anatomo-Patologo. "Abbiamo la fortuna di avere dei referti istologici estremamente completi e dettagliati, - dice il dottore - assolutamente in linea con le raccomandazioni internazionali sulla refertazione dei melanomi. Per i casi più complessi, o che necessitano di ulteriori approfondimenti anche genetici, abbiamo in Campania un Gruppo all'Istituto 'Fondazione Pascale' di Napoli, capeggiato dal Prof. Paolo Ascierto, uno tra i maggiori esperti di melanoma nel mondo, che abbiamo contattato in casi selezionati, ricevendo sempre massima disponibilità. ■

## La prevenzione

Utili consigli per la prevenzione del melanoma, specie nei soggetti a rischio, potrebbero essere i seguenti:

- evitare lunghe ed eccessive esposizioni solari, specialmente nelle ore centrali della giornata
- utilizzare indumenti protettivi (abbigliamento con adeguate capacità di schermatura del sole, cappello ed occhiali da sole);
- utilizzare filtri solari con protezioni molto alta (SPF almeno 30, preferibile 50); in particolare, l'utilizzo delle creme con filtri di protezione solare deve essere sempre associato a tempi di esposizione ridotti, senza prolungare l'esposizione solare.





IL NETWORK

# Prestigioso incarico al prof Mario Malzoni

**I**l professor **Mario Malzoni** è stato eletto nel Board della Società mondiale di chirurgia ginecologica laparoscopica (AAGL) come rappresentante di Europa, Africa e Medio Oriente per il biennio 2021-2022.



“Quello attribuito al professor Malzoni – commenta l’amministratore delegato della Casa di Cura Villa dei Platani, l’avvocato Paola Belfiore, - è un incarico di enorme prestigio che conferma, dal punto di vista internazionale, le competenze nell’ambito della diagnosi, cura e trattamento delle patologie femminili poste in essere dall’equipe del Centro di Chirurgia Pelvica Avanzata denominato “Endoscopica Malzoni” e del Centro Nazionale Endometriosi della Casa di Cura Villa dei Platani Malzoni. Questa attività di eccellenza ha ormai travalicato i confini regionali e nazionali, grazie anche all’acume del professor Malzoni, rendendo Avellino, la Cam-

pania, un punto di riferimento internazionale per la formazione di esperti in tale ambito medico-scientifico”.

Il professor Mario Malzoni è Primario dell’U.O. di Endoscopia Ginecologica Avanzata presso la Casa di Cura Malzoni ad Avellino, Direttore del Centro Nazionale Endometriosi (Gruppo Malzoni), Direttore del Centro di Chirurgia Pelvica Avanzata “Endoscopica” e Presidente della Società Italiana di Endoscopia Ginecologica (SEGI).

La sua attività clinica, scientifica e di formazione si focalizza principalmente sul trattamento dell’endometriosi e delle patologie correlate. Malzoni è uno dei massimi esperti nel campo della chirurgia laparoscopica ed endoscopica. Negli ultimi anni si avvale di una tecnica innovativa, la chirurgia laparoscopia tridimensionale, che aumenta la capacità di precisione in sala operatoria apportando benefici al paziente anche dal punto di vista dei tempi di recupero. Mario Malzoni vanta una formazione ed esperienza di alto livello grazie ai 15.000 interventi chirurgici di Laparoscopia e ai 5.000 interventi chirurgici di isteroscopia eseguiti come primo operatore.

#mariomalzoni #clinicamalzoni  
#avellino #AAGL #laparoscopia #endometriosi ■





# Psicoanalisi e Neuroscienze



## Nasce PSICOMED, scuola di specializzazione in Psicoterapia Psicoanalitica, aperta a medici e psicologi

**N**euroscienze e psicologia, per lungo tempo considerate discipline diverse, se non antitetiche, si stanno sempre più avvicinando, soprattutto grazie alle scoperte scientifiche degli ultimi anni.

E per questo che Neuromed ha creato la scuola di specializzazione PSICOMED, che accoglierà sia psicologi che medici, specializzati o meno, creando di fatto una figura professionale con doppia competenza clinica, capace di

muoversi tra discipline diverse ma convergenti.

