

BOLLETTINO ON LINE  
www.smorrl.it

## SOMMARIO

### EDITORIALE

- 1** Estratto della Relazione annuale del Consiglio Direttivo alla chiusura del Bilancio al 31/12/2017.  
• di U. Recine

### ATTUALITÀ SCIENTIFICA

- 5** Quale diagnosi in psichiatria?  
• di M. Raja
- 7** La terapia genica.  
• di G. Visco

### AGENDA DELLA SCUOLA

- 14** Corsi ECM relativi a settembre/dicembre 2018.

### CONSIGLIO DIRETTIVO SMO

**Eletti per il quadriennio  
2018-2022**

CONSIGLIERI DIRETTORI DI UNITÀ  
OPERATIVA COMPLESSA

*Recine Umberto, Massini Renato,  
Alegiani Filippo, Antonellis Donato,  
Bosco Mario, Pierelli Luca,  
Marzetti Andrea.*

CONSIGLIERI DIRIGENTI MEDICI

*Raja Michele, Fumagalli Giorgio,  
Pellicelli Adriano, Perretti Maria  
Antonella, Bartolo Michelangelo,  
Parascani Carlo.*

## ESTRATTO DELLA RELAZIONE ANNUALE DEL CONSIGLIO DIRETTIVO ALLA CHIUSURA DEL BILANCIO DEL 31/12/2017

■ di **UMBERTO RECINE**  
Presidente della Scuola Medica Ospedaliera

Signori associati,  
a nome del Consiglio Direttivo, è per me un onore e un motivo d'orgoglio diffondere ai Soci docenti e a tutti coloro che della Scuola sono parte attiva i risultati conseguiti nel corso del 2017.

Anche quest'anno il Consiglio Direttivo ha seguito una politica volta al contenimento delle spese, nonché ad un'attenta gestione amministrativa e finanziaria, che ha potuto determinare una chiusura di bilancio in pareggio, nonostante l'aumento delle spese per incrementare l'attività formativa che rappresenta la finalità primaria della Scuola Medica Ospedaliera.

Il Consiglio Direttivo, infatti, anche nel corso di quest'anno si

è particolarmente impegnato a richiamare un maggiore impegno da parte di tutti i soci nel proporre nuovi corsi e nel consolidare l'alta qualità degli stessi.

### ■ DIDATTICA

#### ■ *Corsi semestrali*

Anche per il 2017 sono stati attivati i tradizionali corsi semestrali (senza crediti ECM), a carattere prevalentemente pratico e teorico-pratico, volti soprattutto agli operatori non strettamente interessati ai crediti formativi, come gli specializzandi che hanno la concreta necessità di aggiornarsi e formarsi con la presenza di un tutor.



L'attività tradizionale senza crediti ECM continua, però, il suo trend in progressiva riduzione sia di corsi proposti sia di iscritti anche per l'incertezza della loro valutazione da parte delle Commissioni esaminatrici in sede concorsuale. Nell'A/A 2017/2018 sono stati attivati 15 corsi semestrali presso 10 presidi ospedalieri con circa 65 iscritti.

### ▪ *E.C.M.*

La Scuola Medica Ospedaliera, già Provider Standard con numero identificativo 471, nel corso del 2017 ha organizzato in tutti gli ospedali di Roma e del Lazio numerosi corsi di formazione ECM, ai quali sono stati attribuiti un gran numero di crediti: in particolare, sono stati attivati 74 corsi ECM con un totale di circa 1267 iscritti e una media di circa 17 iscritti per corso.

Analizzando l'andamento dei corsi ECM, per l'anno 2017 rispetto all'anno precedente si è verificato un calo sia dei corsi attivati (da 82 del 2016 a 74 nel 2017), che del numero degli iscritti (da 1433 a 1267), mentre è rimasto sostanzialmente uguale il numero dei corsi annullati, cioè proposti ma non svolti per mancanza di iscritti, che sono stati 25.

Il Direttivo, ricordando che l'attività didattica rappresenta l'unica fonte di finanziamento dell'Istituzione, rinnova l'invito a tutti i soci docenti a proporre nuovi corsi ECM, coinvolgendo anche colleghi ed amici, ed utilizzando sponsor o altre fonti di finanziamento per espandere l'attività formativa della Scuola.

È recente l'ammonizione della Commissione per la Formazione Continua che ha preannunciato severe sanzioni (anche pecuniarie) per i professionisti che non avranno maturato i crediti annuali richiesti (50), sia come docenti che come iscritti. Per quanto riguarda il budget a disposizione del responsabile del corso, corrispondente al 25% delle entrate (fatte salve le spese), è utile ricordare che già da qualche anno è stata introdotta la possibilità di erogarlo non solo con l'acquisto di mezzi didattici, ma anche sotto forma di contributo economico ai docenti, per il maggior impegno a loro richiesto.

Questo senza far perdere alla SMO la qualifica di ente non commerciale, in quanto gli eventuali avanzi di gestione non verrebbero distribuiti tra

gli associati, ma destinati al potenziamento dell'attività istituzionale.

In linea generale, continua la crisi che ha investito il mercato della formazione, sia per la presenza di una maggiore concorrenza con il notevole aumento del numero dei Provider, che per la difficoltà per i giovani medici di sostenere il costo dei corsi. A tal proposito, la Scuola Medica cerca di differenziarsi, proponendo una migliore e più diversificata offerta formativa, a costi contenuti e competitivi rispetto ad altre istituzioni.

Il Direttivo ha cercato di potenziare l'immagine tradizionale della SMO attraverso proposte formative che la possano contraddistinguere, come la pubblicazione sul sito di un forum di Clinica Medica, nel quale vengano discussi casi clinici, da pubblicizzare il più possibile tra i giovani medici, specializzando e medici di medicina generale, trasformando la Scuola Medica Ospedaliera in punto di riferimento culturale dove poter parlare apertamente di argomenti di clinica in presenza di un esperto.

La SMO, pur essendo caratterizzata da un'elevata qualità dell'offerta formativa, non avendo carattere commerciale, è priva dei canali pubblicitari e tecnologici adeguati per un'efficiente divulgazione della sua attività. Anche nel 2017, infatti, la pubblicità dei corsi ha continuato a basarsi sull'invio di newsletter tramite mail, con un sistema software dedicato (Send Blaster), nonché tramite il sito web. Uno dei nostri prossimi obiettivi rimane proprio quello di intensificare l'attività pubblicitaria del programma delle iniziative della SMO.

Per i corsi ECM, ha avuto un buon successo la possibilità di scaricare online il materiale didattico del corso frequentato, accedendo tramite password alla libreria inserita nel nuovo sito web della Scuola. L'accesso a tale area è riservato esclusivamente ai discenti iscritti al corso e dura un mese.

Ovviamente, il materiale scaricato non è modificabile.

Sempre per quanto riguarda il capitolo corsi ECM per i quali il Direttivo, attraverso la costituzione di un Comitato Scientifico, ha introdotto nella riunione del 19 aprile 2017 criteri trasparenti per la definizione di quote d'iscrizione omogenee e basate su parametri chiari dipendenti dal numero di crediti

assegnati, nonché delle ore d'insegnamento e sul tipo di didattica (pratica, teorica, teorico-pratica).

Il consiglio Direttivo ha stabilito inoltre che 1) uno sponsor può intervenire coprendo la differenza tra la quota di iscrizione agevolata, secondo la richiesta del docente, e la quota minima stabilita per quel determinato corso; 2) non è possibile applicare una quota d'iscrizione diversa da quella minima prefissata senza una motivazione che valga per tutti i corsi simili; 3) la differenza tra quota richiesta dal docente e quota minima prefissata dalla SMO può essere coperta mediante la rinuncia scritta da parte del responsabile del corso alla quota parte del budget di sua competenza.

### ■ ATTIVITÀ DEL CONSIGLIO DIRETTIVO E DELLE COMMISSIONI

Il Consiglio Direttivo, ricordando la volontà già espressa di cominciare ad avvicinarsi ad una formazione di tipo online, sempre più incisiva per il mercato specifico, continua lo studio sul discorso dell'e-learning e della FAD, anche se portato avanti in maniera prudentiale, dal momento che un corso FAD richiede oltre ad un maggiore impegno economico (per i maggiori costi di gestione e di investimento tecnologico), anche un notevole impegno organizzativo: basti pensare che un corso FAD di 37 minuti circa necessita di almeno 2 ore di lavoro. Il Direttivo sta pensando di organizzare un corso FAD prototipo a scopo promozionale per la Scuola, ribadendo però la sua natura di realtà formativa specializzata in corsi di aggiornamento di tipo front lesson.

Nel 2017, il Consiglio Direttivo ha realizzato mediante i nostri Programmatori un nuovo SITO WEB della Scuola, più coerente con le nuove tecnologie e che renda più facilmente fruibili i suoi contenuti da dispositivi mobili e consenta una maggiore integrazione con le piattaforme social. A tale proposito è stato istituito un gruppo di lavoro, composto dal Presidente e dai consiglieri Massini e Di Girolamo e dal Segretario, per seguire e contribuire alla realizzazione del nuovo sito web che dovrebbe essere a breve ultimato.

