

**AGENZIA INTERNAZIONALE PER LA PREVENZIONE DELLA CECITÀ  
SEZIONE ITALIANA**

**Oftalmologia Sociale – Rivista di Sanità Pubblica**

**Direttore**

Avv. Giuseppe CASTRONOVO

**Condirettore**

prof. Corrado BALACCO GABRIELI

**Capo Redattore**

dott. Filippo CRUCIANI

**Comitato di redazione**

prof. Renato FREZZOTTI

prof. Emilio BALESTRAZZI

prof. Alfredo REIBALDI

prof. Enrico GANDOLFO

prof. Ugo MENCHINI

dott. Mario BROGGINI

prof. Enzo TIOLI

dott. Michele CORCIO

**COMITATO SCIENTIFICO NAZIONALE**

• prof. Rosario BRANCATO

Direttore Clinica Oculistica Ospedale San Raffaele - Milano

• prof. Mario STIRPE

Fondazione Bietti

• prof. Luciano GERULLI

Cattedra di Ottica Fisiopatologica Università di Roma "Tor Vergata"

• prof. Bruno LUMBROSO

Già Primario Ospedale Oftalmico - Roma

• prof. Vito De MOLFETTA

Già Primario Ospedale San Gerardo di Monza

**Sede operativa:**

Via G. B. Vico, 1 - 00196 Roma

Tel. 06.36.00.48.95 - 06.36.00.49.29

Fax 06.36.08.68.80

sito internet: [www.iapb.it](http://www.iapb.it)

e-mail: [sezione.italiana@iapb.it](mailto:sezione.italiana@iapb.it)



**Agenzia Internazionale  
per la Prevenzione della Cecità  
Sezione Italiana  
costituita da:**

- **Unione Italiana Ciechi**
- **SOI (Società Oftalmologica Italiana)**

***Oftalmologia  
Sociale*** rivista di Sanità Pubblica

**Contributo ordinario**

€ 16 annuo

**Contributo sostenitore**

€ 26 annuo

**Contributo benemerito**

€ 52 annuo

**Contributo di sostegno da versare sul c.c.p. 24059008 -  
00196 Roma Via G. B. Vico 1, intestato all' Agenzia Interna-  
zionale per la Prevenzione della Cecità - Sezione Italiana**

# Oftalmologia Sociale

rivista di Sanità Pubblica

trimestrale edito a cura dell'Agencia Internazionale per la Prevenzione della Cecità (I.A.P.B.) - Sezione Italiana

Anno XXVII N. 3 Luglio - Settembre 2004

Reg. Trib. Roma N. 16799

Agencia Internazionale per la Prevenzione della Cecità

Sezione italiana

Via G. B. Vico, 1 - 00196 Roma

Tel. 0636004895-0636004929 Fax 0636086880

Grafica: Francesco Vizzani

Stampa: Spedalgraf srl Via dello Scalo Tiburtino, 1 00157 Roma

## Hanno collaborato a questo numero:

G. Castronovo; R. Frezzotti;

L. Papi; R. Grenga;

G. Morichini; F. Marmo;

F. Cruciani; R. Battendieri;

N. Pescosolido; R. Rosa

L. Paffetti M. L. Spezia; D. Martini

## Sommario

In copertina:

*Derviscio danzante, di Lorenzo Budello*

- 4** INTERNATIONALE SYMPOSIUM ON LOW VISION REHABILITATION AND VISUAL ABILITY  
*DI G. CASTRONOVO*
- 5** INTERNATIONALE SYMPOSIUM ON LOW VISION REHABILITATION AND VISUAL ABILITY  
(PROGRAMMA)
- 7** EDITORIALE L'OFTALMOLOGIA GUARDA ALLE PRODIGIOSE CELLULE STAMINALI  
*DI R. FREZZOTTI*
- 9** ATTI SEZIONE S.I.O.L. LA CERTIFICAZIONE: CONCETTI GENERALI  
*DI L. PAPI*
- IL CERTIFICATO: QUELLO CHE SI DEVE SAPERE  
*DI R. GRENGA, G. MORICHINI*
- LA CERTIFICAZIONE IN OFTALMOLOGIA MILITARE  
*DI F. MARMO*
- LA CERTIFICAZIONE PER L'INVALIDITÀ CIVILE IN OFTALMOLOGIA  
*DI F. CRUCIANI*
- 28** NEWS DALL'OFTALMOLOGIA MONDIALE L'ASSISTENZA MULTIDISCIPLINARE PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI IPOVEDENTI  
*DI R. BATTENDIERI*
- 30** LAVORI SCIENTIFICI LA COMUNICAZIONE INTERCELLULARE. IL RUOLO DELLO IONE CALCIO NELLA REGOLAZIONE GENICA  
*DI N. PESCOSOLIDO, R. ROSA, M.L. SPEZIA, D. MARTINI*
- LE METALLOPROTEASI DI MATRICE NEI PROCESSI RIPARATIVI CORNEALI  
*DI N. PESCOSOLIDO, M. L. SPEZIA, R. ROSA, L. PAFFETTI, D. MARTINI*
- IL RUOLO DELLE METALLOPROTEASI DI MATRICE NELLA PATOLOGIA DEL DEFLUSSO DELL'UMOR ACQUEO  
E NEL PROCESSO CICATRIZIALE POSTOPERATORIO DOPO LA CHIRURGIA FILTRANTE DEL GLAUCOMA  
*DI N. PESCOSOLIDO, R. ROSA, M. L. SPEZIA, L. PAFFETTI, D. MARTINI*

***Un evento da non perdere assolutamente***

**INTERNATIONALE SYMPOSIUM  
ON LOW VISION REHABILITATION  
AND VISUAL ABILITY**

Dal 10 al 12 marzo 2005 presso l'Auditorium "Parco della Musica" di Roma, avrà luogo ad iniziativa dell'Agencia Internazionale per la Prevenzione della Cecità - Sezione Italiana - il primo grande Convegno Internazionale sulla Riabilitazione ed abilità visiva.

Tale iniziativa scaturisce dalla constatazione e dalla necessità che ancora in Italia questo importante problema, che riguarda centinaia di migliaia di ipovedenti non è stato mai adeguatamente studiato e approfondito.

Nel nostro Paese la cultura della Prevenzione e ancor meno della riabilitazione visiva non si è radicata e forse mai nata nelle coscienze dei cittadini e purtroppo anche in quella degli addetti ai lavori.

La legge n. 284/1997, nata per iniziativa dell'Agencia Internazionale per la Prevenzione della Cecità - Sezione Italiana - e dell'Unione Italiana Ciechi, ha introdotto per la prima volta nell'Ordinamento Giuridico le parole "Prevenzione della cecità e riabilitazione visiva", legge che ha previsto finanziamenti, seppur modesti, per tali alte finalità sociali.

In questi anni, gli organismi e gli operatori dell'Agencia Internazionale per la Prevenzione della Cecità, hanno constatato che nonostante la nascita di numerosi Centri di riabilitazione visiva, questi non hanno raggiunto nel nostro Paese, salvo pochissime eccezioni, lo standard di efficienza e funzionalità scientifica che invece vantano Paesi come la Svezia, la Norvegia e gli Stati Uniti.

In questi Paesi esistono da tempo Cattedre Universitarie e Scuole di formazione per preparare adeguatamente oculisti, ortottisti ed altre figu-

re professionali coinvolte nel processo di riabilitazione.

Si vuole fare della riabilitazione visiva un'attività di alto profilo professionale che dia agli Ipovedenti la possibilità di un vero recupero funzionale volto all'indispensabile autonomia personale affinché non si sentono smarriti e presi dall'incubo della cecità.

Conoscendo la " Light House " di New York ed altri centri dei Paesi del nord Europa ove questa importante pratica professionale riabilitativa esiste da 50 anni, i risultati sono apprezzabili ed i cittadini ipovedenti godono di quella autonomia necessaria per poter continuare a studiare e lavorare e vivere quasi normalmente come le altre persone.

Nel nostro Paese, ove si registrano circa 1 milione e mezzo di ipovedenti, ancora non si hanno questi risultati in forma generalizzata, per cui regna incertezza, confusione ed anche scoraggiamento.

Anche la più avanzata tecnologia, in uso in altri Paesi, non è sempre conosciuta e tanto meno consigliata ed utilizzata.

Nel campo della minorazione visiva, ove non sia possibile il miglioramento con terapia ed interventi chirurgici, la riabilitazione visiva può dare agli ipovedenti grandi possibilità di movimento, di lettura, mettendoli in grado di soddisfare autonomamente le proprie esigenze, e questo, certamente, non è poco.

Il Convegno Internazionale promosso dalla Sezione Italiana della IAPB vuole dare una grande possibilità, in particolare ad Oculisti, Ortottisti, Ottici, in mancanza degli Optometri- sti, di ricevere informazioni e conoscenze scientifiche grazie al coinvolgimento di studiosi ed esperti di tutto

il mondo che daranno grande importanza ed interesse al Simposio.

La Direzione Nazionale dell'Agencia, i cari Professori Luciano Cerulli e Bruno Lumbroso insieme ad altri autorevoli Oftalmologi, stanno dando una preziosa e competente collaborazione per assicurare al Convegno un grande successo, che potrà essere di grande stimolo ed utilità per coloro che, spero in molti, avranno l'interesse ed il piacere di parteciparvi; tutto ciò grazie alla presenza dei più grandi esperti e studiosi del mondo nel settore dell'ipovisione.

L'organizzazione prevede la traduzione simultanea di tutte le relazioni ed una serie di servizi che renderanno la partecipazione interessante, facile e gradevole.

Si confida vivamente che tale importante opportunità che sta imponendo notevoli sacrifici, trovi l'adesione più ampia possibile da parte degli Oculisti, Ortottisti, Ottici, Operatori Sociali ed anche degli ipovedenti.

Una grande partecipazione in particolare di Oculisti e Ortottisti sarebbe utile occasione di confronto e di esperienza professionale, ma anche una significativa dimostrazione di sensibilità ed attenzione verso il mondo dei minorati della vista.

La speranza è una delle più grandi e belle forze dell'uomo, magari dei più deboli; i ciechi sperano nella luce della scienza, anche di quella che verrà, gli ipovedenti oggi invece possono contare su una grande opportunità, la riabilitazione visiva, che può migliorare la loro qualità di vita e questo non è poco per chi ha meno e soffre.

Vi aspettiamo numerosi con gioia.