La scuola, per la quale sono già aperte le iscrizioni, vede la responsabilità scientifica del professor **Alberto Siracusano**, titolare della Cattedra di Psichiatria dell'Università di Roma Tor Vergata, mentre direttore è il professor **Carmelo Licitra Rosa**, psichiatra e psicoanalista, e co-direttore il professor **Diego Centonze**, neurologo e psichiatra, responsabile dell'Unità di Neurologia del Neuromed. Al centro del corso di studi, l'obiettivo di inserire sempre più efficacemente la pratica della psi-



Il professor Diego Centonze

coterapia nel contesto della clinica neurologica e psichiatrica. Una particolare attenzione sarà rivolta allo studio e al trattamento integrato dei disturbi mentali che compaiono nel corso di diverse patologie organiche (come il Parkinson, l'Alzheimer o la sclerosi multipla).

“Questa Scuola – commenta Licitra Rosa – è sicuramente una sfida, per-

ché noi siamo figli di una cultura che si è sviluppata dagli anni 60 in poi, nella

quale si è affermata la separazione netta tra neurologia e psichiatria da una parte e psicoanalisi dall'altra. Ma dobbiamo ricordare che Freud non ha mai smesso di auspicare il giorno in cui sarebbe stato finalmente possibile ritrovare i punti di congiunzione tra quanto lui teorizzava e quanto un giorno la ricerca scientifica avrebbe potuto rivelare dal punto di vista biologico. E questo ha cominciato a realizzarsi a partire dagli anni 80, quando lo sviluppo delle neuroscienze ha confermato molte delle intuizioni di Freud stesso”.

Psicomed affronterà così la grande scommessa della convergenza tra neuroscienze e psicoanalisi. “È un concetto molto innovativo – continua Licitra Rosa – ma sono convinto che potrà fare facilmente breccia tra gli intellettuali, i filosofi e gli scienziati. Tutti attendiamo qualcosa di nuovo per rivitalizzare e rilanciare la questione dell'approccio alla sofferenza umana, sia su scala individuale che su grandi numeri”.

“A questa scuola – spiega Centonze – potranno accedere sia psicologi che medici. Le scuole di specializzazione in psicoterapia attraggono generalmente soltanto i primi, mentre i medici hanno, come luoghi elettivi della propria formazione, le specializzazioni in psichiatria, neuropsichiatria infantile o neurologia. Ma l'esperienza ci dice che in queste sedi non viene adeguatamente sviluppata la formazione in psicoterapia, che invece dovrebbe essere parte integrante del percorso di crescita dei giovani specialisti. Una lacuna che vogliamo colmare, inventando di fatto una nuova figura professionale che abbia la capacità di intendere il linguaggio di discipline diverse, a tutto vantaggio dei pazienti. L'indirizzo clinico che abbiamo scelto è la psicoanalisi lacanianiana, che ha dimostrato in questi ultimi anni una grande vitalità e una capacità unica di dialogare con la scienza e con altri campi del sapere”. ■

**PER ISCRIZIONI ALLA SCUOLA  
O MAGGIORI INFORMAZIONI**  
E-mail: [psicomed@neuromed.it](mailto:psicomed@neuromed.it)  
Sito web:  
<http://psicomed.neuromed.it>  
Telefono: 0865.915407

## Patologie della “mente” o del “cervello”?

Scoprire di non poter muovere un arto, oppure di non poter più camminare, o ancora di aver perso la sensibilità tattile, la vista o l'udito. Sintomi allarmanti, che spesso compaiono all'improvviso e portano chiunque a un immediato e ansioso ricorso al neurologo.

Effettivamente sono situazioni che possono indicare una grave patologia. Per questo il paziente viene avviato a un complesso iter di esami alla ricerca delle possibili cause, dall'ictus alla sclerosi multipla al tumore cerebrale, per fare alcuni esempi comuni. Eppure a volte, nonostante mesi di visite, esami clinici, risonanze, TAC e tutti gli accertamenti diagnostici più sofisticati, non viene riscontrato alcun processo patologico evidente. Si apre così la strada alla diagnosi di disturbo neurologico funzionale (FND, nella sigla inglese), una situazione situata esattamente al confine tra neurologia e psichiatria, in cui la struttura del sistema nervoso è normale, ma è il suo 'funzionamento' ad essere alterato. Forzando l'analogia, è come parlare di un computer: hardware, i circuiti, e software, i programmi.