Nel 2017, in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Sperimentale della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma, che partecipa come partner organizzativo, nonché con l'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, nella persona del Prof. Luca Pierelli, Direttore della UOC di Medicina Trasfusionale e Cellule Staminali, si è svolto il 1° anno del Master di II livello in Medicina Trasfusionale.

Per quanto riguarda l'attività congressuale, anche quest'anno la SMO ha organizzato in qualità di Provider e segreteria organizzatrice il Congresso sulle Patologie respiratorie diretto dal Dott. Lino Di Rienzo Businco, giunto alla sua XII edizione, che si è svolto l'11 e 12 maggio 2017, al quale hanno partecipato circa 120 medici.

Su interessamento del Presidente Emerito Prof. Condorelli, la Scuola ha poi organizzato con successo un altro convegno il 27 ottobre sul tema "La comunicazione medico-paziente: elemento fondamentale nel processo di cura" diretto dal Dott. Maurizio Catinari e dalla D.ssa Maura Ianni.

Un'altra iniziativa didattica del 2017, questa volta su proposta del Presidente, è stata realizzata in collaborazione con il Gruppo GIOMI, di cui fanno attualmente parte la Clinica Villa Betania, l'ex Ospedale Cristo Re e molte altre strutture sanitarie, con l'accreditamento da parte della Scuola Medica di un Corso di formazione su "Corso di aggiornamento multispecialistico in scienze infermieristiche" rivolto a 60 infermieri interni, della durata di circa 40 ore che ha rilasciato 50 crediti ECM.



■ *Palazzo del Commendatore (XVI sec.): Salone delle feste e chiostro.*

Infine anche quest'anno sono stati pubblicati due numeri del Bollettino della Scuola Medica Ospedaliera, tradizionale rivista trimestrale che nella sua attuale veste è arrivata al ventitreesimo anno di attività: i numeri 38 e 39 rispettivamente di gennaio-marzo 2017 e ottobre-dicembre 2017.

Nel 2017 è stato anche pubblicato il numero 10 della Collana di Aggiornamenti, pubblicazione a carattere monotematico che aveva avuto un rallentamento per il contenimento delle spese, dal titolo "Post-Thrombotic Syndrome: case report", a cura del Dott. Maurizio Ciammaichella, Dirigente Medico della UOC di Medicina d'Urgenza dell'A.O. S. Giovanni-Addolorata, insieme ad altri colleghi che, con lui, hanno sostenuto tutte le spese editoriali.

## ■ CONVENZIONI E PROTOCOLLI D'INTESA

Tra i programmi futuri, il Direttivo conferma la volontà di far crescere la SMO anche attraverso il confronto con il mondo istituzionale promuovendo convenzioni e protocolli di intesa con Aziende Ospedaliere ed altre Istituzioni. A tal proposito, il Consigliere Marco Di Dio si è fatto portavoce di

una richiesta da parte dell'Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, dove lavora e svolge ormai da molti anni un corso ECM in "Chirurgia dei terzi molari", per una proposta di convenzione da parte della Scuola Medica, in modo da poter autorizzare lo svolgimento dei corsi SMO di natura pratica presso l'Ospedale.

Ricordando che attualmente è in vigore una convenzione di tipo operativo con il Policlinico Militare di Roma "Celio", che si vorrebbe proporre anche ad altre Aziende ospedaliere, c'è da sottolineare che il problema delle convenzioni è un argomento che va affrontato al più presto proprio perché tocca direttamente tutta l'attività della Scuola.

In merito alla Certificazione di Qualità della Scuola Medica, negli ultimi mesi del 2017, la Segreteria è stata impegnata nell'effettuare uno studio della nuova normativa per l'adeguamento del nostro sistema di gestione alla nuova ISO 9001: 2015; è stato necessario riformattare tutti i documenti e il 9 novembre 2017, a seguito dell'annuale visita ispettiva interna, è stata confermata dalla RINA anche per quest'anno la certificazione di Qualità del nostro sistema di gestione aziendale, ritenuto conforme alla nuova normativa di riferimento. ■



## QUALE DIAGNOSI IN PSICHIATRIA?

■ di Michele Raja

**P**iù di 50 anni fa, in un famoso esperimento sul campo, Rosenhan (1) dimostrò che le procedure diagnostiche utilizzate in quel periodo in psichiatria non erano né attendibili né valide. Concluse il suo lavoro con parole drammatiche: “È chiaro che, negli ospedali psichiatrici, noi non siamo in grado di distinguere i sani dai pazzi”.

Rinunciamo, almeno per il momento, alle diagnosi sindromiche e accontentiamoci di diagnosticare sintomi e comportamenti.

Rispondendo alle conclusioni e ai suggerimenti di Rosenhan, Robert Spitzer (2) si chiedeva: “La diagnosi psichiatrica dovrebbe essere abbandonata per un sistema puramente descrittivo che si concentra su semplici comportamenti fenotipici prima che sia stato dimostrato che tale approccio è più utile come guida per intraprendere trattamenti efficaci o per comprendere il ruolo dei fattori genetici nella psicopatologia? Penso di no”.

Basandosi su quel “no” di Spitzer e della maggior parte degli psichiatri americani, sono nati il DSM-III e le sue versioni successive, fino al recente DSM-5. Tuttavia, ci si può chiedere dove ci troviamo ora, quasi quarant’anni dopo la pubblicazione del DSM-III, dal momento che continuiamo ad affrontare le stesse difficoltà di allora.

Nonostante gli sforzi compiuti negli ultimi anni per aumentare l’attendibilità e la validità dei criteri diagnostici, i dati disponibili mostrano che le attuali diagnosi psichiatriche non sono valide. Il 29 aprile 2013, il direttore del National Institute of Mental Health (NIMH), Thomas Insel, ha pubblicato un articolo critico sul DSM (3) in cui ha scritto: “Mentre il DSM è stato descritto come una “Bibbia” per il campo, è, nel migliore dei casi, solo un dizionario, che ha creato una serie di etichette che ha definito una

per una. La forza di ciascuna delle edizioni di DSM è stata l’“attendibilità”. La debolezza è stata, ed è, la sua mancanza di validità.

Questo è il motivo per cui il NIMH sta ora orientando la sua ricerca non utilizzando più le categorie del DSM. Nel futuro,osterremo progetti di ricerca che faranno riferimento ad un nuovo sistema di classificazione per i disturbi psichiatrici basato su dimensioni psicopatologiche più strettamente correlate ai dati biologici e non più su categorie”.

Questo è un punto di vista simile a quello di Rosenhan che credeva che sarebbe stato corretto formulare la diagnosi di “allucinazioni uditive” e non di “schizofrenia” nei suoi collaboratori sani (finti pazienti) che avevano simulato allucinazioni uditive nel tentativo di ottenere il ricovero negli ospedali psichiatrici a cui si erano rivolti per sondare la capacità diagnostica dei medici.

In realtà, gli psichiatri sono ancora di fronte all’antico dilemma: su quali basi è possibile costruire una valida classificazione delle anomalie mentali? Sintomi, sindromi, disturbi o malattie?

Il termine “sintomo” si riferisce ad uno stato o comportamento osservabile, il livello più semplice di analisi di un problema presentato. “Sindrome”, o “disturbo”, il livello successivo più alto di analisi, si riferisce ad un gruppo di sintomi che si presentano insieme o co-variano nel tempo e “malattia”, il più alto livello di analisi, si riferisce a un disturbo la cui eziologia sottostante è conosciuta.

L’approccio ai sintomi è quello suggerito da Rosenhan e, in sostanza, da Insel. L’approccio a sindromi e disordini è il segno distintivo delle versioni successive del DSM.

Ovviamente, se un livello più alto di analisi fallisce ripetutamente e mostra scarso valore euri-

stico, è necessario scendere al livello inferiore. Questo è ciò che Insel raccomanda, almeno nel campo della ricerca: “Gli studi clinici dovrebbero, per esempio, arruolare tutti i pazienti curati in un ambulatorio dedicato al trattamento dei disturbi dell’umore piuttosto che solo quelli che soddisfano i rigorosi criteri di Disturbo depressivo maggiore.

Gli studi sui biomarcatori per la *depressione* dovrebbero iniziare esaminando molti disturbi associati ad anedonia, appiattimento emotivo o ritardo psicomotorio per comprendere i circuiti neuro-fisio-patologici sottostanti a questi sintomi” (3).

### ■ COSA DOVREBBE ESSERE FATTO NELLA PRATICA CLINICA?

Il 14 maggio 2013, probabilmente per ricomporre la crisi e mitigare la controversia, Insel e Lieberman, il presidente dell’Associazione Psichiatrica Americana, rilasciarono una dichiarazione congiunta, dicendo che il DSM “rappresenta la migliore informazione attualmente disponibile per la diagnosi clinica dei disturbi mentali”.