**GIUSEPPE CASTRONOVO**

# INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON LOW VISION REHABILITATION AND VISUAL ABILITY

ROMA, 10 –12 MARZO 2005

AUDITORIUM PARCO DELLA MUSICA

Viale Pietro De Cubertin – 00196 Roma

## Oratori

S. Abati (Italia)  
M. Angi (Italia)  
C. Balacco Gabrieli (Italia)  
E. Balestrazzi (Italia)  
A. Bergamaschi (Italia)  
G. Bocassini (Italia)  
R. Brancato (Italia)  
M. Broggin (Italia)  
M.G. Bucci (Italia)  
C. Campana (Italia)  
T. Carter (Regno Unito)  
G. Castronovo (Italia)  
L. Cerulli (Italia)  
M. Cesareo (Italia)  
M.F. Clenet (Francia)  
C. Corbè (Francia)  
R. Crouzet Barbati (Francia)  
G. Dupeyron (Francia)  
R. Facci (Brasile)  
B. Falsini (Italia)  
D. Fletcher (USA)  
R. Frezzotti (Italia)  
E. Gallo (Italia)  
E. Gandolfo (Italia)

D. Geruschat (USA)  
G. Giacomelli (Italia)  
J. Gustafsson (Svezia)  
L. Hyvarinen (Finlandia)  
P. Iorio (Italia)  
R. Jose (USA)  
B. Lombroso (Italia)  
S. Mariotti (OMS)  
R. Mc Gillivray (USA)  
R. Meduri (Italia)  
U. Merlin (Italia)  
L. Mogk (USA)  
J.M. Mpendawatu (Vaticano)  
D. Negrel (Francia)  
B. Piccoli (Italia)  
M. Piovella (Italia)  
J. Rantanen (Finlandia)  
A. Reibaldi  
B. Rosenthal (USA)  
A. Safran (Svizzera)  
A. Smith (USA)  
T. Stewart (Regno Unito)  
M. Stirpe (Italia)  
L. Svensson (Svezia)  
F. Tomei (Italia)

A. Trabelsi (Tunisia)  
T. Williams (USA)

## Coordinatori

Avv. Giuseppe Castronovo  
Prof. Luciano Cerulli  
Prof. Bruno Lombroso

## Direzione Nazionale

Avv. Giuseppe Castronovo  
Prof. Corrado Balacco Gabrieli  
Prof. Emilio Balestrazzi  
Dott. Mario Broggin  
Dr. Michele Corcio  
Prof. Renato Frezzotti  
Prof. Enrico Gandolfo  
Prof. Alfredo Reibaldi  
Prof. Enzo Tioli

## Comitato Scientifico

Prof. Rosario Brancato  
Prof. Luciano Cerulli  
Prof. Vito De Molfetta  
Prof. Bruno Lombroso  
Prof. Mario Stirpe

## Programma Preliminare

Neurofisiologia dello sviluppo visivo  
Approccio multidisciplinare alle persone ipovedenti  
Il ruolo dell'Ortottica nella riabilitazione dell'ipovedente

### 10 MARZO

Aula Magna Università degli Studi La Sapienza

### Pranzo

#### Cerimonia di apertura

#### Cocktail di benvenuto

### SEMEIOLOGIA DELL'IPOVISIONE

Tecniche di valutazione della funzione visiva  
Il campo visivo  
Microperimetria  
PRL e riabilitazione visiva  
Test di acuità visiva nell'ipovisione  
Correzione eccentrica e valutazione visiva periferica in  
soggetti con CFL

### 11 MARZO

Auditorium Parco della Musica

### Pausa caffè

#### IPOVISIONE: UN PROBLEMA MONDIALE

Classificazione dell'ipovisione  
Epidemiologia dell'ipovisione  
Gli aspetti economici dell'ipovisione  
L'azione per combattere l'ipovisione nel mondo  
Il ruolo onnicomprensivo dell'Oftalmologia

### RIABILITAZIONE VISIVA NEI BAMBINI

### Pausa caffè

#### IPOVISIONE: UN PROBLEMA MULTIDISCIPLINARE

Lettura Magistrale: "Riabilitazione globale in persone  
ipovedenti"  
Plasticità cerebrale

Riabilitazione visiva nei bambini  
Trattamento dell'ipovisione in bambini portatori di handi-  
cap in Nord Africa e Medio Oriente  
Rapporti con l'ambiente  
Sensibilità al contrasto ed elettrofisiologia nella riabilita-  
zione visiva  
Orientamento e mobilità

**12 MARZO**

**Auditorium Parco della Musica**

**ATTIVITA' OCCUPAZIONALI ED IPOVISIONE**

*(in collaborazione con il Comitato Scientifico sul Lavoro e la Visione della Commissione Internazionale sulla Salute Occupazionale)*

**TAVOLA ROTONDA**

Salute occupazionale ed efficienza lavorativa  
Ergonomia per ipovedenti utilizzatori di computer  
Domanda visiva e standards visivi nel trasporto  
Attività lavorative moderne e funzione visiva  
Ipo visione e attività lavorative nei paesi in via di sviluppo

**Pausa caffè**

**TAVOLA ROTONDA: "IPOVISIONE E ATTIVITA' LAVORATIVE IN ITALIA"**

**Pranzo**

**RIABILITAZIONE NEI PAZIENTI IPOVEDENTI**

Riabilitazione dell'ipo visione negli adulti  
Riabilitazione nella perdita della visione centrale  
Riabilitazione nella perdita della visione periferica  
Un approccio positivo nel lavoro rivolto ai pazienti ipovedenti e alle loro famiglie.  
L'organizzazione di un centro residenziale per ipovedenti  
Il ruolo dell'Ottico nella riabilitazione dei pazienti ipovedenti

Considerazioni finali

**LINGUA**

La lingua ufficiale del Congresso è l'inglese, con traduzione simultanea in italiano e francese.

**ECM**

E' stata inoltrata richiesta di ECM al Ministero.

**CORSI**

*La determinazione dell'acuità visiva nei pazienti ipovedenti*  
*Loci retinici preferenziali (PRL)*  
*Gli ausili nell'ipo visione*  
*Trattamento chirurgico nell'ipo visione*  
*La gestione di un centro di ipo visione*  
*Ergoftalmologia ed ipo visione*  
*Centri di ipo visione in Italia e in Europa*  
*Il ruolo dell'Ortottista nella riabilitazione dei pazienti ipovedenti*

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA**

**TRIUMPH CONGRESSI**

Gruppo Triumph  
Via Lucilio, 60  
00136 Roma  
Tel. +39 06 355301  
Fax: +39 06 355302353

e-mail: [vision@gruppotriumph.it](mailto:vision@gruppotriumph.it)  
[www.vision2005.it](http://www.vision2005.it)

**NEWS DALL'ITALIA**

Il Prof. Emilio Balestrazzi, Professore Ordinario di Oftalmologia e Direttore della U.O. di Oculistica dell'Università di L'Aquila, è stato chiamato a ricoprire, con voto unanime della Facoltà, la Cattedra di Malattie dell'Apparato Visivo della Facoltà di Medicina e Chirurgia della Università Cattolica del Sacro Cuore e ad assumere la direzione della Clinica Oculistica del Policlinico Agostino Gemelli di Roma a partire dal prossimo 1° novembre.

Il Prof. Balestrazzi ha iniziato la sua carriera presso la Clinica Oculistica dell'Università di Bari (1966-1977) dove ha ricoperto i ruoli di Assistente e Aiuto. Quindi ha seguito il suo Maestro, il Prof. Giuseppe Scuderi, presso l'Università "La Sapienza" di Roma in qualità di

Aiuto e poi di Professore Associato (1977-1986).

Dal 1986, come vincitore di concorso a cattedra, ha diretto la Clinica Oculistica dell'Università di L'Aquila.

Pur dedicando il suo interesse scientifico ai principali campi dell'Oftalmologia, il suo specifico oggetto di studio riguarda l'Oncologia Oculare, tanto da rendere la Clinica di L'Aquila un Centro di riferimento nazionale per il trattamento dei tumori oculari.

Le sue vaste attività di ricerca sono testimoniate da circa 500 pubblicazioni, dalla partecipazione a più di 400 Congressi nazionali ed internazionali, dall'iscrizione a numerose Società ed organizzazioni scientifiche e dalla frequenza

di eccellenti Centri di Ricerca sia europei che statunitensi.

La sua intensa attività chirurgica è documentata da oltre 15.000 interventi.

La stima e il prestigio di cui gode, oltre a valergli l'attribuzione di numerosi premi e riconoscimenti, lo hanno portato a ricoprire le cariche di Presidente dell' A.P.I.M.O. (Associazione Italiana Professionale Medici Oculisti) dal 1998 al 2000, e della S.O.I. (Società Oftalmologica Italiana) dal 2000 al 2002. Attualmente è Vice-Presidente dell'Agenzia Internazionale Prevenzione Cecità - Sezione Italiana, Presidente della Società Italiana di Oncologia Oculare (S.I.O.O.) e della Società Italiana della Retina (S.I.R.).

# L'Oftalmologia guarda alle prodigiose cellule staminali

R. Frezzotti

**A**ccanto all'"effetto spettacolo" dei mass media sui temi prediletti, "la tecnologia che affascina", "l'ospedale diventa un'astronave", "l'occhio bionico", un analogo effetto mediatico si sta accendendo in accelerazione sulle "stem cells", sebbene più sfocato (è materia più ostica).

Scientificamente le "stem cells" lo meritano di certo. Una cellula staminale vera deve essere clonogenica, capace di autoreplicazione all'infinito per divisione simmetrica; deve potersi dividere asimmetricamente in due cellule sorelle una delle quali pluripotente, capace di dare origine a tipi cellulari multipli che raffigurano i tre tipi germinali embrionali, ectodermici, mesodermici, endodermici; come terzo requisito deve originare da una sorgente cellulare embrionale o adulta (*NEJM* 2003;349(n.3):267-74). Un illustre studioso del settore commenta che è molto raro che un campo di ricerca comporti fondamentali scoperte biologiche di base e al tempo stesso contenga potenziali effetti positivi sulla salute dell'uomo e sulla qualità della vita. Sembrano infatti aprirsi prospettive terapeutiche "cell-based" per malattie croniche, gravi, invalidanti,

attualmente intrattabili o quasi quali il Parkinson, l'Alzheimer, il diabete giovanile, le lesioni spinali, ecc.

Più di recente è stato ancor più clamoroso l'annuncio del gruppo coreano (Hwang WS et al. *Science* 2004;303(n.5664):1669-74) che rimuove il nucleo di una cellula uovo umana e lo sostituisce con materiale genetico di una cellula singola adulta, stimolando poi il processo di divisione della cellula uovo trasformata, e può così con il tempo produrre una linea di cellule staminali. Prende così fondato corpo che coltivando le cellule staminali di un determinato individuo teoricamente si possano produrre cellule o tessuti assolutamente uguali a quelli di quell'individuo. Si potranno aprire in tal modo vie terapeutiche nuove: ad es. il trattamento con cellule nervose per il Parkinson, con cellule cerebrali per l'Alzheimer, senza pericoli di rigetto. L'impatto di tale comunicazione è scientificamente immenso, il MIT ha definito la ricerca "elegante", J. Cibelli, una autorità della Università del Michigan, ha confessato: "quando ho esaminato i dati stavo per svenire" (sic!). Realmente l'impatto è tale da provocare vigorosi echi e reazioni in campo bioetico come nel mondo degli affari, qui con ipotesi di investimenti, pubblici e/o di impresa, rilevantissimi (nove o dieci

zeri di vecchie Lire) o, alternativamente, con clamorose astensioni, ideologico-etiche e politiche, dagli stanziamenti.

Aspetti bioetici e finanziamenti o investimenti non sono di mia competenza. Ciò che mi emoziona è la portata scientifica e il potenziale innovativo sul piano delle conoscenze e sul piano delle possibilità terapeutiche. È immaginabile che nell'ipotizzare i quadri patologici che potrebbero essere obiettivo di sperimentazione terapeutica, accanto a quelli continuamente e ritualmente menzionati, di competenza internistica o di settori specialistici come la neuropatologia, si potrebbero a buon diritto indiziare numerose e diverse patologie degenerative a carico della retina e del nervo ottico, ivi compresa la otticopatia glaucomatosa. Queste malattie hanno i numeri per meritargli a pieno titolo, sia sul piano concettuale, sia per le elevate prevalenze nella popolazione, sia per la forte portata invalidante e menomante la qualità della vita, sia infine per i conseguenti costi sociali che ne derivano.