“I Disturbi Neurologici Funzionali – spiega il professor Diego Centonze, responsabile dell'Unità di Neurologia del Neuromed - rappresentano circa il 15% delle diagnosi neurologiche e sono causa di un disagio clinicamente significativo, con compromissione del funzionamento in ambito sociale e lavorativo. Quei sintomi non sono affatto immaginari, ma sono assolutamente reali, e sul lungo termine possono arrivare a creare disabilità e riduzione della qualità di vita”.

In passato le definizioni sono state molteplici. A cominciare dal termine 'isteria' per poi passare a chiamarli 'psicogeni' o 'di conversione', termine con il quale si intendeva che fossero solo manifestazioni fisiche di una condizione psicologica di fondo, come ad esempio un trauma subito nell'infanzia. Gli studi in questo campo hanno affascinato molte figure storiche della neurologia e della psichiatria, come Charcot, Freud o Babinski. E sono arrivati anche nel campo dell'arte, come nel film 'Hollywood ending' di Woody Allen, in cui un regista, posto di fronte a una situazione stressante, diventa inspiegabilmente cieco.

“La concezione moderna - spiega Centonze, è che i disturbi neurologici funzionali siano situati all'intersezione tra 'mente' e 'cervello', e ci mettono di fronte alla prospettiva che i circuiti neurali non si dividano semplicemente in circuiti 'neurologici' e circuiti 'psichiatrici'. Pensiamo, più concretamente, che si tratti di una alterazione del cosiddetto 'Sense of Agency', ossia la capacità di esercitare e percepire il controllo sulle proprie azioni. Da qui la percezione da parte dei pazienti della natura involontaria della manifestazione clinica, nonché l'incongruità rilevata dal clinico tra l'obiettività neurologica e gli approfondimenti diagnostici”.

Il paziente FND è quindi una sfida continua per i clinici. Ecco perché la strada verso la terapia richiede un approccio integrato e interdisciplinare che abbracci prospettive neurologiche, psichiatriche, psicologiche e riabilitative, elementi alla base del Centro per lo Studio e la Cura dei Disturbi Neurologici Funzionali e dei Sintomi Mentali nelle Malattie Neurologiche del Neuromed.

“Il progetto – continua il responsabile della Neurologia - si sviluppa in linea con la letteratura scientifica internazionale e come risposta all'esigenza avvertita in tutti i centri clinici di eccellenza: creare equipe interdisciplinari formate nella diagnosi, nella presa in carico e nel trattamento di quei disordini mentali che troppo spesso ricevono unicamente l'attenzione di neurologi o psichiatri, portando a trattamenti unicamente farmacologici. Proprio gli ultimi anni stanno vedendo crescenti evidenze a sostegno dell'idea che i benefici clinici prodotti dalla psicoterapia e quelli prodotti dai farmaci mobilitano gli stessi processi sinaptici. Per questo, dopo aver stabilito la diagnosi, il trattamento è di tipo psicoterapeutico ed integrato con la fisioterapia nel caso di sintomi motori. Vengono inoltre presi in carico eventuali disturbi psichiatrici concomitanti, ad esempio la depressione”.





# La terapia rigenerativa per le ischemie degli arti

La cura dalle stesse cellule del paziente

**U**sare cellule prelevate dal paziente stesso per curare le lesioni causate da una ischemia degli arti. Una terapia innovativa, nel quale, si potrebbe dire, è lo stesso corpo del malato a curare se stesso. Il Dipartimento di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare del Gruppo Neuromed ha da oltre tre anni inserito questa tecnica nel suo arsenale terapeutico per affrontare quei casi in cui c'è stata una perdita di vascolarizzazione degli arti (arteriopatia cronica ostruttiva). I risultati su oltre 200 pazienti sono estremamente positivi, soprattutto per quanto riguarda quelli diabetici.