#### *Ma è davvero così?*

Le diagnosi DSM sono, in effetti, ancora un utile punto di riferimento quando si scrivono articoli scientifici, si formulano certificazioni amministrative o si emanano provvedimenti sociali e atti legali. Tuttavia, le diagnosi dimensionali sono diventate sempre più decisive nella pratica clinica, soprattutto nella scelta del trattamento. I comportamenti e i sintomi specifici sono il vero obiettivo del trattamento e guidano la scelta delle terapie. Ad esempio, i farmaci anti-dopaminergici sono comunemente usati per trattare i sintomi psicotici, indipendentemente dalle diagnosi categoriali e dall’intensità dei sintomi - dai gravi deliri alle idee sopravvalutate o alla sottile disorganizzazione del pensiero.

Gli anticonvulsivanti sono usati nel trattamento di tutte le forme di alterazioni dell’umore o dell’ansia, indipendentemente dalla diagnosi sindromica e dall’intensità dei sintomi - dalle

forme più gravi a quelle sotto soglia. In realtà, tutti gli psicofarmaci hanno mostrato un ampio spettro di azione e si sono rilevati efficaci nel trattamento di diversi disturbi psichiatrici. Questa è un’ulteriore prova della scarsa validità dell’attuale sistema di classificazione dei disturbi psichiatrici, nonché della inadeguata nomenclatura contemporanea dei farmaci psicoattivi (ad es. “antipsicotici”, “antidepressivi”, “stabilizzatori dell’umore”, ecc.).

Attualmente, c’è una grande confusione nel campo della diagnosi psichiatrica che rende difficile la ricerca, l’attività clinica e la comunicazione con i pazienti e le loro famiglie.

Questo difficile stato di cose non cambierà nell’immediato futuro.

Tuttavia, potrebbero essere prese alcune iniziative per attenuare le attuali difficoltà, tra le quali:

- 1) definire criteri diagnostici affidabili e quantificabili di dimensioni psicopatologiche, modelli di comportamento e singoli sintomi;
- 2) promuovere e pubblicare studi e ricerche basati su tali criteri;
- 3) valutare l’efficacia dei trattamenti riferendosi non solo alle sindromi ma anche a sintomi specifici (come nel caso dei farmaci usati per trattare l’ipertensione arteriosa, l’ipercolesterolemia, la febbre o il dolore);
- 4) accettare anche diagnosi dimensionali per scopi assicurativi, pensionistici e legali. ■

## REFERENZE

- 1) Rosenhan DL. On being sane in insane places. *Science* 1973; 179; 4070: 250–8.
- 2) Spitzer RL. On pseudoscience in science, logic in remission, and psychiatric diagnosis: a critique of Rosenhan's "On being sane in insane places". *Journal of Abnormal Psychology* 1975; 84(5): 442–52.
- 3) Insel TR. Post by Former NIMH Director Thomas Insel: Transforming Diagnosis. National Institute of Mental Health. April 29, 2013 • Press Release.
- 4) Insel TR, Lieberman JA. DSM-5 and RDoC: Shared Interests. National Institute of Mental Health. May 13, 2013 • Press Release.

# LA TERAPIA GENICA

■ di Giuseppe Visco

**C**ambierà la nostra vita con la diffusione delle terapie geniche? Forse non la nostra vita ma di certo, dopo questa svolta epocale, lo sarà il modo con cui ci cureremo.

Tutto era, infatti, finora indirizzato, sotto la guida dell'anatomia patologica e di quella microscopica, a fronteggiare i nemici, esterni ed interni, dell'organismo umano: agenti infettivi, fattori fisici, ereditari, ambientali, ecc. La terapia genica, che è a bersaglio molecolare, è invece rivolta a migliorare le nostre reazioni nei confronti degli avversari ed i primi risultati appaiono straordinari.

Nata negli anni '90 (1)(8), questa terapia ha fatto seguito ai grandi progressi nel campo della biologia e dell'ingegneria genetica, all'epoca realizzati. Con le nuove tecniche è stato, infatti, possibile non solo identificare e clonare i geni responsabili di molte malattie ma anche correggere quelli alterati. Oltre a ciò, i ceppi di alcuni microorganismi sono stati modificati ed indotti ad esprimere nuove molecole, poi utilizzate in terapia.

Ricordiamo che per **genoma** si intende il quadro d'insieme dei geni che compongono l'unità ereditaria fondamentale degli organismi viventi. Sono frammenti di materiale cromosomiale situati, in precise posizioni, all'interno delle sequenze del DNA e dell'RNA e, cioè, di quegli acidi nucleici che possiedono le informazioni per produrre le proteine del corpo.

I geni fanno quindi parte dei cromosomi i quali, nella specie umana, sono presenti in 23 coppie, ad eccezione delle cellule sessuate, i cui corredi cromosomici, dimezzati, sono messi in comune nella fecondazione per dar vita ai nuovi individui.

Oltre all'analisi chimica dei geni, è anche importante conoscere la loro disposizione nello spazio e ciò si è ottenuto completando la loro mappatura.

La terapia genica comprende i trattamenti che utilizzano l'inserzione di materiale genico nell'interno di cromosomi alterati, allo scopo di curare (o di

prevenire) le malattie che da quelle alterazioni erano causate.

La procedura è chiamata trasfezione: con essa si introduce nel nucleo della cellula DNA o RNA (o anche proteine, come ad esempio anticorpi), che vanno a sostituire o a modificare il gene originale.

La prima mossa è quindi quella di identificare il gene anomalo, quale responsabile di una data malattia, per poi sostituirlo con quello "restaurato". Nell'interno della cellula, il gene si dovrà replicare in maniera stabile e, per far ciò, deve essere integrato nel genoma dell'ospite. A tale scopo si utilizzano – per lo più - ceppi di virus non patogeni (o resi artificialmente tali), ad esempio: *retrovirus*, *lentivirus*, *adenovirus*, *virus adeno-associati*, *herpesvirus*, ecc., che fungeranno da veicolo per penetrare nella cellula e poi inserirsi nel suo genoma.

Altri mezzi sono anche: l'iniezione di DNA nudo, l'inserimento per mezzo di liposomi o di polimeri cationici o il bombardamento della cellula tramite particelle del gene (*gene gun*).

Una volta integrato, il gene si replicherà in modo autonomo e sarà poi trasferito alle cellule figlie.

Oltre a ciò, con la trasfezione si possono anche attivare i geni a produrre nuovi anticorpi o ad eliminare quelli dannosi.

## ■ STUDI CLINICI

Il campo delle applicazioni della terapia genica non soltanto è molto vasto ma si va sempre più estendendo. Per tale ragione, in questa sede, potremo solo dare qualche esempio significativo.

Fra i risultati più importanti finora ottenuti va ricordata, in primo luogo, la guarigione di alcune malattie ereditarie, che è stata realizzata con la trasfezione di tratti, opportunamente corretti, di DNA o di parti di questo. Ma ancor più straordinario è che, in altri settori, con l'inserzione di geni modifi-

cati, sia stato anche possibile impedire l'insorgenza o la progressione di malattie acquisite, tra cui alcuni tumori.

I primi contributi sull'uso dei geni in terapia risalgono agli anni '70 (9)(13). Soltanto nel 1995, negli USA, la scuola di Anderson (6) ha, però, potuto annunciare il primo vero successo in questo campo, con la guarigione di due bambini affetti da un grave difetto immunitario congenito (la **SCID o deficit del gene ADA**: l'enzima Adenosina-DeAminasi) (1).

I due piccoli pazienti erano stati trattati con la trasfezione, nei linfociti T, del gene ADA veicolato da un *retrovirus*; in entrambi si è ottenuta la normalizzazione del profilo immunitario, che è persistita anche dopo aver sospeso la somministrazione dell'enzima di cui i bambini erano carenti (40).

Un ulteriore apporto di questa Scuola si è poi avuto (36) con la pubblicazione dei risultati ottenuti, in altri 10 soggetti affetti da questa malattia, con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe CD34+, modificate con il vettore retrovirale MND-ADA.

**L'adreno-leuco-distrofia cerebrale** è un'altra grave malattia genetica, esclusiva del sesso maschile (perché legata al cromosoma X), che è causata da una mutazione che rende difettoso il gene ABCD-1. Questo gene codifica il perossisoma ABC, l'organello cellulare produttore di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, che degrada gli acidi grassi.

Il difetto del gene ABCD-1 provoca abnormi rotture nelle lunghe catene degli acidi grassi, con conseguenze deleterie sul surrene e sull'encefalo (per progressiva demielinizzazione cerebrale) e morte entro 2 anni dalla comparsa dei primi sintomi.

In uno studio internazionale, coordinato dall'Università di Boston, 17 ragazzi affetti da questa malattia, in fase precoce e non candidabili al trapianto di midollo, sono stati trattati con infusione di linfociti CD34+ autologhi transdotti con il gene *elivaldogene*, che era veicolato da un *lentivi-*

*rus* (*tavalentivel* o Lenti-D). In 15 di essi si è ottenuto l'arresto nella progressione della malattia, arresto che ancora persisteva a 2 anni di distanza dal trattamento. Gli altri 2 ragazzi erano invece, nel frattempo, deceduti (10)(11).