“

***Stem cells: ... è molto raro che un campo di ricerca comporti fondamentali scoperte biologiche di base e al tempo stesso contenga potenziali effetti positivi sulla salute dell'uomo e sulla qualità della vita***

”

Qualche perplessità può offuscare questi orizzonti: sarà la comunità oftalmologica sensibile, pronta, interessata, culturalmente preparata a dedicarsi a simili problemi? O sarà tentata di considerarli estranei, al di fuori del recinto disciplinare, come del resto è già talvolta avvenuto. E, non meno importante, sarà la industria dei farmaci e delle strumentazioni oftalmologiche disposta a conversioni copenicane, quanto meno a cospicue accostate di rotta, di obbiettivi, di investimenti, di teams, di assetti organizzativi. E' ovvio che la innovazione che proviene e sempre di più proverrà dalla biologia, dalla genetica molecolare, dalla farmacogenetica, ecc., esige strategie e impegno ben diversi da quelli idonei a perseguire la innovazione ad es. nella correzione chirurgica della presbiopia.

Premesso che nel quotidiano della innovazione e della ricerca vale il "postosi un problema si cerca una risorsa" oppure al contrario il "creata una risorsa se ne cercano gli utilizzi", mi viene alla mente una storia vissuta. Nel 1958 Meyer-Schwickerath presentò il fotocoagulatore allo Xenon. Con Rosario Pannarale (Bietti) e Alberto Valvo (Strampelli) eravamo a Bonn ad imparare l'uti-

“

***L'impatto  
è tale da provocare  
vigorosi echi e reazioni  
in campo bioetico  
come nel mondo degli affari***

”

lizzo di tale meravigliosa novità. Tra gli impieghi "marginali" Meyer suggeriva già anche i tumori endobulbari. Iniziò da allora un trattamento conservativo del retinoblastoma, molto competitivo verso la irradiazione esterna di allora (secondi tumori!), un trattamento che era ed è, ora con laser termici, indiscutibilmente di competenza dell' oculista. Negli anni il trattamento conservativo del RTB ebbe a crescere per opera del lavoro di ricerca degli oculisti e dei cultori di altre discipline: si dilatò e divenne un corpus imponendo la necessaria assimilazione - li elenco per grandi linee - dei "two hits" di Knudson, della transizione dalla genetica mendeliana e la citogenetica al gene RTB1 di Cavenee, allora antionco-

gene, oggi gene inibitore della crescita tumorale, della chemioterapia antitumorale e la drammatica neurotossicità e cerebrolesività dei primi approcci, della prevenzione evoluta nella forma della diagnosi prenatale (esame del DNA) nelle famiglie a rischio, del delicato rapporto umano tra famiglie affette e curanti. Infine degli sviluppi odierni e di quelli in proiezione genetico molecolari e quelli della farmacogenetica, perché il progresso non ha soste.

Come altre di quei tempi passati è questa una storia vissuta, dignitosa e non presuntuosa, ma il cui significato ultimo dovrebbe essere però chiaro ed eloquente. E' comunque importante chiedersi se, scontato che lo si voglia, oggi come allora vi sia possibilità di scegliersi e di percorrere liberamente obbiettivi diversi da quelli oggi imposti dai Direttori generali, improntati ad un economismo volto al contingente e disattenti agli investimenti sulla innovazione a medio lungo termine e non elettivamente a vantaggio delle "sacche" dei presbiteri o dei lievi ametropi, bensì delle "nicchie" di entità nosologiche patologicamente, umanamente e socialmente ben più invalidanti.



***Nell'ambito del congresso di primavera della SOI  
(2° Congresso Internazionale SOI: cataratta, cornea glaucoma e chirurgia refrattiva)  
che si è tenuto a Napoli il 20-22 maggio 2004, si è svolto un Simposio  
della Società di Oftalmologia Legale (SIOL) dal titolo:  
"LA CERTIFICAZIONE IN OCULISTICA: CIO' CHE L'OCULISTA DEVE SAPERE".  
L'intento è stato quello di affrontare un argomento con cui l'oculista  
si deve confrontare quotidianamente: la richiesta e il rilascio di una certificazione,  
sia in ambito privato che pubblico.  
L'approccio è stato di tipo pratico: significato medico-legale della certificazione,  
come e quando deve essere rilasciata, gli aspetti deontologici e penali e,  
infine, la caotica legislazione in merito.  
Sono stati passati in rassegna gli errori più frequenti commessi nell'attività clinica.***

***Pensiamo sia molto utile presentare e dare spazio nella nostra rivista  
ad alcuni argomenti trattati.***

# La certificazione: Concetti generali

**Simposio - Napoli 22 maggio 2004**

*L. Papi*

*Sezione di Medicina Legale - Università di Pisa*

**L'**attività medica di natura diagnostico-terapeutica è spesso associata ad un'attività certificativa, intesa in senso lato, vale dire quale necessità di attestare, mediante atti scritti nelle varie forme previste dalle diverse normative e nei vari ambiti di esercizio professionale (certificati, denunce, cartelle cliniche, ricette, referti, etc...), condizioni eventualmente produttive di conseguenze amministrative. Nell'ambito di tale attività, fondata

sulla potestà di certificazione che deriva al medico dall'abilitazione all'esercizio professionale, quella relativa alla redazione di certificati si caratterizza per proprie peculiarità specifiche rispetto ad altre forme di atti amministrativi documentali.

Il certificato medico può essere definito come *"testimonianza scritta su fatti e comportamenti tecnicamente apprezzabili e valutabili, la cui dimostrazione può condurre all'affermazione di particolari diritti soggettivi previsti dalla norma ovvero determinare particolari conseguenze a carico dell'indivi-*

*duo o della società aventi rilevanza giuridica o amministrativa"* (Barni). Più sinteticamente, secondo altre definizioni, può essere descritto come (Gerin 1960 Manuale di medicina legale e delle Assicurazioni, Perelli Ercolini 2001 "Giornale della Previdenza dei Medici e degli Odontoiatri") *"una attestazione scritta di fatti, aventi rilevanza giuridica, riscontrati dal medico nell'esercizio della sua attività, destinata a provarne la verità"*.

Anche la Cassazione ha formulato una definizione di certificato i fini dell'applicazione dei relativi articoli



del codice penale in materia di falso:

I certificati medici possono essere distinti, in primo luogo, in certificati **obbligatori** o **facoltativi**.

L'obbligo, per i primi, può concernere il **medico** od il **soggetto privato** che lo richiede; nel primo caso ci riferiamo cioè a quelle attività mediche il cui espletamento effettivo deve essere seguito, per norma, da una attestazione certificativa nell'interesse pubblico (es. certificato di assistenza al parto, certificato necroscopico, di infortunio sul lavoro, etc...); il secondo caso è relativo alle situazioni per le quali il soggetto che intenda esercitare un diritto o perseguire un interesse, ovviamente legittimo, è tenuto all'onere di esibizione di un certificato medico soggiacente a determinati requisiti normati per legge (es. certificato di sana e robusta costituzione per l'espletamento di attività agonistica, certificati per il conseguimento del porto d'armi o della patente di guida, di continuazione periodo di malattia a fini assicurativo sociali e/o previdenziali, etc...).

I certificati **facoltativi** sono quelli richiesti da pazienti che hanno interesse a produrli di fronte a soggetti privati (in genere Compagnie di Assicurazione) o pubblici (es. Autorità Giudiziaria in caso di esposto per lesioni personali).

L'elemento essenziale del certificato è il **fatto**, di natura oggettiva, tecnicamente apprezzabile, passibile di eventuale verifica da parte del terzo interessato verso il quale è prodotto (sia per quanto concerne i certificati obbligatori che per quelli facoltativi), limitatamente ai dati oggettivi e non agli aspetti valutativi, i quali sono conseguenti a processi analitici, cognitivi e deduttivi che soggiacciono alla competenza ed alla discrezionalità del medico, salvo casi di palese incongruenza.

### Requisiti

In linea generale i certificati devono possedere alcuni **requisiti formali** e **sostanziali** (che possono

assumere valore probante in sede legale in caso di contestazioni sulla autenticità del certificato) ed il loro **contenuto** deve prevedere alcune nozioni indispensabili per attestarne la validità.

Tra i **requisiti sostanziali** si ricorda:

1. Nome, cognome, domicilio e qualifica del medico chirurgo, specialista in, ecc. ecc.), di chi lo rilascia (non necessariamente a stampa).

2. Generalità complete della persona a cui si riferisce.

3. L'oggetto della certificazione.

4. La precisazione dell'epoca a cui si riferisce il contenuto (che ovviamente può differire da quella di redazione del certificato).

5. La descrizione dettagliata dei reperti obiettivi.

6. Il luogo e la data di compilazione (che deve corrispondere effettivamente a quella in cui il certificato viene redatto altrimenti è necessario che sia esplicitata la difformità cronologica).

7. La firma del compilatore (non necessariamente leggibile (salvo ove espressamente richiesto, ma deve essere comunque purché conforme al modello depositato ufficialmente presso la ASL).

Per quanto concerne i **requisiti sostanziali**, il certificato deve:

1. Essere privo di abrasioni e correzioni successive (che, ove presenti, devono essere controfirmate).

2. Possedere chiarezza circa l'estensore dell'attestazione e sulla modalità di compilazione (calligrafia comprensibile). Non è necessario che il certificato sia scritto di pugno del medico, in quanto può essere scritto con qualsiasi mezzo, purché controfirmato; può anche essere dettato ad un dipendente e poi firmato dal medico. E' *assolutamente illegale* invece firmare il ricettario in bianco e successivamente lasciare che venga riempito da altri.

3. Intelligibile nella terminologia usata e nel significato.

4. Coerente tra le constatazioni oggettive e la loro descrizione

medico.

Il **contenuto** minimo di un certificato deve comprendere:

1. sintomatologia (o comunque disturbi) riferiti dal paziente.

2. reperti obiettivi.

3. giudizio valutativo del sanitario (diagnosi, prognosi, possibili implicazioni della malattia, es. incapacità a deambulare).

Alcuni tipi di certificati possono non richiedere l'obiettività, come i "certificati di diagnosi" (sana e robusta costituzione, sanità rispetto a determinate malattie), quelli di eseguita prestazione (vaccinazioni) ed i "cosiddetti certificati complessi" (incapacità a riprendere una determinata attività, impossibilità a compiere determinati atti)

E' necessario come detto prima che il sanitario esprima nel certificato la sua conoscenza personale e diretta dei fatti, in maniera rigorosa. Non è possibile compilare un certificato giuridicamente ineccepibile sulla base, sic et simpliciter, di quanto viene riferito dall'assistito o comunque da terze persone. Qualora si verifichi il caso in cui l'assistito richieda che venga semplicemente riportato quanto da lui dichiarato su problematiche non direttamente verificate dal medico (ad esempio manifestazioni cliniche manifestatesi nei giorni precedenti a quello a cui viene richiesta e rilasciata la certificazione), il medico deve adottare una formulazione dalla quale emerga chiaramente che trattasi di certificato puramente "anamnestico", sul quale ci si limita a riportare quanto riferito dal paziente senza aver personalmente verificato tali elementi.