Nel diabete, infatti, i vasi sanguigni vengono gradualmente danneggiati dalla

malattia, così il sangue non rifornisce più a sufficienza i tessuti, soprattutto quelli degli arti inferiori. Si parla allora di 'piede diabetico', in cui il danno può arrivare, in un certo numero di casi, al punto di rendere inevitabile l'amputazione. Una situazione invalidante, che pesa gravemente sulla qualità di vita della persona colpita.

"Al tradizionale trattamento dell'arteriopatia periferica con angioplastica, eventualmente associata a stent – dice il professor **Francesco Pompeo**, direttore del Dipartimento – la nostra Unità associa l'utilizzo di cellule mononucleate del sangue periferico. In pratica, dopo un prelievo di sangue dal paziente stesso, un particolare sistema effettua un filtraggio



Il professor  
Francesco  
Pompeo

azione rigenerativa. Questo significa accelerare la guarigione di lesioni che altrimenti potrebbero degenerare fino a richiedere l'amputazione.

Le caratteristiche principali di questo metodo sono, prima di tutto, che le cellule appartengono al paziente stesso e non vengono manipolate in alcun modo. Inoltre le operazioni di prelievo del sangue e di reimmissione delle cellule nell'arto da trattare sono particolarmente semplificate. "È una metodica – commenta Pompeo – che ci permette di ampliare molto le nostre prospettive di intervento sugli arti dei pazienti colpiti da ischemia periferica. La chirurgia vascolare ha così trovato un alleato che permetterà di effettuare interventi più efficaci con la prospettiva di salvare molti arti, altrimenti destinati all'amputazione, e migliorare significativamente la qualità di vita dei pazienti".

Si tratta, poi, di una tecnica facilmente 'esportabile', come spiega il Direttore del Dipartimento: "L'esperienza che la nostra unità ha accumulato negli anni ci permette ora di progettare un allargamento del suo utilizzo. La nostra idea è quindi di estendere il trattamento con cellule mononucleate anche ad altre strutture cliniche del Gruppo Neuromed. Significherà allargare i benefici di questa tecnica su un territorio più vasto, offrendo nuove possibilità ai pazienti che si rivolgono a quelle cliniche". ■

selettivo del sangue. Il risultato sarà un concentrato di cellule immunitarie cosiddette mononucleate che hanno una forte capacità di rigenerazione e riparazione dei tessuti. A questo punto, contemporaneamente alle normali procedure di chirurgia vascolare, si esegue un'infiltrazione del preparato nei muscoli dell'arto, lungo il decorso delle arterie tibiali".

Le cellule mononucleate, una volta a contatto con i tessuti, hanno una duplice azione: da un lato una grande capacità angiogenica, cioè stimolano la formazione di nuovi microvasi che aiutano a migliorare il flusso sanguigno nell'arto, dall'altro possiedono anche una notevole

**Le cellule mononucleate hanno una capacità angiogenica, stimolano la formazione di nuovi vasi e possiedono un'azione rigenerativa**

# Superare i limiti della malattia

I pazienti parkinsoniani sul Lago di Castel San Vincenzo per un'esperienza unica

**A**nche per loro la Pandemia ha rappresentato un problema reale. Parliamo dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson che con il primo lockdown non hanno potuto seguire le terapie di riabilitazione e non hanno potuto incontrare coloro che, con la semplice presenza, riescono ad alleggerire una condizione spesso pesante per chi deve convivere con questa patologia invalidante. Fortunatamente c'è chi pensa positivo e trova degli 'escamotage' che possono aiutare anche queste persone. Il dottor Nicola Modugno, responsabile del Centro Parkinson Neuromed, è uno di questi. Oltre ad aver inventato l'Ospedale virtuale, che ha seguito i pazienti da remoto tramite internet, non ha perso tempo nel corso dell'estate 2020 ad organizzare una iniziativa all'aperto. Un modo, approfittando del periodo estivo, per far incontrare i pazienti del gruppo

di lavoro e per fare svolgere attività all'aperto che, secondo gli ultimi studi scientifici, migliora non solo la condizione fisica ma anche psichica dei pazienti. Ebbene da questa considerazione parte "Una gita al lago con Mister Parkinson". Una due giorni che ha visto i pazienti del dottor Modugno in svariate attività sulle sponde del Lago di Castel San Vincenzo, in Molise.