Da notare che questa è stata la prima, fra le terapie geniche, ad essere approvata dalla FDA.

Altra affezione ereditaria trattata con successo è l'**atrofia spinale muscolare infantile** tipo 1 (**ASM.1**). A 15 neonati colpiti dalla malattia, i pediatri della Scuola di Columbus (Ohio USA) hanno somministrato, per infusione, un *virus adeno-associato* veicolante DNA con la proteina SMN, della quale i bambini erano carenti (24).

Tutti i piccoli pazienti erano ancora in vita all'età di 20 mesi mentre, in questa malattia, la sopravvivenza abituale è di soli 2 mesi dalla nascita.

In uno studio policentrico, coordinato dall'Ospedale Pediatrico di Nemours (Orlando Florida USA), 122 piccoli pazienti, affetti dalla stessa forma di ASM.1, sono stati invece trattati con l'oligo-nucleotide anti-senso *nusinersen* (12).

Questa molecola, che è capace di modificare l'RNA-messaggero, era stata legata al gene SMN2 (l'induttore della proteina SMN) e poi somministrata ai malati per via intra-rachidea.

Dallo studio, in doppio cieco randomizzato, è emerso un significativo aumento della durata di sopravvivenza nei bambini trattati, rispetto ai controlli.

Da vari Centri la terapia genica è stata applicata anche alla cura dell'**emofilia A** (la malattia, cromosoma X-dipendente, da deficit ereditario di fattore VIII) (19)(30).

In un'indagine policentrica internazionale, 109 pazienti di sesso maschile che, a seguito della terapia convenzionale con fattore VIII avevano sviluppato alloanticorpi neutralizzanti ad alto titolo, sono stati trattati con *emicizumab*: un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato\* che attiva i fattori IX e X, inducendoli a supplire alla carenza dell'VIII.

-----  
\* Gli anticorpi monoclonali umanizzati vengono prodotti, con la tecnica del DNA ricombinante, utilizzando gli ibridomi. L'ibridoma è una cellula, generata da organismi di specie diversa, che si ottiene iniettando un dato antigene umano in un animale di laboratorio (topino, ratto, ecc.) e raccogliendo poi, dalla milza di questo, le cellule produttrici di anticorpi, che risulteranno altamente specifici. Una di queste cellule potrà poi essere fusa con una cellula tumorale e resa capace di moltiplicarsi indefinitamente, producendo l'anticorpo monoclonale desiderato.



Dai risultati dell'indagine, controllata e randomizzata, condotta in 43 Centri, è emersa l'efficacia del trattamento nel ridurre significativamente la frequenza delle emorragie.

Anche 10 casi di **emofilia B** (malattia, anch'essa X-dipendente, da deficit del fattore IX) sono stati trattati, per 492 settimane, nell'Ospedale Pediatrico di Filadelfia (Pennsylvania, USA), con somministrazione di fattore IX transgene-derivato, veicolato dal ceppo di un *virus adeno-associato*.

Al termine della cura, tutti i pazienti avevano potuto sospendere i farmaci sostitutivi che prima ricevevano, senza osservare manifestazioni emorragiche (14)(26)(27).

Non diretto all'emofilia ma ai frequenti effetti dannosi che, in questi malati, conseguono al trattamento convenzionale con la terapia coagulante, è lo studio multicentrico controllato di Pasi ed Al (27), basato sull'uso del *Fitusiran*.

Questa molecola interferisce sull'RNA-messaggero dell'anti-trombina (il SERPINC-1), che è il fattore che si oppone alla produzione dell'anti-trombina epatica.

Nell'indagine il *Fitusiran*, somministrato una volta al mese a pazienti con emofilia A o B, è riuscito a impedire gli eccessi di coagulazione indotti dalla terapia.

La **fibrosi cistica** è una malattia ereditaria multisistemica, causata da un disordine monogenetico (c.d. mendeliano, termine che definisce le forme morbose legate ad una singola mutazione genica).

I primi sintomi compaiono nell'infanzia ma è in età giovanile che si manifesta il quadro clinico conclamato. Esso consiste in infezioni croniche delle vie respiratorie - che provocano bronchiectasie - ed in gravi disfunzioni degli apparati digerente e urogenitale.

Il gene alterato, detto CF, è situato nel cromosoma 7 e codifica il Regolatore della conduttanza Transmembrana (CFTR). In questi malati il gene CF può presentare vari tipi di delezione; di esse, una delle più frequenti (DeltaF508del) è l'assenza della fenilalanina in posizione 508.

Sono stati resi noti di recente i risultati di due importanti studi su pazienti affetti da fibrosi cistica, i cui i geni alterati sono stati trattati con l'associazione *ivacaftor* - *tezacaftor*, entrambi modulatori del CFTR. (15)

Il primo di questi farmaci era già stato sperimentato, con successo, in questa malattia, essendosi osservata una riduzione della letalità e della necessità di adire al trapianto del polmone.

Nel corso di quello studio erano stati, però, anche riscontrati, nei pazienti trattati, effetti collaterali negativi sull'apparato respiratorio ed in particolare un più rapido declino delle funzioni polmonari.

Il secondo farmaco (*tezacaftor*) è, invece, una molecola nuova che oltre ad una intensa attività sul CFTR, sembra dimostrare effetti protettivi sul polmone.

Nella prima indagine, una ricerca internazionale multicentrica, coordinata dall'Istituto Nazionale di Igiene di Denver, Colorado (USA), sono stati arruolati oltre 500 pazienti con il fenotipo F508 della fibrosi cistica. Essi erano omozigoti per la mutazione Phe508del, oppure eterozigoti sia per la mutazione G551D che per la Phe508del.

I risultati di questo studio, condotto in doppio cieco randomizzato, sembrano provare una maggiore efficacia e minori effetti collaterali del trattamento con l'associazione contemporanea dei due farmaci (44).

La seconda indagine ha arruolato 248 pazienti con questa malattia che erano, invece, eterozigoti per la mutazione Phe508del e portatori di una mutazione non completa di CFTR (37).

In un doppio cieco controllato randomizzato, questi malati sono stati trattati con le due molecole (*icavaftor* da solo o associato a *tezacaftor*): i risultati sono stati positivi, confermando così le conclusioni del Gruppo di Denver.

L'**epidermolisi bollosa** è una vasta sindrome di origine genetica, comprensiva di una serie di rare malattie della pelle, la cui frequenza va dai 2 ai 5 casi su 100.000 abitanti. Esse sono causate dall'alterazione delle proteine cutanee che hanno funzione adesiva intercellulare (come il collagene, la cheratina, la laminina, la desmocollina, la desmoplachina, la desmogleina, la placoglobina, la placofillina, le integrine, ecc.).

In questa sindrome sono state riscontrate, e quindi chiamate in causa, mutazioni di ben 54 geni nell'ambito degli emidesmosomi, che sono le strutture cromosomiche deputate all'adesività cellulare.

In tutto il mondo fervono quindi ricerche per individuare adeguate terapie geniche per questi pazienti ed anche la stampa di informazione ha diffuso recentemente la notizia che alcuni casi della sindrome erano stati curati con pieno successo anche in Italia, presso l'Istituto Telethon di Milano.

Notevoli anche i risultati delle applicazioni della terapia genica in oncologia.

I primi studi riguardano la cura del **melanoma metastatizzato**, malattia già trattata, da tempo e con discreto successo, vuoi con *ipilimumab* (un anticorpo monoclonale umano diretto contro il CTLA-4, un antigene del tumore, anti-linfocita T)(16), che con *nivolumab*, che agisce sui ligandi della morte programmata [PD-1].

In altri casi l'*ipilimumab* è stato usato, nel trattamento iniziale di questo tumore, vuoi da solo che in associazione con *dacarbazina* (un farmaco alchilante) o con il già citato *nivolumab* ed i risultati sono stati positivi (47)(49).

In un'indagine multicentrica, diretta da ricercatori australiani, si è anche ricorsi all'associazione di *dabrafenib* (inibitore della mutazione BRAF) con *trametinib* (inibitore della mutazione MEK), in malati con melanoma metastatizzato ed anche in questi i risultati, in termini di sopravvivenza, sono stati ottimi (20)(31)(33)(38).

La terapia genica è stata anche applicata al **carcinoma del polmone** del tipo "non a piccole cellule".

Uno studio internazionale, controllato e randomizzato, ha compreso 303 di questi pazienti, tutti ALK+ (cioè positivi per il gene della kinasi anaplastica), in fase avanzata ma mai trattati prima. Essi hanno ricevuto, per circa 2 anni, *alectinib* (noto inibitore della tirosin-kinasi di ALK, resistente alle mutazioni di ALK), ovvero *crizotinib* (un anticorpo diretto contro il gene ALK).

I risultati dell'indagine sono stati a favore di *alectinib*, sia nel ritardo di progressione della malattia che nell'aumento della durata di sopravvivenza (29).