Si tratta cioè del problema delle **diagnosi riferite** dai pazienti, che è assai delicato in quanto, in effetti, il medico dovrebbe diagnosticare solo quanto da lui personalmente riscontrato. E' però possibile e plausibile che alcuni stati morbosi di breve durata ma di elevata intensità inabilitante provochino disturbi che non siano visibili o che siano scomparsi all'atto della visita medica: per es. una crisi di emicra-

nia, una nevralgia del trigemino, una crisi di vertigine acuta, un'enterite con diarrea profusa ma transitoria.

Il medico anche in questi casi (anche a mente di quanto esplicitato nel codice deontologico) deve rilasciare al paziente il certificato perché non può escludere che quella infermità sussista e non può contrastare o eludere l'interesse del paziente ad ottenere il certificato.

In tal caso il medico deve certificare che il paziente "accusa" ad esempio cefalee o colica renale che è formula idonea a lasciare al paziente la paternità e responsabilità di quanto riferito al medico in merito ad infermità non obiettivamente (Boll. O. M. di Roma e Prov., n.3, 1983).

Il medico potrà comunque esprimere un giudizio (diagnostico e prognostico) basandosi sull'"attendibilità" della sintomatologia riportata dal paziente, sempre chiarendo che trattasi di patologia riferita. Ciò è stato confermato da autorevole giurisprudenza (Cass. Sez. lavoro, dec. n. 3332 del 17/4/90-27/3/91. *Il giudizio sotteso alla prognosi non verte soltanto sul decorso futuro del fenomeno morboso ma concerne una valutazione complessiva dello stesso che sulla base della diagnosi e dello stato di avanzamento della malattia in atto ben può riferirsi al periodo antecedente al momento in cui la visita medica viene effettuata.*)

### Gli aspetti deontologici

Anche per i certificati facoltativi, cioè non regolamentati da specifiche normative, sussiste, in realtà, l'obbligo di redigerli per il medico che ne venga richiesto, a meno di validi e giustificati motivi. Tale obbligo, non sancito per legge, emerge chiaramente dal contenuto dell'**art. 22 del codice di deontologia medica**, ove si legge:

*"il medico non può rifiutarsi di rilasciare direttamente al paziente certificati relativi al suo stato di salute. Il medico, nel redigere certificazioni, deve valutare attenta-*

*mente soltanto i dati clinici che abbia direttamente constatato".*

Per i medici pubblici ufficiali e per gli incaricati di pubblico servizio il rifiuto alla certificazione può configurarsi come omissione di atti d'ufficio (Art. 328 codice penale *"Il pubblico ufficiale o l'incaricato di pubblico servizio che indebitamente rifiuta un atto del suo ufficio che per ragioni di giustizia o di sicurezza pubblico o di ordine pubblico o di igiene e sanità, deve essere compiuto senza ritardo, è punito con la reclusione da sei mesi a due anni"*).

L'art. 22 del codice deontologico fissa dunque, per il medico, una serie di precisi obblighi concernenti la certificazione.

1) Obbligo del rilascio del certificato su richiesta del paziente e direttamente al paziente medesimo. Il medico non può rifiutare la consegna diretta al paziente di un certificato relativo al suo stato di salute e ciò indipendentemente dal fatto che il certificato richiesto sia uno di quelli dovuti ai sensi delle varie convenzioni (es. di medicina generale) e/o previsti da precise disposizioni di legge, o semplicemente facoltativo, cioè destinato a un uso strettamente privato.

Il certificato deve essere consegnato al soggetto cui si riferisce (o al suo legale rappresentante o a persona indicata espressamente dal paziente) o ad altro richiedente cui la legge ne riconosca il diritto.

Se altra persona chiede a nome del paziente la consegna del certificato il medico deve accertarsi che tale consegna corrisponda alla volontà del paziente. In caso di inavvertita consegna a persone indebitamente richiedenti, ove il medico agisca con dolo, può incorrere nel reato di violazione del segreto professionale (art. 622 codice penale *"Chiunque, avendo notizia, per ragione del proprio stato o ufficio o della propria professione od arte, di un segreto, lo rivela senza giusta causa ovvero lo impiega per proprio o altrui profitto, è punito, se dal fatto può derivare nocimento, con la reclusione*

*fino ad un anno o con la multa da £60.000 ad 1 milione. Il delitto è punibile a querela della persona offesa"*).

2) Obbligo della corrispondenza del certificato alle constatazioni dirette effettuate dal medico. Il medico non può rilasciare su quanto egli non abbia direttamente constatato. Come segnalato a proposito dei cosiddetti certificati anamnestici, il medico deve eventualmente distinguere in maniera inequivoca tra quanto obiettivamente da lui riscontrato rispetto a quanto riferitogli.

Il certificato contiene, inoltre, un giudizio clinico che si forma sulla base dei dati rilevati e indicati e che si compone di diagnosi e prognosi.

È opportuno che il medico giustifichi la formulazione di detto giudizio clinico sulla base della valutazione dei dati rilevati e di quelli forniti dal paziente, ovviamente mantenendo, pur nel rispetto della discrezionalità valutativa del medico, una condotta di sufficiente coerenza con i dati sintomatologici ed oggettivi e le interpretazioni applicative (così, ad esempio, nel caso di un lieve quadro disfunzionale dell'apparato locomotore il medico non potrà emettere giudizio di soggetto incapace a deambulare senza l'assistenza costante di un accompagnamento, utile ai fini di ottenere l'indennità di accompagnamento prevista dalla normativa sull'invalidità civile).

### Gli aspetti penali

Sono previsti nel codice penale alcuni articoli, raggruppati nel Capo III (Falsità in atti) del Titolo VII relativo ai Delitti contro la fede pubblica, che sanciscono le varie fattispecie di falsità certificativa, artt. 476-481. Le diverse fattispecie di reato si distinguono in base a:

1) il soggetto attivo che compie il reato (pubblico ufficiale, incaricato di pubblico servizio, medico libero professionista, vale a dire esercente un servizio di pubblica necessità;

2) natura del documento falsificato (atto pubblico, certificato, autorizzazione amministrativa, attestato, copie autentiche).

3) Tipo di condotta falsificatrice (falsità materiale, falsità ideologica)

Per **falso materiale** si intende la contraffazione di un atto di cui viene alterata la forma originaria (cancellature, aggiunte, modificazioni di data, di nominativo).

Per **falso ideologico** si intende la falsa rappresentazione della realtà (attestare per autentici fatti non rispondenti a verità). E' opinione comune, in dottrina ed in giurisprudenza, che questo aspetto riguarda solo i dati oggettivi descritti dal medico (es. il resoconto dell'esame obiettivo, la sussistenza di uno stato di malattia effettivamente constatato), mentre non può riguardare aspetti valutativi e discrezionali, (es. la durata di una prognosi, la capacità o meno di deambulare autonomamente).

Il reato presuppone sempre il dolo, per cui in caso di errore certificativo non ricorreranno gli estremi del dolo, a meno di attestazioni talmente ingiustificabili da per presumere la mala fede di chi le ha redatte.

Gli articoli **476**, **477** e **478** sono relativi a reati di falsità materiale commessi da **pubblici ufficiali**, rispettivamente in atti pubblici, certificati o autorizzazioni amministrative e copie autentiche di atti pubblici o privati.

**Art. 476 c.p.- Falsità materiale commessa dal pubblico ufficiale in atti pubblici**

*Il pubblico ufficiale, che, nell'esercizio delle sue funzioni, forma, in tutto o in parte, un atto falso o altera un atto vero, è punito con la reclusione da uno a sei anni.*

*Se la falsità concerne un atto o parte di un atto, che faccia fede fino a querela di falso, la reclusione è da tre a dieci anni.*

**Art. 477 - Falsità materiale commessa dal pubblico ufficiale in certificati o autorizzazioni amministrative**

*Il pubblico ufficiale, che, nell'esercizio delle sue funzioni, contraffà o*

*altera certificati o autorizzazioni amministrative, ovvero, mediante contraffazione o alterazione, fa apparire adempite le condizioni richieste per la loro validità, è punito con la reclusione da sei mesi a tre anni.*

Gli artt. **479** e **480** riguardano invece il reato di falsità ideologica commesso dal pubblico ufficiale, rispettivamente in atto pubblico (con pene uguali) od in certificati od autorizzazioni amministrative (con pene lievemente inferiori).

**Art. 479 - Falsità ideologica commessa dal pubblico ufficiale in atti pubblici**

*Il pubblico ufficiale che, ricevendo o formando un atto nell'esercizio delle sue funzioni, attesta falsamente che un fatto è stato da lui compiuto o è avvenuto alla sua presenza, o attesta come da lui ricevute dichiarazioni a lui non rese, ovvero omette o altera dichiarazioni da lui ricevute, o comunque attesta falsamente fatti dei quali l'atto è destinato a provare la verità, soggiace alle pene stabilite nell'articolo 476.*

**Art. 480 - Falsità ideologica commessa dal pubblico ufficiale in certificati o in autorizzazioni amministrative**

*Il pubblico ufficiale, che, nell'esercizio delle sue funzioni, attesta falsamente, in certificati o autorizzazioni amministrative, fatti dei quali l'atto è destinato a provare la verità, è punito con la reclusione da tre mesi a due anni.*

L'art. **493** c.p. è relativo a pubblici impiegati di un servizio pubblico, per i quali si applicano le stesse norme previste per i pubblici ufficiali.

E' bene dunque precisare che, se sussiste diversità interpretativa in merito alla figura del medico dipendente ospedaliero o della USL circa la sua effettiva qualifica di pubblico ufficiale, accettata da gran parte della dottrina giuridica anche se taluno riserva tale qualificazione solo alle figure apicali dotate di poteri autoritativi sui Collegi, non sussistono dubbi circa la qualifica di soggetti incaricati di

pubblico servizio, e quindi, all'atto pratico, non vi è differenza sostanziale in quanto le pene applicate sono le stesse. Vi è inoltre da aggiungere che, nonostante alcuni pareri discordanti, si tende generalmente a considerare anche il medico curante convenzionato con il SSN quale incaricato di un pubblico servizio.

**Art. 493 c.p. – Falsità commesse da pubblici impiegati incaricati di un pubblico servizio**

*"Le disposizioni degli articoli precedenti sulle falsità commesse da pubblici ufficiali si applicano altresì agli impiegati dello Stato o di un altro Ente pubblico, incaricati di un pubblico servizio, relativamente agli atti che essi redigono nell'esercizio delle loro attribuzioni".*

L'art. **481 c.p.** è invece relativo alla figura del medico libero professionista ed ha una previsione relativa al reato di falsità ideologica sopra richiamato, anche se prevede applicazione di pene inferiori (pena massima di un anno anziché tre anni).