"Oltre a portare i nostri pazienti in posti bellissimi come quello del Lago di Castel San Vincenzo - commenta il dottor **Nicola Modugno** - il valore aggiunto di questa iniziativa è quello di fare attività motoria a contatto con la natura. Quel giorno abbiamo ricordato anche l'impresa per noi storica di portare i nostri pazienti in barca a vela, fatta l'anno scorso, per la traversata dello stretto di Messina. Traversata che abbiamo repli-



Il dottor Nicola Modugno (al centro) nel corso dell'iniziativa

cato 'in piccolo' attraversando il lago di Castel San Vincenzo, a piedi o in canoa, per dimostrare che i limiti fisici legati ad alcune malattie si possono abbattere. Oltre ai farmaci da utilizzare quotidianamente che ci aiutano a ridurre i sintomi della malattia, abbiamo un'altra arma contro il Parkinson: quella dell'attività fisica, dello sport, del teatro, della danza". Ed è così che, desiderosi di incontrarsi di nuovo, Associazioni e pazienti con i loro caregiver hanno trascorso due giorni a contatto con la natura. Questo

permette alle persone malate di Parkinson di rigenerarsi. Lo stare insieme è un collante che lega ancora di più quelle piccole comunità che sono state costruite anche in tempi di lockdown. Il muoversi diventa dunque fondamentale. E in un ambiente positivo, naturale, persone che inizialmente non fanno nemmeno un passo, riescono così a camminare nell'acqua del lago, a salire su una barca o su una canoa, a fare attività all'aperto. Il loro sorriso, e quello dei loro familiari, è indescrivibile. ■

**Una "due giorni" che ha visto, di nuovo, i malati di Parkinson superare le difficoltà legate alla patologia**



FONDAZIONE

# Una Notte Europea dei Ricercatori virtuale

**Venerdì 27 novembre gli studenti delle scuole di Molise e Campania sono stati in visita virtuale ai laboratori del Centro di Ricerca Neuromed**

**D**a molti anni è un appuntamento che si ripete in tutta Europa: la Notte Europea dei Ricercatori, un momento di incontro tra cittadini e mondo della scienza, un momento dedicato soprattutto ai giovani. Proprio oggi, più che mai, la scienza si conferma uno dei pilastri della società e del modello di futuro che vogliamo disegnare. Per questo motivo neanche un'emergenza planetaria può fermare il cammino della ricerca e, soprattutto, il dialogo tra scienza e cittadini.

Promossa dalla Commissione Europea, la Notte Europea dei Ricercatori si tiene tradizionalmente l'ultimo venerdì di settembre. Date le condizioni di emergenza, quest'anno è stata spostata al 27 novembre, ma naturalmente tutti i Paesi continuano a fronteggiare una situazione che impedisce spostamenti e assembramenti. Per questo motivo, la Notte del Neuromed è diventata del 2020 Virtual Edition. Studenti delle scuole del Molise e della Campania hanno visitato i laboratori di ricerca dell'Istituto in modalità interamente on line. Straordinario il supporto dell'Ufficio Scolastico Regionale del Molise che ha coinvolto tutte le scuole della Regione.

Nei due anni passati il tema era "Back to the future", uno sguardo alla storia della scienza e alle idee che hanno plasmato il mondo moderno. Oggi è "Building the Future", costruire il futuro, disegnarlo con le armi della conoscenza, immaginare il mondo che scienza e tecnologia ci aiuteranno a plasmare. Nel corso della diretta, inoltre, vi è stata la straordinaria partecipazione di alcuni ricercatori dell'Istituto Nazionale Tumori I.R.C.C.S. Fondazione G. Pascale, che hanno offerto una visita virtuale dei loro laboratori.