In un altro studio controllato randomizzato, 713 soggetti non operabili, affetti dallo stesso tipo di tumore polmonare (ma in fase più avanzata e già sottoposti a chemio- e a radio-terapia), sono stati, invece, trattati con *durvalumab*.

Anche con quest'anticorpo umano (una IgG1, rivolta contro PDL1 e CD80, altri ligandi di morte programmata) (1) si è ottenuto un prolungamento statisticamente significativo della durata di sopravvivenza. (2)(32)

Benefici dalla terapia genica sono possibili anche nel **linfoma non Hodgkin** (25)(39).

Nella forma **follicolare** l'aggiunta, all'immunochimioterapia convenzionale, dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 *rituximab*, ha significativamente migliorato i risultati del trattamento (18).

In un'indagine randomizzata, condotta in Gran Bretagna su 1202 pazienti affetti da questa malattia (tipo follicolare) è stato, invece, usato *obinutuzumab*, altro monoclonale anti-CD20. Rispetto a *rituximab*, quest'anticorpo possiede una maggiore citotossicità anticorpo-dipendente (mentre minore è quella complemento - dipendente), associata ad un potente effetto citocida sui linfociti B.

Lo studio ha mostrato, nei pazienti trattati con *obinutuzumab*, un più lungo periodo di sopravvivenza senza sintomi ma anche una maggior incidenza di effetti collaterali (22).

I dati disponibili non sembrano, quindi, ancora sufficienti per decidere quale dei due composti sia da preferire (3).

Per quanto riguarda il **carcinoma della mammella**, vanno premessi alcuni dati di recente acquisizione e cioè, in particolare, la scoperta di HER-2 (*Human Epidermal growth factor Receptor*), un gene che protegge le donne da questo tumore, che è sempre assente nelle forme più gravi.

È stato infatti accertato che nei casi particolarmente gravi di tumore del seno (5% del totale) le pazienti presentano: familiarità neoplastica, mutazioni nei geni anti-tumore BRCA (*BReast Cancer*) e mancanza, sia del gene HER-2 che dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone.

È stato pubblicato uno studio, condotto in collaborazione tra Autori tedeschi e statunitensi, sul trattamento di quasi 5000 donne con forme meno gravi di questo tumore.

Si trattava di carcinomi in fase precoce, operabili, positivi per HER-2 e con mutazione in BRCA. Dall'indagine è emersa chiaramente l'utilità di associare in queste pazienti, alla chemioterapia, vuoi *pertuzumab* che *trastuzumab* (46).

Quest'ultimo è un anticorpo monoclonale umanizzato, che si lega strettamente al dominio della trans-membrana e che per questa via contrasta l'etero-dimerizzazione del gene HER-2.

Il *pertuzumab*, molto simile al precedente, si lega, però, al dominio della dimerizzazione in modo più diretto e riesce ad opporsi meglio alla neutralizzazione di HER-2, agendo su di un diverso recettore. Entrambi gli anticorpi hanno una potente citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente.

Usati in associazione, in donne HER2+, già operate, aumentano nettamente in esse la durata della sopravvivenza senza sintomi (46).

Sulle forme **metastatizzate**, ci sono i dati di uno studio internazionale, coordinato dallo Sloan Kettering Center di New York.

Da questo studio randomizzato su 302 pazienti con mutazione genica in BRCA e negative per il recettore HER-2, si è giunti alla conclusione che il trattamento con *olaparib*, un inibitore della PARP (*Poli - Ribosio Adenosin-difosfato Polimerasi*), prolunga significativamente la durata della sopravvivenza. Ciò anche nelle malate più gravi, nelle quali riduce del 42% il rischio di progressione del tumore (35).

Sono ormai così numerose le malattie sulle quali si sta oggi saggiando l'efficacia della terapia genica (come ad esempio la sindrome di Wiskott-Aldrich (21), i glioblastomi (48), le arteriti a cellule giganti (43), il rene policistico (17)(45), l'osteoporosi, la psoriasi ecc.), da rendere impossibile il citarle tutte. Porteremo quindi soltanto qualche esempio e fra questi in primo luogo quello dell'**asma bronchiale**.

Sarà però utile premettere qualche informazione sui nuovi trattamenti su base patogenetica che già da qualche tempo, si stanno applicando in questa malattia e cioè, ad esempio, quelli con anticorpi monoclonali anti-IgE (*omalizumab*), le Interleukine: 3 (*tralokinumab*), 4 (sub-unità *alfa*) e 5 (*mepolizumab*, *reslizumab* e relativi recettori (*dupilumab*, *benralizumab*).

Con queste terapie, nonostante qualche buon risultato, il problema di fondo non è stato, però, ancora risolto.

Ci sembra quindi utile segnalare i primi successi ottenuti con la terapia genica, in pazienti affetti da **asma grave** o moderata.

In uno studio, controllato e randomizzato su 918 soggetti, si è avuta una significativa riduzione nella frequenza delle esacerbazioni con l'uso di *Tezepelumab*, un anticorpo monoclonale umano, specificamente diretto contro la citokina TSLP (*Linfo Poietina Timica Stromale*) (8).

Un altro anticorpo monoclonale umanizzato, il *mepolizumab*, capace di bloccare l'interleukina 5 (la citochina-chiave degli eosinofili) è stato invece somministrato a pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD) del fenotipo eosinofilo.

Con tale trattamento sono stati ottenuti buoni risultati, nel corso di un'indagine internazionale multicentrica, alla quale hanno partecipato 117 gruppi di 15 nazioni (23)(28).

L'**emicrania cronica** è un frequente e complesso disordine neurologico, nella cui patogenesi è in causa il neuro-peptide CGRP, che è correlato al gene della calcitonina (5).

In uno studio multicentrico anglo-americano su 1130 pazienti, si è visto che l'anticorpo monoclonale umanizzato *fremanezumab* (specificamente diretto contro i ligandi di CGRP, ai quali si fissa strettamente), se somministrato preventivamente, è in grado di ridurre in modo significativo la frequenza delle crisi emicraniche (5)(34).

In un'altra casistica (pazienti con emicrania episodica) è stato invece usato un altro anticorpo, l'*erenumab*, monoclonale totalmente umano che si lega selettivamente al recettore CGRP.

Goadsby e Coll (14) hanno coordinato questo studio internazionale multicentrico, nel quale *erenumab* si è dimostrato capace di ridurre in modo significativo la frequenza degli episodi di emicrania.

Come si vede, i risultati positivi sono molti, ma siamo soltanto agli inizi: sempre nuovi geni responsabili di malattie vengono individuati, ed allestite le molecole per correggerli: una vera sfida per la medicina dei prossimi anni. ■

## PAROLE CHIAVE

Genoma, Terapia genica, Risultati clinici, Malattie ereditarie, Malattie acquisite, Neoplasie.

## RIASSUNTO

La terapia genica, che è indirizzata a curare attraverso modificazioni indotte nel genoma umano, è oggi applicata, spesso con successo, in un numero sempre maggiore di malattie (ereditarie, acquisite, neoplastiche, ecc). Vengono illustrati i meccanismi con cui questa terapia agisce e riportati alcuni esempi di risultati clinici ottenuti.

## SUMMARY

*Gene therapy, aimed to trait through some induced changes into the human genome, is today - often successfully - more frequently applied in many kind of diseases (genetic, acquired, tumoral, etc). Mechanism of gene therapy are described and some examples are given of best results that have been obtained on these patients.*