**Art. 481 c.p. – Falsità ideologica in certificati commessa da persone esercenti un servizio di pubblica necessità.**

*"Chiunque, nell'esercizio di una professione sanitaria o forense, o di un altro servizio di pubblica necessità, attesta falsamente con un certificato, fatti dei quali l'atto è destinato a provare la verità, è punito con la reclusione fino ad un anno o con la multa da L.100.000 fino ad un milione.*

*Tali pene si applicano congiuntamente se il fatto è commesso a scopo di lucro".*

E' dunque da sottolineare come nella stesura dell'articolo si faccia esplicito riferimento alla professione sanitaria (oltre che a quella forense) in virtù della ricorrenza e della importanza che tali certificazioni possono assumere nel contesto socio-amministrativo. Trattandosi di un delitto contro la fede pubblica, il reato è consumato con il solo rilascio del certificato, anche se il fine prefissato non viene raggiunto.

## I PRINCIPALI CERTIFICATI MEDICI

### **Certificato di malattia**

Il certificato di malattia può essere rilasciato da un medico del Servizio sanitario nazionale o da un libero professionista.

Il certificato medico di malattia deve riportare controlli e constatazioni dirette e non riportare affermazioni di pazienti o di colleghi. Deve essere redatto solo dopo la visita clinica del paziente e molta attenzione deve essere posta nell'apposizione della data che deve essere quella nella quale si esegue la visita clinica.

### **Certificato anamnestico per il porto darmi**

Certificazione anamnestica redatta dal medico di medicina generale preliminare all'accertamento medico di idoneità psicofisica al porto darmi.

### **Certificato da allegare alle istanze di invalidità civile e di handicap**

Certificazione da allegare alla domanda attestante l'epoca di insorgenza e la natura delle infermità invalidanti, la diagnosi, le ripercussioni sulla efficienza psicofisica in relazione alla capacità lavorativa.

### **Certificato di riammissione a scuola**

Certificazione di guarigione che il medico di medicina generale e il pediatra di libera scelta sono tenuti a fare per legge per la riammissione alla scuola d'obbligo, agli asili nido, alla scuola materna ed alle scuole secondarie superiori.

### **Certificato di esonero dalla ginnastica nella scuola d'obbligo**

Certificazione attestante la sussistenza di condizioni di salute controindicanti agli esercizi fisici.

### **Certificato di buona salute per soggiorni in luoghi di vacanza**

Certificazione attestante condizioni di buona salute e assenza di malattie infettive o diffuse e/o controindicazioni di altra natura a soggiorni in colonie, campeggi, ecc.

### **Certificato per la dieta scolastica**

Certificazione attestante la sussistenza di affezioni, temporanee o permanenti, che rendono necessaria una particolare dieta o l'eliminazione di specifici alimenti.

### **Certificato per somministrazioni terapeutiche**

Certificazione attestante la necessità di assunzione di medicinali a determinati orari durante l'orario scolastico.

### **Certificato di problemi fisici o psichici**

Certificazione di segnalazione di infermità che rendono necessaria la conoscenza da parte del personale scolastico per l'adozione di particolari attenzioni.

### **Certificato di idoneità ad attività sportive non agonistiche**

Certificazione attestante le condizioni di buona salute e assenza di controindicazioni ad attività sportive non agonistiche.

### **Certificato di esenzione dalle vaccinazioni obbligatorie per legge**

Certificazione del medico di famiglia atte-

stante una patologia in atto controindicante la vaccinazione.

### **Certificato per trasporto in ambulanza di paziente**

Certificazione di richiesta di trasporto mediante ambulanza di paziente impossibilitato per motivi di salute al trasporto con mezzi comuni.

### **Certificato di constatazione di decesso**

Certificazione di avvenuto decesso (da non confondersi col certificato di morte redatto dal medico necroscopo e dalla denuncia della causa di morte).

### **Certificati per ottenere benefici previdenziali**

Certificazione su apposita modulistica dell'Istituto previdenziale per ottenere benefici previdenziali.

### **Certificato per votanti con handicap**

Certificazione attestante la necessità di accompagnamento del votante.

### **Certificato per TSO**

Certificazione di proposta di trattamento sanitario obbligatorio per ammalato di mente qualora il trattamento sia urgente, il paziente ponga rifiuto al trattamento, il trattamento sia impossibile a domicilio.

### **Certificato per infortunio agricolo**

La certificazione per infortunio agricolo è obbligatoria e deve essere inoltrata dal medico.

## CERTIFICATI RILASCIATI DAL MEDICO PUBBLICO UFFICIALE O INCARICATO DI PUBBLICO SERVIZIO

### **Certificato necroscopico**

Certificazione redatta dal medico necroscopo tra la 15° e 30° ora dopo la morte attestante la realtà del decesso e lo stato di normalità della salma.

### **Certificato per cremazione e imbalsamazione**

Certificazione attestante l'esclusione di sospetto di morte dovuta a reato.

### **Certificato per espunti di organi per trapianti**

Certificazione di apposito Collegio medico attestante la morte cerebrale con nulla osta ai prelievi degli organi richiesti a scopo di trapianto.

### **Certificato di convalida per TSO**

Certificazione di conferma del certificato di proposta al TSO da parte di medici del Ser-

vizio Psichiatrico di diagnosi e cura.

### **Certificato per la cessione del quinto**

Certificazione attestante le condizioni di salute del richiedente in caso di prestito rimborsabile dal dipendente.

### **Certificato per l'anticipazione del Tfr**

Certificazione per ottenere anticipazioni sul trattamento di fine rapporto, attestante la

necessità e la straordinarietà delle cure per cui viene richiesta l'anticipazione.

**Certificato di idoneità alla guida di autoveicoli**

Certificazione richiesta per il rilascio o il rinnovo della patente di guida di veicoli.

**Certificato per l'esenzione dall'obbligo delle cinture di sicurezza**

Certificazione attestante patologie controindicanti l'uso delle cinture di sicurezza.

**Certificato di idoneità psicofisica per il conseguimento o il rinnovo delle patenti nautiche**

Certificazione su apposita modulistica attestante lo stato psicofisico del richiedente come da art. 5 del DPR 431/1997, rilasciata da medico dell'ufficio medico-legale della ASL, dei Distretti sanitari di base oppure dall'Amministrazione dello Stato.

**Certificato di idoneità psicofisica per il porto darmi e il fucile da caccia**

Certificazione su apposita modulistica attestante lo stato psicofisico del richiedente, rilasciata da medico dell'ufficio medico-legale della ASL, dei Distretti sanitari di base oppure dall'Amministrazione dello Stato.

**Certificato di idoneità ad attività sportiva agonistica**

Certificazione rilasciata dai medici appartenenti al Servizio ASL di Medicina sportiva oppure da Centri autorizzati.

**Certificato attestante la data presunta del parto**

Certificazione ai fini dell'esercizio al diritto dell'astensione obbligatoria dal lavoro rilasciata dallo specialista ospedaliero o di ASL.

**Certificato attestante la astensione anticipata dal lavoro della gestante per condi-**

**zioni di lavoro o ambientali pregiudizievoli o complicanze gravi della gravidanza o di forme morbose che potrebbero aggravarsi per la gravidanza**

Certificazione con provvedimento di interdizione da parte della competente Direzione provinciale del Lavoro - Servizio provinciale del Lavoro - Servizio ispezione del Lavoro.

**Certificato attestante l'assenza di pregiudizio alla salute della lavoratrice e del nascituro derivante dalle mansioni svolte, dell'ambiente di lavoro e dell'articolazione dell'orario, per ridurre sino ad un mese l'interdizione obbligatoria dal lavoro prima del parto e per prolungare il periodo dopo il parto dai tre sino ai quattro mesi**

Certificazione del medico competente in materia di igiene e sicurezza sui posti di lavoro nominato dalla azienda.

**GIURISPRUDENZA**

**Cass. Penale 8 ottobre 1957** - "Anche nel giudizio medico può cogliersi la deformazione della verità che costituisce l'elemento obiettivo del reato di cui all'art. 481 C.P., quando in esso sia implicita la rappresentazione non corrispondente al vero dei fatti morbosi che ne sono il presupposto; pertanto il reato di falsità in certificati sanitari sussiste non solo quando la falsità incida nell'attestazione delle attività svolte in concreto dall'autore del documento, ma anche quando essa concerna i presupposti di fatto esplicitamente dichiarati o implicitamente contenuti nel giudizio diagnostico o terapeutico.

**Cass. Penale sez. V, 3 luglio 1979** - "Affinché un documento proveniente da un medico possa qualificarsi certificato medico, ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 481 C.P., è necessario che il suo contenuto rappresenti in tutto o in parte una "certificazione", cioè che attesti fatti dei quali l'atto è destinato a provare la verità".

**Cass. Penale sez. V n. 1048 del 13/6/2001**  
I fatti: Il dott. XY, recentemente iscritto nell'elenco dei medici di famiglia, subentrato ad un anziano medico, è stato condannato in primo

grado per truffa per aver prescritto farmaci a pazienti che non ne avevano fatto richiesta, a cui non servivano e che non erano neppure a conoscenza della prescrizione. Il medico effettuava queste prescrizioni sottoscrivendo ricette compilate dal vecchio medico a cui era subentrato.

L'imputato si difendeva affermando di non conoscere né gli ammalati né le loro patologie, per cui si era limitato ad aderire alle richieste inoltrate dal vecchio medico senza pensare che potessero essere dei falsi.

In appello, accolte le sue motivazioni, veniva assolto dall'accusa di truffa e condannato per falso ideologico.

XY ricorreva in Cassazione; la Suprema Corte confermava la sentenza d'appello affermando che:

"L' art. 480 C.P. punisce la falsità ideologica commessa da P.U. in certificati (o autorizzazioni amministrative), esauendosi la condotta delittuosa nella falsa attestazione di un fatto di cui l'atto è destinato a provare la verità..... Pertanto il certificato con il quale il medico convenzionato con il servizio sanitario nazionale pubblico, prescrive un farmaco all'assistito, e' atto destinato a provare che e' stata effettuata la visita dello stesso e, contestualmente, attesta che il paziente ne ha necessità ed ha diritto a fruire del servizio farmaceutico, consentendone l'esercizio. Pertanto, commette il reato di cui all' art. 480 C.P. il medico convenzionato con il servizio sanitario nazionale che, nell'esercizio delle sue funzioni, rilascia ricette, prescrivendo - nella specie a pazienti sconosciuti e non visitati e a loro insaputa- medicinali attraverso un certificato non veridico".