"Costruire il futuro è un po' come costruire un'abitazione, si parte dalle fondamenta. E le nostre fondamenta sono i giovani e le scuole. – afferma **Mario Pietracupa**, Presidente della

Fondazione Neuromed - Se è vero che senza scienza non c'è progresso è altrettanto vero che senza cultura non c'è confronto e nessuna possibilità di migliorarsi. Crediamo, dunque, che le giovani generazioni possano imprimere una svolta importante al miglioramento dell'intera società. Oggi non a caso abbiamo contezza di quanti errori si commettono e di quanta approssimazione ci sia, di quanto sia facile criticare l'operato altrui senza impegnarsi in prima persona ad offrire un contributo costruttivo. Costruiamolo questo futuro studiando e approfondendo i temi realmente importanti, arricchendo la nostra cultura. Solo così potremo essere protagonisti. Siamo di fronte a una emergenza mondiale, e le uniche armi a nostra disposizione sono quelle scientifiche. Proprio questo deve imporre all'intera società il dialogo tra scienza e cittadini. La ricerca non è 'elite': non ci sono gli scienziati da una parte e la società dall'altra, e i nostri giovani ricercatori saranno lì a dimostrarlo".

"Siamo sommersi – è il commento di **Giovanni de Gaetano**, Presidente dell'I.R.C.C.S. Neuromed – da informazioni inesatte, quando non vere e proprie fake news. Ogni giorno assistiamo a un grande disorientamento, un vero e proprio logoramento nel rapporto tra persone e ricerca. Ecco perché il nostro messaggio non vuole essere incentrato sui grandi successi della medicina, che ci sono stati, innumerevoli. Quello di cui vogliamo parlare con più forza è il 'metodo scientifico', la più grande eredità lasciataci da Galileo Galilei: arrivare alla verità attraverso prove concrete, dimostrabili e ripetibili. Il cammino della scienza è costellato di dubbi, errori, ripensamenti. Ma proprio questa è la sua inarrestabile forza, perché sono le prove a determinare cosa è reale e cosa no. Nessuna ideologia, nessun preconcetto, nessuna opinione da difendere a ogni costo. Giovani ricercatori, cittadini come tutti, ce lo raccontano offrendoci uno scorcio di futuro". ■

**B-FUTURE – Building the Future è promosso dalla Fondazione e dall'I.R.C.C.S. Neuromed**

Il progetto B-FUTURE "Building the Future" è un evento associato all'iniziativa della Notte europea dei ricercatori dell'Unione europea, nell'ambito delle azioni Marie Skłodowska-Curie. Identificatore del bando: H2020-MSCA-NIGHT-2020 (Marie Skłodowska-Curie actions-European Researchers 'Night 2020')





COME FUNZIONA



La ricerca biomedica studia come le molecole si trasformino nel corso dei processi biologici

# Cacciatori di molecole

## La spettrometria di massa

**A**nalizzare le molecole presenti in un organismo, anche in quantità piccolissime. E poi capire la loro "storia": come vengono trasformate nel corso dei processi biologici. Sono due tappe fondamentali della ricerca biomedica, sia per capire i meccanismi alla base delle patologie, sia per studiare nuovi farmaci.

Una delle tecniche più importanti in questo campo è la spettrometria di massa. "In termini molto semplici – dice **Giuseppe Battaglia**, Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "V. Erspamer", Università Sapienza, Roma, e Unità di Neurofarmacologia, I.R.C.C.S. Neuromed – nella spettrometria di massa, le singole molecole vengono frammentate in una camera di collisione, dove viene applicata una tensione, per generare degli ioni (molecole più piccole, derivate da quella madre ed elettricamente cariche, ndr). A questo punto si passa all'analisi vera e propria: gli ioni, attraversando un sistema di radiofrequenze, avranno traiettorie differenti in base al rapporto tra la loro massa e la loro carica elet-

trica. Proprio questo rapporto rappresenta la 'firma' di ciascuna molecola.

In termini pratici, a partire da un campione biologico, si utilizza uno strumento chiamato HPLC, che esegue una cromatografia liquida ad alte prestazioni, per separare le varie componenti molecolari. In Neuromed viene utilizzata la sua evoluzione, l'UPLC, che grazie a pressioni più elevate riesce ad ottimizzare la separazione delle molecole. Quindi arriva il momento dello spettrometro di massa, che analizzerà le molecole separate dal sistema UPLC in maniera specifica. Ciò che lo spettrometro vede, grazie al processo di frammentazione, sono molecole "figlie" di altre più grandi. Dai frammenti generati, specifici per ogni singola molecola in condizioni standardizzate – continua Battaglia – possiamo risalire alla molecola originale. Si tratta di una metodica analitica estremamente sensibile, capace di individuare la presenza di una determinata molecola anche in quantità piccolissime".