## BIBLIOGRAFIA

- Anderson WF, Blaese RM, Culver K.- The ADA human gene therapy clinical protocol: Points to Consider response with clinical protocol -Hum.Gene Ther., 1990 ;1/3: 331-62.
- Antonia SJ, Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R., Yokoi T., Chiappori A., Lee KH., deWit M., Cho BC., Bourbaba M Quantin X., Tokito T., Mekhail Tplanchard D., Kirn YC., Karapetis CS., Hiret S., Ostoros G., Kubota K., Gray JE., Paz-Ares L., deCastro Carpeno J., Wadsworth C., Melillo G., Jiang H., Huang Y., Dennis PA Ozguroglu M - Durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III non-small-lung-cancer - NEJM, 2017, 377/20, 1919-29.
- Armitage JO and Longo DL - Which anti-CD20 antibody is better in follicular lymphoma? - NEJM, 2017, 377/14, 1389-90.
- Bel EH - Moving upstream. An anti-TSLP in persistent uncontrolled asthma - NEJM, 2017, 377/10, 989-91.
- Bigail ME., Escandon R., Bronson MI Walter S, Sudworth M, Huggins JP, Garzone P.- Safety and tolerability of LBR 101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor - Cephalalgia 2014, 34, 483-92.
- Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, Shearer G, Chang L, Chiang Y, Tolstoshev P, Greenblatt JJ, Rosenberg SA, Klein H, Berger M, Mullen CA, Ramsey WJ, Muul L, Morgan RA, Anderson WF.- T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years.-Science, 1995, 270/5235:475-80.
- Corren J., Parnes JR., Wang L., Mo M., Roseti SL., Griffiths JM., van der Merwe R. - Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma - NEJM, 2017, 377/10, 936-46.
- Culver KW - Gene Therapy. A Handbook for physicians - Editore M A Liebert Inc., NY 1994.
- Culver KW, Morgan RA, Osborne WR, Lee RT, Lenschow D, Able C, Cornetta K, Anderson WF, Blaese RM - In vivo expression and survival of gene-modified T lymphocytes in rhesus monkeys. - Hum Gene Ther. 1990, 1/4:399-410.
- Eichler F., Duncan C., Musolino PL., Orchard PJ., De Oliveira S., Thrasher A.J, Armant M., Danereau C., Lund TC., Miller WP., Raymond GV., Sankar R., Shah Ami J., Sevin C., Gaspar HB., Gissen P., Amartino H., Bratkovite D., Smith JNC., Paker AM., Shamir E., O'Meara T., Davidson D., Aubourg P. e Williams DA. - Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adreno-leukodystrophy - NEJM, 2017, 377/17, 1630-8.
- Engelen M - Optimizing treatment for cerebral adreno-leuko-dystrophy in the era of gene therapy - NEJM, 2017, 377/17, 1682-4.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT., Connolly AM, Kuntz NL., Kirschner J., Chiriboga CA., Saito K., Servais L., Tizzano E., Topaloglu H., Tulinius M. Montes J., Glazman AM., Bishop K., Zhong ZJ., Gheuens S., Bennett CF., Schneider E., Farwell W., e DeVivo DC - Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy - NEJM, 2017, 18, 377, 1723-32.
- Friedmann T e Robin R - Gene therapy for human genetic disease? - Science, 1972; 175/4025:949-55.
- Goadsby PJ., Reuter U., Hallstrom Y., Broessner G., Bonner JH, Zhang F., Sampa S., Picard H., Mikol DD., e Lenz RA - A controlled trial of Erenumab for episodic migraine - NEJM, 2017, 377/22, 2123-32.
- Grasemann H - CFTR Modulator therapy for cystic fibrosis - NEJM, 2017, 377/21, 2085-8.
- Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, Friedlander P, Gonzalez R, Weber JS, Gajewski TF, O'Day SJ, Kim KB, Lawrence D, Flaherty KT, Luke JJ, Collichio FA, Ernstoff MS, Heinrich MC, Beadling C, Zukotynski KA, Yap JT, Van den Abbeele AD, Demetri GD, Fisher DE. - Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. J Clin Oncol. 2013; 31/26: 3182-90.
- Ingelfinger JR. - Tolvaptan and autosomal dominant polycystic kidney disease - NEJM, 2017, 377/20, 1988-9
- Le Gouill S., Thieblemont C., Oberic L., Moreau A., Bouabdallah K., Dartigeas C., Damaj G., Gastinne T., Ribrag V., Feugier P., Casanovas O., Zerazhi H., Haiouri C., Maisonneuve, Houot R., Jardin F., Van Den Neste E., Tournilhac O., Le D.K., Morschhauser F., Cartron G., Fornecker LM., Canioni D., Callanan M., Béné MC., Saalles G., Tilly H, Lamy T., Gressin R. Hermine O., - Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma - NEJM, 2017, 377/13,1250-60.
- 18 bis. Lemoine NR e Cooper DN - Gene Therapy - Human Molecular Genetics Bios S.P. Editori - Oxford 1996.
- Lillicrap D. - Bispecific antibody therapy in hemophilia - NEJM, 2017, 377/9, - 884.
- Long GV, Hauschild A., Santinami M., Atkinson V., Mandalà M., Chiarion-Sileni V., Larkin J., Nyakas M., Dutriaux C., Haydon A., Robert C., Mortier L., Schachter J., Schadendorf D, Lesimple T., Plummer R., Zhang P., Mookerjee B., Legos J., Kefford R., Dummer R. e Kirkwood JM - Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma - NEJM 2017, 377/39, 1813-23
- Marangoni F, Bosticardo M, Charrier S, Draghici E, Locci M, Scaramuzza S, Panaroni C, Ponzoni M, Sanvito F, Doglioni C, Liabeuf M, Gjata B, Montus M, Siminovitch K, Aiuti A, Naldini L, Dupré L, Roncarolo MG, Galy A, Villa A.- Evidence for long-term efficacy and safety of gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome in preclinical models. - Mol. Ther. 2009, 17/6:1073-82.

22. Marcus R, Davies A., Ando K., Klapper W., Opat S., Owen C., Phillips E., Shangha R., Schlag R., Sejmour JE, Townsend W., Trneny M., Wenger M., Fingerle-Rowson G., Rufibach K., Moore T., Herold M e Hiddermann W - Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma – NEJM, 2017, 377/14, 1331-44.
23. McDonald CF – Eosinophil biology in COPD – NEJM, 2017, 377/17, 1680-2.
24. Mendell JR, Single-dose gene replacement therapy for spinal muscular atrophy – NEJM, 2017, 377/38, 1713-22.
25. Oldenburg J., Mahlangu JN., Kim B., Schmitt C., Callaghan MU., Young G., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Valente N., Asikanius E., Levy GG, Windyga J. e Shima M. - Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors – NEJM, 2017, 377/9, 809-18.
26. Pasi HG., Rangarajan S., Georgiev P., Mant T., Creagh MD., Lissitchkov T., Bevan D., Austin S., Hay CR, Hegemann I., Kazmi R., Chowdary P., Gercheva-Kyuchukova L., Mamonov M., Timofeeva M., Soh CH., Garg P, Vaishnav A., Akinc A. Sorensen B e Ragni MV - Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNA therapy – NEJM, 2017, 377/9, 19-28.
27. Pavord ID., Chanez P., Criner GJ Kerstjens , Korn S., Lugogo N., Martinol JB., Sagara H., Albers FC., Bradford ES., Harris SS., Mayer B., Rubin DB., Yancey SW e Sciruba FC – Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease – NEJM, 2017, 377/17, 1613-29.
28. Peters S., Ross Camidge D., Shaw AT., Gadgeel S., Ahn JS., Kim DW, Ou SHI, Perol M., Dzladzziuszko R., Rosl R., Zeaiter A., Mity E., Golding S., Balas B., Noe J., Morcos PN e Mok T - Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer – NEJM, 2017, 377/9, 829-38.
29. Reck M e Rabe KF – Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer – NEJM, 2017, 377/9, 849-61.
30. Rizvi NA and Peters S. – Immunotherapy for unresectable Stage III non-small-lung-cancer – NEJM, 2017, 377/20, 1986-7.
31. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 ;372/4:320-30.
32. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma – N Engl J Med, 2011, 364/26, 2517-26.
33. Robson M., Im SA., Senkus E., Xu B., Domchek SM, Masuda NK, Delalogue S., Li W., Tung N., Armstrong A., Wu W., Goessl C., Runswick S. e Conte P - Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation - NEJM, 2017, 377/6, 523-33.
34. Rogers S., New Scientist, 19 gennaio 1970, p. 194.
35. Rowe SM., Daines C., Ringshausen FC., Kerem E., Wilson J., Tullis E., Nair N., Simard C., Han L., Ingenito EP., McKee C., Lekstrom-Himes J. e Davies JC. – Tazacaftor-Ivacaftor in residual-function patients Heterozygotes with cystic fibrosis for Phe508del. – NEJM, 2017, 377/21, 2024-35.
36. Schuchter LM - Adjuvant melanoma therapy – Head-spinning progress – NEJM 2017, 377/19, 1888-90.
37. Shaw KL, Garabedian E, Mishra S, Barman P, Davila A, Carbonaro D, Shupien S, Silvin C, Geiger S, Nowicki B, Smogorzewska EM, Brown B, Wang X, de Oliveira S, Choi Y, Ikeda A, Terrazas D, Fu PY, Yu A, Fernandez BC, Cooper AR, Engel B, Podsakoff G, Balamurugan A., Anderson S, Muul L, Jagadeesh GJ, Kapoor N, Tse J, Moore TB, Purdy K, Rishi R, Mohan K, Skoda-Smith S, Buchbinder D, Abraham RS, Scharenberg A, Yang OO, Cornetta K, Gjertson D, Hershfield M, Sokolic R, Candotti F, Kohn DB. - Clinical efficacy of gene-modified stem cells in adenosine deaminase-deficient immunodeficiency - J Clin Invest. 2017, 127/5, 1689-99
38. Silberstein SD., Bigal ME., Escandon R., Bronson M - Safety and tolerability of LBR 101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptors – Cephalalgia 2014, 34, 483-92.
39. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E - Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine - N Engl J Med. 2017, 377/22: 2113-22.
40. Stone JHJH., Tuckwell K., Dimonaco S., Kearman M., Aringer M., Blockmans D., Brower E., Cid MC., Dasgupta B., Rech J., Salvarani C., Schett G, Schulze-Coops H., Spiera R., Unizony SH., Collinson N. – Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis – NEJM, 2017, 377/4, 317-28.
41. Taylor-Cousar JI, Munck A., McKone EF, van der Ent CK, Moeller A., Simard C., Wang LT, Ingenito EP, McKee C., Lu Y., Lekstrom-Himes J., Stuart Elborn J - Tazacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. – NEJM, 2017, 377/21, 2013-23.
42. Torres VE., Chapman AB., Devuyst O., Gansevoort RT., Perrone RD., Koch G., Ouyang J., McQuade R., Blais JD., Czerwiec FS., Sergeeva O. – Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease – NEJM, 2017, 377/20, 1930-42.
43. von Minckwitz G, Procter M., de Azambuja E., Zardavas D., Beyunes M., Viale G, Suter T, Arahmani A., Rouchet N., Clark E., Knott A., Lang I., Levy C., Yardley DA., Bines J., Gelber RD., Piccart M. e Baselga J - Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in early HER2-positive breast cancer – NEJM, 2017, 377/2, 122-31.
44. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL., Dalle S., Schenker M, Chiarion-Sileni V., Marquez-Rodas I., Grob JJ., Butler MO., Middleton MR., Maio M., Atkinson V., Queirolo P, Gonzalez R., Kudchadkar RR., Smylie M., Meyer N., Mortier L, Atkins MB., Long GV., Bhatia S., Lebbe C., Rutkowski P., Yokota K., Yamazaki N., Kim TM., dePril V., Sabater J., Qureshi A., Larkin J. e Ascierto PA – Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in resected stage III or IV melanoma – NEJM 2017, 377/19, 1824-35.
45. Wick W., Gorlia T., Bendzus M., Taphoorn M., Sahm F., Harting I., Brandes AA., Taal W., Domont J., Idath A., Campone M., Clement PM., Stupp R., Fabbro M., Le Rhun E, Dubois F., Weller M., von Deimling A., Golfopoulos V, Bromberg JC., Platten M., Klein M., e van den Bent MJ. - Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma– NEJM, 2017, 377/20, 1954-63.
46. Wolchok JD., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob JJ., Cowey CL., Lao CD., Wagstaff J., Shadendorf D., Ferrucci PF, Smylie M., Dummer R., Hill A., Hogg D., Haanen J., Carlino MS, Bechter O., Maio M., Marquez-Rodas I., Guidoboni M., McArthur GM., Lebbé C., Ascierto PA., Long GV, Cebon J., Sosman J., Postow MA., Callahan MK., Walker D., Rollin R. Bhorre R., Hodi FS e Larkin J., – Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma – NEJM, 2017, 377/14, 1345-56.