*Commento: I giornali hanno titolato con enfasi, a proposito di questa sentenza, interpretando erroneamente il dispositivo e affermando che si stabiliva il principio che era condannabile per falso ideologico il medico allorché scriva ricette senza visitare il paziente. Tale interpretazione è forzata e erronea: si può osservare come la Cassazione non affermi affatto che la visita debba essere per forza contestuale alla prescrizione: chiede invece che il medico abbia visitato (magari in altra occasione) il paziente in modo da verificare la sussistenza dei requisiti per cui viene chiesta la prestazione. Le ultime righe della sentenza, poi, fanno riferimento ad una fattispecie ben specifica, che certamente riguarda solo casi sporadici.*

*Il principio espresso dalla Corte appare chiaro: quando vengono effettuate delle prescrizioni, il medico convenzionato deve assumersi la responsabilità della loro appropriatezza. (D.Z.)*

Il medico convenzionato con il servizio sanitario nazionale che prescrive ricette a pazienti sconosciuti e non visitati a loro insaputa commette il reato di falso ideologico, rischiando una pena fino a due anni di reclusione. Questo il principio stabilito dalla Quinta Sezione Penale della Corte di Cassazione, che ha confermato la condanna inflitta dalla Corte di Appello dell'Aquila ad un medico di famiglia che prescriveva medicinali a pazienti che non conosceva e il cui nominativo gli veniva fornito dal medico in pensione al quale era subentrato; tutte le ricette, in realtà, finivano in una truffa ai danni dello Stato, in quanto venivano richieste per pazienti con l'esenzione dal ticket (su suggerimento del medico in pensione) i quali però erano del tutto all'oscuro delle prescrizioni. La Suprema Corte, pronunciandosi sul caso, ha chiaramente enunciato il principio di diritto applicabile: "Commette il reato di cui all'art.480 c.p. il medico convenzionato con il servizio sanitario nazionale che, nell'esercizio delle sue funzioni, rilascia ricette, prescrivendo - nella specie, a pazienti sconosciuti e non visitati e a loro insaputa - medicinali, attraverso un certificato non veridico". (2 ottobre 2001)

Suprema Corte di Cassazione, Sezione Quinta Penale, sentenza n. 34814/2001

LA CORTE SUPREMA DI CASSAZIONE  
SEZIONE V PENALE

Ha pronunciato la seguente sentenza sul ricorso proposto da B. G. avverso la sentenza in data 22/9/2000 della Corte di Appello dell'Aquila.

RITENUTO IN FATTO

In data 13/7/1998 il Pretore di Lanciano dichiarava B. G. responsabile dei reati di cui agli artt.110, 81 cpv. e 480 c.p. [1] per avere rilasciato - mediante compilazione o mediante mera sottoscrizione delle relative ricette compilate da C. A. - prescrizioni mediche di determinati medicinali a soggetti che non ne avevano fatto richiesta, ai quali quei medicinali non servivano e che non erano neppure a conoscenza di quelle prescrizioni, nonché del reato di cui agli artt.110, 81 cpv. e 640 c.1 c.p. [2], in quanto, con l'artificio costituito dall'apposizione del bollino di esenzione dal pagamento apposto su ricette intestate ad altri soggetti, procurava a tutti le relative medicine. L'imputato, previa concessione delle circostanze attenuanti generiche e ritenuti i reati unificati dal vincolo della continuazione, veniva condannato alla pena di mesi otto di reclu-

sione e lire 1.500.000 di multa, con i doppi benefici di legge (artt.163 e 175 c.p.).

La Corte di Appello dell'Aquila, con la sentenza impugnata 21/9/2000, ritenendo che non vi fossero prove sufficienti del concorso del B. nell'uso che veniva fatto delle ricette (con i bollini di esenzione non pertinenti), ai sensi dell'art.530 c.p.p., lo assolveva dal reato di truffa continuata, per non avere commesso il fatto e rideterminava la pena per il reato di falso ideologico continuato, esclusa l'aggravante del nesso teleologico e, con le già concesse attenuanti generiche, lo condannava alla pena di mesi cinque di reclusione. Confermava nel resto.

Ricorre per cassazione il difensore dell'imputato, prospettando l'inosservanza ed erronea applicazione dell'art.480 c.p. (art.606, lett. e c.p.p.).

Secondo il ricorrente, l'assoluzione dai numerosi fatti di truffa, che erano stati commessi dal solo C., aveva fatto venire meno l'aggravante teleologica tra truffe e falsi, per cui la condanna per questi ultimi era sorretta da una motivazione illogica e contraddittoria.

Precisava, altresì, che le numerose prescrizioni erano state fatte non direttamente, ma tramite il C., vecchio medico mutualistico andato in pensione e del quale aveva preso il posto, per cui non conosceva né gli ammalati né le loro patologie e, quindi, aveva aderito alle richieste che gli venivano inoltrate, senza pensare che potesse formare dei falsi per fini illeciti.

Contestava, poi, la sussistenza del dolo, ritenuto dalla Corte nella sua genericità, per cui la mancanza di dolo specifico era rivelatore dell'assenza anche del dolo generico.

In sostanza, non si comprendeva per quale motivo avrebbe dovuto formare ricette false, se non mirate al raggiungimento di altri scopi. Invece, il dolo generico richiesto dall'art.480 c.p., si sostanziava nella coscienza e volontà della immutatio veritatis, mentre egli non sapeva che le ricette non erano state richieste, né erano destinate alle persone alle quali si riferivano.

CONSIDERATO IN DIRITTO

I motivi di ricorso sono manifestamente infondati.

L'art.480 c.p. punisce la falsità ideologica commessa da P. U. in certificati (o autorizzazioni amministrative), esaurendosi la condotta delittuosa nella falsa attestazione di un fatto di cui l'atto è destinato a provare la verità, senza privilegiare in alcun modo la dichiarazione con

l'affermazione che il fatto è avvenuto in presenza dell'interessato (come avviene, invece, nelle ipotesi di cui all'art.479).

Quindi, dal punto di vista obiettivo, il reato si concretizza nella lesione della fede pubblica, mentre soggettivamente è sufficiente ad integrare il delitto la semplice coscienza e volontà della difformità tra atto e realtà, in quanto ciò che rileva è il pericolo determinato dalla falsità, mentre non rilevano altre situazioni quali l'ignoranza o l'eventuale errore.

Pertanto, il certificato con il quale il medico convenzionato con il servizio sanitario nazionale pubblico prescrive un farmaco all'assistito, è atto destinato a provare che è stata effettuata la visita dello stesso e, contestualmente, attesta che il paziente ne ha necessità ed ha diritto a fruire del servizio farmaceutico, consentendone l'esercizio.

Pertanto, commette il reato di cui all'art.480 c.p. il medico convenzionato con il servizio sanitario nazionale che, nell'esercizio delle sue funzioni, rilascia ricette, prescrivendo - nella specie, a pazienti sconosciuti e non visitati e a loro insaputa - medicinali, attraverso un certificato non veridico.

P.Q.M.

Dichiara inammissibile il ricorso.

Condanna il ricorrente al pagamento delle spese del procedimento e della somma di lire 1.000.000 a favore della cassa delle ammende.

Roma, 13 giugno 2001.

Depositata in Cancelleria il 26 settembre 2001.

**Corte dei Conti sez. giurisd. regione Sardegna – sentenza n.128/2002 del 4 febbraio 2002**

Con atto di citazione del 2 aprile 2001, il Procuratore regionale ha convenuto in giudizio, dinanzi a questa Sezione, la dott.ssa Rosella P., medico oculista già in servizio presso la Sede INAIL di Nuoro, per sentirla condannare al pagamento a favore dell'Erario della somma di lire 8.675.410 maggiorata della rivalutazione monetaria, degli interessi legali e delle spese processuali.

Detta somma costituisce danno erariale, secondo l'attore, in quanto corrisponde al depauperamento patrimoniale subito dall'INAIL per effetto del comportamento gravemente colposo tenuto nell'occasione dalla convenuta che avrebbe consentito l'indebita erogazione della rendita di invalidità, a far data dal 16 giugno 1992, a favore del signor Pietro I..

I fatti sono stati così ricostruiti dall'organo requirente:

"Il signor I. ha subito un infortunio sul lavoro in data 28 marzo 1984 mentre lavorava in qualità di palista alle dipendenze della ditta FV di Quartucciu. L'infortunio è stato determinato da una scheggia metallica che ha colpito l'occhio destro dell'operaio mentre effettuava la manutenzione di una pala meccanica nel cantiere di Sarule.

Sottoposto a visita medica da parte dei sanitari della Sede dell'INAIL di Nuoro, è stata formulata la seguente diagnosi:

Causale dell'infortunio: veniva colpito da una scheggia all'occhio destro.

Natura e decorso della lesione o della malattia: OD contusione bulbare, ferita lacera della congiuntiva bulbare, emoftalmo.

Esame obiettivo OD: media midriasi; vitreo torbido, visus 1/30. OS: 10/10.

Grado di inabilità: 35%.

Scadenza della prima visita di revisione: anno.

Successivamente, in data 14 marzo 1990, è stato redatto un certificato di idoneità fisica alla guida di automezzi, da parte del Servizio sanitario delle Ferrovie dello Stato, da cui risulta che al sig. I. in quell'occasione, è stata riscontrata un'acutezza visiva, ad occhio nudo, di dieci decimi in entrambi gli occhi.

A causa della carenza di personale sanitario presso la Sede INAIL di Nuoro, la prima revisione è stata effettuata solamente il 19 giugno 1992 all'atto della quale, secondo il medico accertatore, la dott.ssa Rosella P., le condizioni dell'I., per quanto attiene alla lesione conseguente all'infortunio, sono risultate inspiegabilmente invariate.

Si legge, infatti, nell'esame obiettivo: "O.D. periglio canto interno, midriasi post-traumatica; cristallino trasparente; ODV 1/30, non migliora con lenti; ODF vitreo torbido, fundus mal esplorabile; O.S. orbita annessi e segmento anteriore nella norma; OSV 10/10 dichiarati, danno oculare 35% (trentacinque).

Al fine di verificare l'effettiva situazione di salute del signor I., il Direttore Generale dell'INAIL ha disposto che lo stesso venisse visitato dal Primario medico-legale della Direzione regionale di Cagliari.

A seguito di tale visita, effettuata il 28 aprile 1994, è stato appurato un visus pari a 10/10 per l'occhio sinistro e 8/10 (dichiarati) per l'occhio destro.

Nel corso del procedimento penale, nel frattempo iniziato nei confronti della dott.ssa P., il

Giudice ha disposto l'acquisizione di una consulenza tecnica al fine di appurare la effettiva capacità visiva dell'I. e accertare se l'esito della visita fosse compatibile con il contenuto dei certificati medici in atti.

I periti hanno affermato che: "quanto contenuto nella relazione di visita per prima revisione del 16 giugno 1992 non può corrispondere alle reali condizioni dell'occhio destro dell'I. in quella data; occhio destro che ora (come allora) ha una acutezza visiva pari a 9/10, non presenta midriasi e presenta soltanto una limitata e leggera torbidità del vitreo di natura incerta e sicuramente ininfluenza sulla sua funzionalità."

Si sono invece espressi, in relazione alla visita effettuata presso l'INAIL in data 19 aprile 1984 ed alla diagnosi ivi contenuta di un trauma contusivo dell'occhio destro con ferita lacera della congiuntiva bulbare ed emoftalmo, media midriasi con vitreo torbido, nel senso che "non esistono elementi tecnici che indichino che il contenuto del documento non corrisponda a verità".

Così ricostruita la vicenda, il Procuratore ha affermato che una ponderata valutazione della stessa porti a ritenere che tutte le somme erogate all'I. dal 16 giugno 1992, data della prima visita di revisione, pari a lire 8.675.410 costituiscano danno erariale in quanto indebitamente percepite.

Alla dott.ssa Rosella P. è stato notificato in data 17 febbraio 2001 l'invito a dedurre previsto dall'art. 5 della legge n. 19 del 14 gennaio 1994 come successivamente modificato ed integrato, rispetto al quale la convenuta non ha depositato le proprie deduzioni né ha chiesto di essere sentita.

Nel corso dell'odierna, pubblica udienza, il P.M. ha ribadito puntualmente il proprio assunto accusatorio ed ha insistito per la condanna del convenuto.