Sono due le strade principali che vengono seguite in questo tipo di analisi: cercare una



## COME FUNZIONA

molecola ben precisa che si trova nel campione, oppure andare a caccia di molecole di cui sappiamo poco o nulla. “Il secondo metodo – spiega il ricercatore – è tipicamente usato per ricerche ambientali o sugli alimenti, dove è importante identificare e quantificare la presenza di inquinanti o di sostanze dannose. Le ricerche che vengono condotte nel Neuromed, invece, sono del primo tipo: individuare molecole note che potrebbero avere un ruolo nei meccanismi

fisiopatologici di patologie neurologiche e psichiatriche”. Esempi concreti possono essere molecole “marcatrici” di una certa patologia, come spiega Battaglia: “possiamo partire da un campione prelevato da animali, o anche da esseri umani, come sangue e urine, o tessuti prelevati durante le autopsie. Ci sono delle banche di tessuti umani che collezionano questi tessuti che poi vengono messi a disposizione di tutti i ricercatori per specifiche analisi. Andremo a cercare una



Il professor Giuseppe Battaglia e la tecnica di laboratorio Giovanna D'Errico

determinata molecola che, magari, può essere caratteristica di una patologia specifica, un 'marker' nella definizione tecnica. Individuare i marker è un processo importante in medicina, ad esempio negli studi sulle famiglie, per identificare soggetti che potrebbero sviluppare una determinata malattia, per seguire l'evoluzione della malattia, o per valutare gli effetti del trattamento farmacologico. Un altro aspetto importante è poi la farmacocinetica, cioè lo studio delle modificazioni che subiscono i farmaci una volta introdotti nell'organismo. Possiamo conoscere l'andamento delle concentra-

zioni ematiche in funzione del tempo, ed eventualmente modificare i dosaggi per evitare la perdita dell'effetto terapeutico o la comparsa di effetti tossici, oppure quali molecole si formano dai farmaci nel corso del metabolismo. È un passaggio cruciale negli studi sui nuovi farmaci".

La spettrometria di massa è al centro di un progetto triennale, nell'ambito della Ricerca Finalizzata, finanziato dal Ministero della Salute, che il Laboratorio di Neurofarmacologia sta portando avanti per le ricerche sulla fisiopatologia della schizofrenia. ■



*Quella delle demenze, e dell'Alzheimer in particolare, è un po' una storia di partenze e ritorni, come racconta Costantino Iadecola, Direttore dell'Istituto Feil per la Mente e il Cervello della Cornell University di Ithaca New York. Lo abbiamo incontrato nel corso di una sua visita al Dipartimento di Angio-Cardio-Neurologia e Medicina Traslazionale del Neuromed.*

"All'inizio del novecento la causa principale di demenza era considerata su base vascolare, quindi i vasi del cervello non portavano sufficiente ossigeno e glucosio alle cellule cerebrali. Successivamente si è an-

l'elemento vascolare e i neuroni. Oggi esistono studi che mostrano come minime lesioni vascolari e minime lesioni neuronali di tipo Alzheimer abbiano un effetto sinergico. Da sole non basterebbero a causare una demenza, ma quando si verificano insieme la situazione diventa molto più seria".

### **Quanto contano questi risultati scientifici anche dal punto di vista clinico?**

Questa visione, sempre più accettata nel mondo clinico, ci dice che, se un paziente si presenta con un disturbo cognitivo, bisogna anche pensare alla salute vascolare del cervello: aspirina, statine e tutti gli strumenti che possono essere messi in campo per migliorare la funzione vascolare. Ma ci dice molto anche sulla prevenzione, sul non fumare, fare attività fisica, mangiare correttamente. Sono pilastri che si aggiungono alle ben note raccomandazioni sul mantenere attiva la nostra mente, leggere, conversare, studiare, esplorare cose nuove.