Da: Il Policlinico Sez. Prat. 2016, 124, 283-292.

# EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

## CORSI PROPOSTI SETTEMBRE - DICEMBRE 2018

### SETTEMBRE

#### 15 Settembre 2018

**NUOVI ORIENTAMENTI IN GINECOLOGIA E OSTETRICIA: VALENZA TERAPEUTICA DELLE ACQUE TERMALI IN PRE/DURANTE/POST GRAVIDANZA**

Resp.: P. Calcaterra – S. Averna – Incontri: 1 – Terme dei Papi (VT). Aperto a 80 Medici e Ostetriche – **Crediti: 8**

#### 18 Settembre 2018

**APPROPRIATEZZA DEI TEST GENETICI: IL DOCUMENTO DI CONSENSUS 2018 PER L'ANALISI GENETICA IN FIBROSI CISTICA**

Resp.: G. Sabbadini – M.S. Pergola – S. Gambardella – Incontri: 1 – Ist. CSS-Mendel. Aperto a 80 Medici, Biologi e Tec Lab. – **Crediti: 11**

#### 29 Settembre - 15 Dicembre 2018

**LA MEDICINA DEL DOLORE NELLE ALGIE CRONICHE**

Resp.: R. Occhioni – Incontri: 11 – AO S. Camillo-Forlanini. Aperto a 35 Med. Psic. Inf. e Fisioterapisti – **Crediti: 50**

### OTTOBRE

#### 1 Ottobre - 12 Novembre 2018

**APPROFONDIMENTI IN MEDICINA LEGALE, ASSICURATIVA E DEL LAVORO**

Resp.: M. Farinacci – Incontri: 4 – ASL ROMA 1, Aula

SMO. Aperto a 22 Med, Psi, Tec della prevenzione, Tec della radiologia, Avvocati – **Crediti: 50**

#### 2 Ottobre - 20 Novembre 2018

**CORSO DI ECOGRAFIA ADOMINALE: INDICAZIONI E LIMITI, APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E PERCORSI DIAGNOSTICI**

Resp.: A. Soldo – Incontri: 4 – ASL ROMA 1 – Aula SMO. Aperto a: 20 Med. – **Crediti: 24,4**

#### 3 - 17 Ottobre 2018

**RESPONSABILITA' PROFESSIONALE MEDICA: ASPETTI PARTICOLARI**

Resp.: A. Caramanica – Incontri: 3 – Pol. Mil. di Roma Celio. Aperto a 30 Medici, Biologi, Psicologi, Tecnici di radiologia e Infermieri – **Crediti: 25**

#### 3 Ottobre - 28 Novembre 2018

**SEMEIOTICA PSICHIATRICA**

Resp.: M. Raja – Incontri: 6 – ASL ROMA 1, Aula SMO. Aperto a 22 Medici e Psicologi – **Crediti: 33,9**

#### 4 - 5 Ottobre 2018

**IL SEQUENZIAMENTO DI NUOVA GENERAZIONE (NGS) NEL LABORATORIO DI GENETICA UMANA**

Resp.: G. Sabbadini – M.S. Pergola – S. Gambardella – Incontri: 2 – Ist. CSS-Mendel. Aperto a 80 Med., Bio. e Tec Lab. – **Crediti: 20**

#### 4 - 15 Ottobre 2018

**CORSO DI RADIOLOGIA INTERVENTISTICA MINIINVASIVA NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO RACHIDEO ED ARTICOLARE**

Resp.: F. Fasoli – F. Vecchietti – Incontri: 1 (teorico) e 2 (pratici per ciascun partecipante) – ASL ROMA1 – Aula SMO. Aperto 15 Medici – **Crediti: 25,7**

#### 4 Ottobre - 22 Novembre 2018

**GERIATRIA: LA COMPLESSITA' DEL PAZIENTE ANZIANO. MANAGEMENT DELLE MALATTIE GERIATRICHE E GESTIONE DELLE RISORSE**

Resp: C. Clementi – Incontri: 8 – Istituto S. Volto RSA. Aperto a 30 Med., Psic., Bio, Inf. e Fisiot. – **Crediti: 42**

#### 6 Ottobre 2018

**PREVENIRE E FRONTEGGIARE L'EMERGENZA NELLO STUDIO ODONTOIATRICO**

Resp.: C. Di Maria – M. Niso – Incontri: 1 – ASL ROMA 1, Aula SMO. Aperto a 20 Medici e Odontoiatri – **Crediti: 11,6**

#### 8 - 18 Ottobre 2018

**TERAPIA CHIRURGICA DELLE ATROFIE OSSEE A SCOPO IMPLANTARE: ITER DIAGNOSTICO E PROTOCOLLI OPERATIVI**

Resp.: S. Corbi – G. Tarquini – Incontri: 3 teorici e 3 pratici – Studio Odontoiatrico Dott. Tarquini. Aperto a 22 Medici e Odontoiatri – **Crediti: 50**

**9 - 16 Ottobre 2018**

**PERCORSI DIAGNOSTICI DELLE LEUCEMIE MIELOIDI**  
Resp.: G. Zini – Incontri: 2 – ASL ROMA 1, Aula SMO. Aperto a 22 Medici e Biologi – **Crediti: 11,6**

**10 - 24 Ottobre 2018**

**PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI NELLE PIU' FREQUENTI MALATTIE REUMATICHE. CASI CLINICI**  
Resp.: D. Fiore – Incontri: 2 pomeridiani – ASL ROMA 1 – Aula SMO. Aperto a 22 Medici e Inf – **Crediti: 14,5**

**11 - 25 Ottobre 2018**

**AGGIORNAMENTI SULLA SCIENZA DELL'ALIMENTAZIONE CONTEMPORANEA NELLA TERAPIA E PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE**  
Resp.: N. Marinosci – F. Morichetti – Incontri: 3 – Aula SMO. Aperto a 22 Med., Bio e Diet. – **Crediti: 17,1**

**12 Ottobre - 22 Novembre 2018**  
**NEWS IN GASTROENTEROLOGIA. CORSO TEORICO-PRATICO**

Resp.: M.G. Graziani – Incontri: 2 teorici e 4 pratici – Aula SMO e AO S. Giovanni Addolorata. Aperto a 22 Medici – **Crediti: 33,4**

**15 - 18 Ottobre 2018**

**MANAGEMENT GESTIONALE DEL PERCORSO INTRA E EXTRAOSPEDALIERO NEL PAZIENTE CON CRITICITA' CARDIOLOGICHE**  
Resp.: F. Castelli – Incontri: 4 – Centro PANACEA – Anguillara. Aperto a 10 Med – **Crediti: 28,8**