#### CONSIDERATO IN DIRITTO

Dall'esame degli atti contenuti nel fascicolo processuale, emerge con chiarezza la sussistenza della responsabilità per danno erariale in capo alla dott.ssa Rosella P., medico oculista alle dipendenze dell'INAIL di Nuoro, che ha effettuato, nel 1992, la prima visita di revisione nei confronti dell'operaio Pietro I. che aveva subito, in data 28 marzo 1984, un infortunio sul lavoro causato da una scheggia metallica che aveva colpito l'occhio destro del medesimo mentre effettuava la manutenzione di una pala meccanica. I sanitari dell'INAIL avevano riscontrato, nell'occhio destro dell'I.,

una midriasi media, un vitreo torbido ed un visus pari ad un trentesimo ed avevano assegnato all'infortunato un'invalidità del 35%.

La prima visita di revisione, effettuata a causa della carenza di personale sanitario specializzato dell'INAIL, solamente in data 19 giugno 1992, non ha posto in luce alcuna variazione delle condizioni dell'I. per quanto attiene alla lesione conseguente all'infortunio.

Secondo il medico accertatore, la dott.ssa Rosella P., il visus dell'occhio destro dell'operaio in questione sarebbe risultato ancora non superiore ad un trentesimo e non migliorabile con lenti.

La diagnosi di detto sanitario appare sconcertante, posto che nel 1990, in sede di visita per il rilascio della patente per la guida degli autoveicoli, era stata riscontrata al medesimo soggetto un'acutezza visiva, in entrambi gli occhi, pari a dieci decimi.

In disparte ciò, appare comunque incomprensibile, come esattamente sottolineato dal pubblico ministero, che potessero residuare esiti dell'importanza indicata dalla dott.ssa P. a seguito di un'emorragia vitreale del tipo di quella patita dall'I.. Invero, se la scheggia fosse penetrata in maniera profonda, la stessa sarebbe dovuta essere estratta chirurgicamente cosa che, nel caso di specie, non è avvenuto.

Va, altresì, rilevato che l'emorragia vitreale può derivare, come giustamente posto in luce dalla consulenza redatta in sede di procedimento penale e acquisita agli atti di causa, da un trauma contusivo senza lacerazione delle tonache dell'occhio. Ma anche in tal caso si tratterebbe di patologia seria che di norma comporta ricovero ospedaliero e terapia generale. I periti hanno comunque precisato che un'emorragia vitreale di questo tipo "si risolve in genere in qualche mese e sicuramente non in molti anni". Ancora più inverosimile appare che, dopo tali esiti riscontrati dalla dott.ssa P., a neanche due anni di distanza l'I., in sede di visita peritale, sia risultato sano, senza esiti, con l'occhio destro avente un'acutezza visiva pari a 9/10, senza midriasi (dilatazione della pupilla), con una leggera torbidità del vitreo di natura incerta e sicuramente non influente sulla sua funzionalità.

Appare, quindi, evidente che in sede di prima revisione doveva essere avviata la procedura di soppressione della rendita (ai sensi dell'art. 137 del d.P.R. n. 1124 del 1965), posto che la stessa trova la sua ragione d'essere nel fatto che il fruitore sia incorso in un infortunio sul

lavoro che abbia effettivamente inciso sulle sue condizioni di salute diminuendone, conseguentemente, la capacità lavorativa. Gli accertamenti revisionali sono appunto finalizzati a verificare se i postumi dell'infortunio giustificano la conferma della misura della rendita o se la stessa debba essere aumentata o diminuita ovvero se l'erogazione debba addirittura cessare. In tale contesto, dunque, assume particolare rilievo l'accertamento sanitario che si pone quale antecedente necessario a tutta l'attività amministrativa conseguente.

Alla stregua di tali considerazioni, deve affermarsi che il documento patrimoniale derivante all'Istituto assicuratore dal riconoscimento di un'infermità non più esistente né rilevabile, debba essere posto a carico del medico che detta infermità ha invece diagnosticata.

Nel caso di specie, la dott.ssa Rosella P., chiamata ad esprimere una valutazione sull'effettiva portata dei postumi dell'infortunio subito dall'I. e sull'incidenza degli stessi nei confronti della capacità lavorativa del medesimo, ha consapevolmente esposto l'Amministrazione ad un esborso non dovuto.

Detto sanitario, infatti, ha attestato la presenza, nell'I., di postumi invalidanti non più esistenti. Considerato che trattasi di un funzionario medico particolarmente qualificato e specializzato in oculistica, deve affermarsi che il medesimo ha posto in essere, nell'occasione, un comportamento contrario alle ragioni del pubblico interesse e del tutto accondiscendente nei confronti del privato, in ossequio ad una prassi diffusa, ma totalmente contraria alla legge.

Va altresì rilevato che era del tutto prevedibile che un siffatto comportamento, non giustificabile né dal punto di vista puramente clinico, né dal punto di vista etico - giuridico, avrebbe

sicuramente prodotto un danno all'erario dell'INAIL.

Ed è proprio detta prevedibilità, che rendeva evitabile, nella specie, il danno di cui è causa, che consente di individuare nel comportamento della dott.ssa Rosella P. i connotati propri quantomeno della colpa grave.

Va dunque dichiarata sussistente la piena responsabilità di detto sanitario che, pertanto, dev'essere condannato al pagamento in favore dell'erario dell'INAIL, Sede di Nuoro, della somma di lire 8.675.410, in conformità alla richiesta del P.M.

Detto importo va rivalutato secondo gli indici ISTAT a decorrere dalla data dell'evento a quella della pubblicazione della presente sentenza. Da tale data vanno calcolati gli interessi nella misura legale, sulla somma rivalutata, fino al definitivo soddisfacimento erariale.

Alla condanna consegue l'obbligo del pagamento delle spese del presente giudizio.

**p.q.m.**

la Corte dei conti, Sezione giurisdizionale per la regione Sardegna, definitivamente pronunciando, condanna la dott.ssa Rosella P. al pagamento, a favore dell'erario dell'INAIL, sede di Nuoro, della somma di lire 8.675.410. Detto importo va incrementato della rivalutazione monetaria e degli interessi legali da calcolare secondo le modalità indicate nella parte motiva.

Condanna, altresì, il convenuto al pagamento delle spese processuali che vengono liquidate in lire 278.700 (diconsi lire duecentosettantotomilasettecento) pari a 143.94.

Così deciso in Cagliari, nella camera di consiglio del 7 novembre 2001.

Depositata in Segreteria il 04/02/2002

**Corte dei Conti - Sezioni riunite - 11 gennaio 1993** - "La presunzione di verità fino a

querela di falso ex artt. 2699 e 2700 c.c. deve ritenersi limitata ai fatti oggetto di certificazione e non anche ai giudizi o agli effetti ulteriori dei fatti stessi, con la conseguenza che, in quanto dichiarazione di scienza, il certificato medico può espletare la sua efficacia probatoria privilegiata anche nel processo ma limitatamente ai fatti oggetto di certificazioni e non anche quanto agli effetti ulteriori che non potevano essere percepiti o previsti dall'ufficiale certificatore al momento dell'accertamento; e, pertanto, in ordine alla natura e ai limiti invalidanti delle infermità accertate, il certificato medico che ha dato poi luogo a provvedimenti di congedo o aspettativa è un semplice mezzo di prova per vincere il quale non occorre lo strumento della querela di falso e invece concorre con ogni altro mezzo di prova alla formazione del convincimento del giudice."

**Cass. - Sez. VI Penale - 24 maggio 1977 e Sez. V Penale - 16 febbraio 1981** - " Il reato di falsità ideologica in certificazioni amministrative deve ritenersi sussistente in tutti i suoi elementi quando il giudizio diagnostico espresso dal medico certificante si fonda su fatti esplicitamente dichiarati o implicitamente contenuti nel giudizio medesimo, che siano non rispondenti al vero e che ciò sia conosciuto da colui che ne fa attestazione".

**Cass. Sez. lavoro, dec. n. 3332 del 17/4/90-27/3/91.** Il giudizio sotteso alla prognosi non verte soltanto sul decorso futuro del fenomeno morboso ma concerne una valutazione complessiva dello stesso che sulla base della diagnosi e dello stato di avanzamento della malattia in atto ben può riferirsi al periodo antecedente al momento in cui la visita medica viene effettuata

**BIBLIOGRAFIA**

- Daniele Zamperini "Regole per il buon certificato del medico di famiglia" Avvenire Medico, maggio 1999.
- C. Puccini "ISTITUZIONI DI MEDICINA LEGALE" 6ª edizione, Casa Editrice Ambrosiana, 2003
- S. Malannino "L'obbligo di fedelmente certificare" in "G. Giusti "TRATTATO DI MEDICINA LEGALE - VOL. 1""", Cedam, 1998.
- M. Bacci "La documentazione dell'attività medica" ne "GUIDA ALL'E-

- SERCIZIO PROFESSIONALE PER I MEDICI CHIRURGHI E GLI ODONTOIATRI" C.G. Edizioni Medico-Scientifiche
- V. Fineschi "IL CODICE DI DEONTOLOGIA MEDICA", ed. Giuffrè, 1996.
- M. Barni "Diritti - Doveri - Responsabilità del medico" ed. Giuffrè, 1999.
- M. Bellomo, P. Bellomo "La certificazione medica" relazione al convegno "IL GIUDICE DI PACE PROTAGONISTA DEL CORRETTO ACCERTA-

- MENTO DELLA RE-SPONSABILITÀ E DEL DANNO NEI SINISTRI STRADALI ATTI DEL CONVEGNO BARI, 27 MARZO 2003 VILLA ROMANAZZI CARDUCCI
- Art. 22 Codice Deontologico su [www.fnomceo.it](http://www.fnomceo.it).
- Commentario al Codice Deontologico (inserto redazionale "I Supplementi" del mensile della FNOMCeO "La PROFESSIONE" dicembre 1999)
- F. Tucci, F. Tucci "Oftalmologia Legale", ed. SIFI, 1997.



# Il certificato: quello che si deve sapere

Simposio - Napoli 22 maggio 2004

Prof. R. Grenga, Dott. G. Morichini

Università degli Studi di Roma "La Sapienza" Dipartimento di Scienze Oftalmologiche Direttore Prof. C. Balacco Gabrieli

Oggi più che mai il medico deve affiancare alla sua tradizionale attività diagnostica e terapeutica una sempre maggiore attività certificativa o documentale di quanto effettuato specialmente a fini medico legali.

Tale attività certificativa viene infatti poi prodotta dal paziente in sede legale o civile specialmente quando non vi è il sostegno di documentazione medica per così dire ufficiale, cioè una cartella clinica regolare.

Spesso infatti i Certificati, specialmente nella pratica medica privata, sono il supporto per tutte quelle informazioni di carattere clinico che documentano l'esistenza e la evoluzione di una patologia quando, a distanza di anni, la memoria diviene carente. Ne deriva che un certificato, spesso scritto o rilasciato con leggerezza, può divenire poi un'arma impropria nelle mani di pazienti insoddisfatti.

Il mio intendimento è quello di informare sulle conseguenze legislative di tali leggerezze, dando

altresì alcune nozioni di carattere generale, che se anche conosciute in passato da tutti voi, è bene ricordare.

Il certificato è una attestazione scritta di fatti, aventi rilevanza giuridica per terzi, riscontrati dal medico nell'esercizio della sua attività e che non debbono essere riferiti in altro modo previsto dalla Legge.