### **Proprio nell'ambito della salute dei vasi, lei parla di un altro protagonista nella prevenzione della demenza: combattere l'eccesso di sale**

Sì. Il sale è essenziale per la vita. È essenziale nelle cellule per farle parlare tra loro, per farle crescere. Veniamo dal mare, e per questo c'è sempre stata una ricerca di sale da parte degli organismi terrestri, perché l'ambiente che ci circonda non ne è ricco. Infatti la dieta dell'uomo delle caverne aveva un contenuto di sodio bassissimo, forse 20 o 30 volte inferiore rispetto ad oggi. Poi arrivò la scoperta che il sale aiutava a conservare i cibi, e qui inizia un suo uso eccessivo, diminuito

quando si scoprì la refrigerazione. Ma successivamente arrivano gli anni '60 e i fast food, i cibi confezionati, e oggi siamo in una situazione in cui il problema non è tanto il sale che aggiungiamo a casa nostra, ma quello che troviamo già presente nei cibi preparati, o al ristorante. Sappiamo che esistono condizioni in cui il sale è nocivo per le persone con ipertensione, e questo può ripercuotersi sulla salute vascolare, anche a livello cerebrale.



dati verso una grande rivoluzione nella biologia molecolare dell'Alzheimer, con la scoperta che i fattori fondamentali della malattia erano neuronali, portando quindi all'accumulo delle placche amiloidi e delle fibrille. Un'impostazione durata fino all'anno 2000, quando si torna a scoprire che in realtà i vasi cerebrali hanno un ruolo importante anche nella malattia di Alzheimer. Si comincia così a parlare di una 'neurovascular unit', una interazione tra

# AIUTA LA RICERCA

INSIEME CONTRO IL COVID-19

DONA ORA

[www.neuromed.it](http://www.neuromed.it)



## SOSTIENI I NOSTRI PROGETTI DI RICERCA

L'attuale pandemia ha sconvolto letteralmente il mondo intero per la rapidità della sua diffusione, per gli effetti devastanti sulla salute e sulla vita di ogni popolazione, per l'eccezionalità dell'impegno richiesto a livello di prevenzione e di interventi terapeutici.

**Migliaia di ricercatori sono impegnati in un'opera silenziosa e invisibile**, l'unica da cui ci si possa aspettare la soluzione del problema.

**Neuromed** conduce da quarant'anni una lotta senza quartiere a patologie anche rovinose, combattendo su più fronti: quello della cura, ovviamente, ma - con lo stesso impegno - quello della ricerca e della prevenzione. Contro il **COVID-19** il nostro Istituto ha preparato e avviato un progetto molto coraggioso e impegnativo - la **BIOBANCA COVID-19** - con l'ambizione di studiare per ostacolare e impedire il ritorno di questa terribile malattia, ma - ancor più - di rendere possibile la necessaria prevenzione di altri flagelli dello stesso genere.

**Si tratta di un piano straordinario, che ha bisogno di risorse straordinarie.**

- 1 **BIOBANCA COVID-19**
- 2 **GLI SFINGOLIPIDI  
CONTRO IL CORONAVIRUS**
- 3 **TELERIABILITAZIONE  
REALTÀ VIRTUALE E TERAPIA  
A DISTANZA**
- 4 **VALVOLE 3D CHARLOTTE  
DA INNESTARE SU MASCHERE  
PER SNORKELING**

ANCHE UNA PICCOLA DONAZIONE PUÒ FARE LA DIFFERENZA

- **BONIFICO BANCARIO**

Causale: "BIOBANCA COVID19"

Intestato a: INM Neuromed S.p.A.

C/C: BANCO BPM filiale di Campobasso

Iban: IT96 A 05034 03801 000000004387

- **PAYPAL**



- **CARTA DI CREDITO**



#AIUTALARICERCA  
COVID-19

DONA IL

**5X1000**

AL NEUROMED

UN  
PICCOLO  
GESTO,  
UN GRANDE  
PASSO PER LA  
RICERCA.



METTI LA TUA FIRMA SUL FUTURO  
DELLA RICERCA SANITARIA

CODICE FISCALE:

**00068310945**