**15 Ottobre - 10 Dicembre 2018**  
**CORSO DI FORMAZIONE SU LINEE GUIDA MINISTERIALI PER LA SICUREZZA IN AMBI-TO SANITARIO**

Resp.: U. Recine – A. De Luca – Incontri: 10 – Clinica Villa Betania. Aperto a 60 Infermieri e Tecnici di Lab – **Crediti: 50**

**22 - 23 Ottobre 2018**

**IL MEZZO AUDIOVISIVO E CINEMATOGRAFICO COME STRUMENTO CLINICO E DIDATTICO IN PSICHIATRIA E IN PSICHIATRIA TRAN-SCULTURALE**

Resp.: G. Villa – Incontri: 2 – ASL ROMA1 – Aula SMO. Aperto 22 Med, Psi, Inf, Ed prof, Ass. san. – **Crediti: 23,2**

**23 Ottobre 2018**

**ARGOMENTI DI MEDICINA TRASFUSIONALE**  
Resp.: S. Chiarioni – Incontri: 1 – AO S. Camillo-Forlanini. Aperto a 80 Medici, Bio, Tecn. Lab. e Inf – **Crediti: 11,2**

**26 Ottobre 2018**

**LA GESTIONE CLINICA DELL'EMBOLIA POLMONARE ACUTA. CASI CLINICI**  
Resp.: R. De Rosa – Incontri: 1 – ASL ROMA 1, Aula SMO. Aperto a 22 Medici – **Crediti: 11**

### NOVEMBRE

**5 - 19 Novembre 2018**

**ATTUALITA' IN MALATTIE INFETTIVE: PERCORSI DIA-GNOSTICO - TERAPEUTICI NEL TEMPO DELL'ANTIBIO-TICO RESISTENZA**

Resp.: C. Clementi – Incontri: 2 – ASL ROMA1, Aula SMO. Aperto a 20 Med, Bio, Inf. – **Crediti: 20 (ca)**

**6 - 20 Novembre 2018**

**URGENZE EMATOLOGICHE CON PRESENTAZIONE DI CASI CLINICI**  
Resp.: F. Alegiani – Incontri: 3 – ASL ROMA1, Aula SMO. Aperto a 20 Med, Bio, Inf. e Tecn. Lab. – **Crediti: 20**

**8 - 9 Novembre 2018**

**ACCREDITAMENTO E CER-TIFICAZIONE NEI LABORA-TORI MEDICI. INDICATORI, MIGLIORAMENTO CONTI-NUO ED ANALISI DEL RI-SCHIO. CONTROLLI DI QUALITA' ED ERRORE DI LABORATORIO**  
Resp.: G. Sabbadini – M.S. Pergola – S. Gambardella – Incontri: 2 – Ist. CSS-Mendel. Aperto a 80 Medici, Biologi e Tecn. Lab. – **Crediti: 20**

**9 Novembre 2018**

**LA VERSATILITA' DELL'A-CIDO JALURONICO NELLE AREE COMPLESSE ED INUSUALI: TECNICHE E FORMULAZIONI A CON-FRONTO**  
Resp.: R. D'Emilio – Incontri: 1 – ASL ROMA 1 – Aula SMO. Aperto a 20 Medici – **Crediti: 13,2**

**14 - 29 Novembre 2018**

**SENOLOGIA ONCOLOGI-CA: STATO DELL'ARTE**  
Resp.: A. Caramanica – In-contri: 3 – Pol. Mil. di Roma Celio. Aperto a 30 Medici – **Crediti: 25 (ca)**

## AGENDA DELLA SCUOLA

**22 - 23 Novembre 2018**

### INTERAZIONI CUORE-POLMONE NEL PAZIENTE CRITICO

Resp.: C. Mollica – Incontri: 2 – ASL ROMA 1. Aperto a 30 Medici – **Crediti: 22 (ca)**

**12 - 20 Novembre 2018**

### CHIRURGIA PIEZOELETTTRICA: INDICAZIONI E LIMITI IN ODONTOIATRIA

Resp.: S. Corbi - G. Tarquini – Incontri: 2 teorici e 2 pratici – Studio Odontoiatrico Dott. Tarquini. Aperto a 22 Medici e Odontoiatri – **Crediti: 38,7**

### 26 Novembre - 17 Dicembre 2018 PSICOPATOLOGIA DELL'UNIVERSO PSICOTICO.

CURA E SETTING ISTITUZIONALE IN PSICHIATRIA  
Resp.: P. D'Angeli – Incontri: 3 – ASL ROMA 1 – Aula SMO. Aperto a 22 Medici e Psicologi – **Crediti: 18**

**26 - 27 Novembre 2018**

### ULTRASUONI IN ANESTESIA E RIANIMAZIONE

Resp.: M. Bosco, A. Castagna – Incontri: 2 – ASL ROMA 1. Aperto a 50 Medici – **Crediti: 20**

### 27 Novembre - 18 Dicembre 2018 CORSO DI ECOGRAFIA INTERNAZIONALE: INDICAZIONI E LIMITI, APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E PERCORSI DIAGNOSTICI

Resp.: A. Soldo – Incontri: 4 – ASL ROMA1 – Aula SMO. Aperto a: 16 Med – **Crediti: 20,3**

**30 Novembre 2018**

### IL MITOCONDRIO: PRINCIPI, EREDITARIETA' ED APPLICAZIONI

Resp.: G. Sabbadini – M.S. Pergola – S. Gambardella – Incontri: 1 – Ist. CSS-Mendel. Aperto a 80 Medici, Biologi e Tec Lab. – **Crediti: 11**

Medici, Biologi, Infermieri, Tecnici di lab, Dietisti – **Crediti: 11**

**13 - 14 Dicembre 2018**

### SCENARI DI EMERGENZA IN SALA PARTO

Resp.: V. Scotto di Palumbo – Incontri: 2 – ASL RM 1 – Sala S. Spirito. Aperto a 30 Medici e Ostetriche – **Crediti: 15**

**14 Dicembre 2018**

### NGS E VARIANTI GENETICHE

Resp.: G. Sabbadini – M.S. Pergola – S. Gambardella – Incontri: 1 – Ist. CSS-Mendel. Aperto a 80 Medici, Biologi e Tec Lab. – **Crediti: 11**

## DICEMBRE

**3 - 28 Dicembre 2018**

### LA BRONCOSCOPIA PER SPECIALISTI DELLE MALATTIE DEL TORACE ED ANESTESISTI

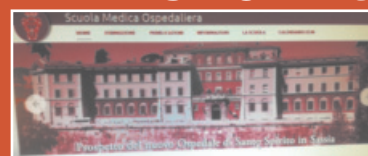
Resp.: G. Galluccio – R. Dello Iacono – Incontri: 2 teorici e 4 pratici - Aula SMO e AO S. Camillo-Forlanini. Aperto 22 Medici – **Crediti: 40,6**

**11 Dicembre 2018**

### DIABETE MELLITO-OBESITA': PATOGENESI E TERAPIA SECONDO LE NUOVE CONOSCENZE. L'IMPORTANZA DELLO STILE DI VITA. CASI CLINICI

Resp.: C. Blasi – Incontri: 1 – ASL ROMA 1 – Aula SMO. Aperto a 22

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



Dal sito web della S.M.O. - Provider 471, si può consultare l'elenco dei Corsi ECM 2018.

### SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA (SMO)

Segreteria: B.go S. Spirito, 3 - 00193 Roma Tel. 06/68802626/68352411 Fax 06/68806712

#### CONSIGLIO DIRETTIVO AL 25 GIUGNO 2018 (DATA DI STAMPA)

- Presidente: Prof. U. Recine
- Vice-Presidenti: Prof. D. Antonellis, Dott. M. Raja
- Tesoriere: D.ssa M.A. Perretti
- Consiglieri Elettivi: Prof. F. Alegiani, Dott. A. Andriani, Prof. D. Antonellis, Dott. M. Di Dio, Dott. M. Di Girolamo, Prof. R. Massimi, Prof. A. Morrone, Dott. C. Parascani, D.ssa M.A. Perretti, Dott. M. Raja, Prof. U. Recine, Prof. V. Scotto di Palumbo, Dott. L. Temperilli
- Consiglieri di Diritto: Prof. L. Gasbarrone, Dott. G. Lavra, Dott. A. Tanese, Prof. G. Visco
- Presidente Emerito: Prof. B. Condorelli
- Segretario: D.ssa P. Colletta
- Revisori dei Conti: Dott. G. Nera, Dott. M. Avigo, Dott. S. Conti

#### BOLLETTINO DELLA SMO

Autorizzazione Tribunale di Roma n.86/95 del 18/02/95

- Direttore Responsabile: U. Recine
  - Direttore Scientifico: G. Visco
  - Comitato di redazione: F. Alegiani, A. Andriani, M. Di Girolamo, R. Massimi, M. Raja, U. Recine, L. Temperilli, G. Visco
- Coordinamento redazionale: P. Colletta