Meglio ancora la definizione che ne dà il Gerin: il certificato è una attestazione scritta di fatti di natura tecnica, constatati nell'esercizio professionale, destinata a provare la verità.

Il rilascio del certificato ad estranei oppure anche la certificazione di circostanze non richieste dall'interessato - e che questi intende non siano rese note - possono integrare gli estremi di "rivelazione di segreto professionale".

Alcuni certificati sono imposti per Legge, tra cui si evidenziano quelli di assistenza al parto, di gravidanza, di decesso, di esenzione dalla vaccinazione antitifica obbligatoria, di cessata contagiosità di malattia infettivo - contagiosa ai fini della riammissione in collettività, di tutela delle lavora-

trici madri, in tema di assicurazioni di previdenza sociale, per la cremazione, per la imbalsamazione o la conservazione temporanea di cadavere, di sana e robusta costituzione fisica, ecc..

Gli altri sono definiti facoltativi, anche se ricordiamo che il medico, a mente del art. 22 del Codice di deontologia professionale, "non può rifiutarsi di rilasciare al paziente certificati relativi al suo stato di salute".

Il medico, in base a quanto previsto dal C.P. può avere tre qualifiche:

pubblico ufficiale (art. 357 c.p.)  
incaricato di pubblico servizio (art. 358 c.p.)

esercitante un servizio di pubblica necessità (art. 359 c.p.)

E' pubblico ufficiale quando partecipa alla formazione ed alla manifestazione (anche in modo mediato o accessorio) della volontà della pubblica amministrazione ed al suo svolgimento mediante poteri autoritativi e certificativi.

E' incaricato di pubblico servizio quando svolge per conto dello Stato, che ne cura pertanto la

“

***Il certificato è una attestazione scritta di fatti di natura tecnica, constatati nell'esercizio professionale, destinata a provare la verità***

”

tutela, un'attività socialmente utile.

E' esercente un servizio di pubblica necessità quando, essendo stato abilitato dallo Stato a svolgere la sua professione, operi a favore di cittadini che gli si rivolgono in caso di necessità.

Fermo restando il principio della veridicità di quanto si certifica, l'importanza appunto della figura giuridica di colui che rilascia il certificato è rappresentato appunto dalla diversità di atteggiamento del legislatore nei confronti del falso proprio a seconda della diversità del ruolo.

Il C.P. prevede appunto diverse sanzioni se il falso certificato è rilasciato da Pubblico ufficiale (art.dal 476 C.P al 480 C.P.), se incaricato di Pubblico Servizio (art.493), se Libero Professionista (art.482).

Il Certificato deve comunque rispettare alcune regole formali e sostanziali:

- deve riportare la corretta qualifica ed identità del soggetto che lo rilascia
- deve riportare i corretti dati identificativi del soggetto al quale si riferisce l'atto
- deve riportare i dati anamnestici, specificando se sono noti o riferiti
- deve riportare un esame obiettivo veritiero
- deve concludere con una sintesi diagnostica di quanto si è constatato
- deve riportare data e luogo del rilascio
- deve essere compilato con chiarezza in modo da essere leggibile da tutti

Tale certificato è quello che possiamo definire di carattere clinico. Se esso deve assumere un risvolto medico legale e quindi alla obiettivazione di dati clinici si deve aggiungere un giudizio medico legale finalizzato ad esempio ad ottenere un'invalidità, una idoneità al lavoro, una idoneità sportiva, tale giudizio incluso il prognostico sono esclusi dalla ipotesi di falso, salvo che

“

**Un certificato  
spesso scritto  
o rilasciato con leggerezza  
può divenire poi  
un'arma impropria**

”

non vi siano incongruenze di tali portata da non poterle ascrivere a semplice errore interpretativo.

In altri termini un certificato si può dividere in due parti, la prima che descrive lo stato clinico è che deve essere sicuramente la descrizione dello stato del soggetto al quale fa riferimento, con riferimento a quanto osservato dal medico nel suo esame. A tale parte del certificato è riferibile poi l'evenienza di dolo con la formazione del reato di falso, come quando vengono sottaciute condizioni di sicura obiettivazione che non avrebbero potuto sfuggire ad un sanitario di media cultura.

La seconda che comprende la prognosi e la eventuale costruzione medico legale, deve comunque attenersi a una costruzione logica e con una credibilità scientifica, ma sottintendendo comunque una formulazione di giudizio, generalmente non incorre appunto nella possibilità di costruzione di reato di falso, salvo appunto quando la manipolazione dei fatti esuli dalle normali conoscenze che deve avere un medico.

Tale è il motivo per cui, ad esempio, nello stabilire una prognosi definitiva in sede di perizia o di Ctu non si tiene conto della prognosi rilasciata da tutti i certificati adottati dai pazienti e rilasciati in vari tempi da uno o più medici che lo ebbero in cura, ma si emette un giudizio di prognosi

definitiva sulla base delle risultanze cliniche che vengono documentate dai vari certificati stessi.

Nel rilasciare certificati a fini medici legali consiglio poi di attenersi sempre ad alcuni principi generali per evitare non tanto i rigori della Legge, ma piuttosto delle magre figure.

Innanzitutto evitare di rilasciare specialmente nella pratica privata un certificato "ora per allora", certificati cioè che vengono rilasciati in data posteriore all'avvenimento al quale si fa riferimento con la descrizione di una patologia che spesso non si può ricordare e senza il supporto di alcuna cartella clinica. La gran parte di tali certificati non vengono tenuti in alcun conto nella storia medico legale. Ancora peggio è la ricostruzione di una storia clinica con certificati successivi per date ma rilasciati in un solo momento.

Altra abitudine da evitare è quella di rilasciare più certificati allo stesso soggetto aventi riferimento allo stesso periodo di malattia in tempi differenti, soprattutto quando non si ha la certezza di poterli compilare con gli stessi dati.

Tale evenienza, se ricorrono alcuni estremi, può veramente far scattare l'ipotesi del reato di falso in scrittura privata.

Infine due annotazioni a titolo di curiosità, riguardo il rilascio di certificati a parenti o a se stessi.

Il rilascio di certificati a parenti, anche i più stretti, non è vietato da alcuna legge e non è vi è incompatibilità. Un eventuale addebito di falso è ipotizzabile solo quando vi sia palese discordanza fra situazione obiettiva riscontrata e quella certificata.

Anche la certificazione per se stessi, anche se in effetti non corretta come procedura, in quanto mancherebbe l'opportuno distacco necessario per una valutazione, ad esempio della prognosi, non appare in contrasto con nessun principio giuridico, salvo quando non si certificano segni obiettivi non rilevabili da se stessi.

# La certificazione in oftalmologia militare

Simposio - Napoli 22 maggio 2004

Magg.Gen.me Federico Marmo  
Capo Dipartimento di Sanità e Veterinaria dell' Esercito Medico  
Medico Chirurgo Oculista

**I**l certificato medico è l'attestazione scritta di fatti di natura tecnica, constatati nell'esercizio professionale, destinata a provare la verità.

Ha due importanti requisiti: formali e sostanziali.

I requisiti "formali" comprendono:

- intestazione della struttura sanitaria (se redatto presso la stessa struttura);
- dati identificativi del medico (compresa la corretta qualifica professionale);
- dati identificativi del paziente;
- data e luogo del rilascio;
- firma del medico certificatore;
- correttezza formale (compresa la leggibilità della grafia e l'uso appropriato di sigle od acronimi).

I requisiti "sostanziali" sono invece:

- dati anamnestici;
- dati di riscontro obiettivo;
- sintesi diagnostica (clinica e/o medico-legale);
- prognosi;
- eventuali prescrizioni;
- eventuali particolari specifici (etiopatogenesi, limitazioni anatomico-funzionali etc.).

L'ufficiale medico potrà essere sia il destinatario della certificazione che il certificatore in ambito istituzionale

ed in ambito privato

E' destinatario di certificazione medica rilasciata da strutture sanitarie civili, pubbliche o private o per casualità di servizio o in caso di certificazioni di idoneità al servizio militare.

Certificati per l'idoneità e per la causalità di servizio militare conterranno componenti comuni quali la specificazione quantitativa della patologia (diagnosi e gravità) e componenti specifiche: per l'idoneità indicheranno la prognosi e per la causalità di servizio l'etiopatogenesi.

Per quanto riguarda l'idoneità al servizio militare, le avvertenze alla Direttiva Tecnica applicativa del vigente Elenco delle Imperfezioni ed Infermità, causa di non idoneità al servizio militare prevedono che "La documentazione sanitaria rilasciata con debita autenticazione da strutture sanitarie pubbliche può essere acquisita e considerata, se ritenuta esauriente, quale unico riferimento per l'emaneazione del giudizio medico-legale".

L'articolo 17 prevede un elenco delle Imperfezioni e delle Infermità, in oftalmologia, che sono causa di non idoneità al servizio militare, allegato al Decreto Ministeriale 4 aprile 2000, n.114, come specificate

dalla relativa Direttiva Tecnica Applicativa:

**A.** Le malformazioni, le disfunzioni, le patologie o gli esiti di lesioni delle palpebre e delle ciglia, anche se limitate a un solo occhio, quando siano causa di rilevanti disturbi funzionali; trascorso, ove occorra, il periodo di inabilità temporanea.

**B.** Le malformazioni, le malattie croniche e gli esiti di lesioni delle ghiandole e delle vie lacrimali, quando siano causa di rilevanti disturbi funzionali; trascorso, ove occorra, il periodo di inabilità temporanea.

**C.** I disturbi della motilità del globo oculare, quando siano causa di diplopia o deficit visivi previsti dal successivo comma h.) o qualora producano alterazioni della visione binoculare (soppressione); trascorso, ove occorra, il periodo di inabilità temporanea.

Risulta essere necessario per un valido giudizio diagnostico effettuare:

- Cover test con eventuale valutazione del senso stereoscopico mediante test idoneo;

- test di Worth: per la valutazione della soppressione.

**D.** Le gravi discromatopsie. In questo caso sono necessari per il giudi-

“

***L'ufficiale medico può essere sia il destinatario della certificazione che il certificatore in ambito istituzionale ed in ambito privato***

”

zio diagnostico: test delle matassine di lana colorate; se non sufficiente, tavole di Ishihara; ove ritenuto necessario test di Farnsworth.

Vengono considerate gravi le discromatopsie che non consentono la visione dei colori fondamentali, accompagnate da nistagmo o alterazioni delle membrane profonde.

**E.** Le malformazioni, le malattie croniche e gli esiti di lesioni dell'orbita, del bulbo oculare e degli annessi con rilevanti alterazioni anatomiche o funzionali; trascorso, ove occorra, il periodo di inabilità temporanea. Rientrano in questo comma, inoltre, il cheratocono di qualsiasi grado e le degenerazioni vitroretiniche regmatogene, anche se già sottoposte a specifico trattamento.

Per il giudizio diagnostico del cheratocono occorre l'oftalmometria e, ove necessario, la mappa corneale.

**F.** Il glaucoma e le disfunzioni dell'idrodinamica endoculare potenzialmente glaucomatogene; trascorso, ove occorra, il periodo di inabilità temporanea.

**G.** I vizi di refrazione che, corretti, comportano un visus inferiore agli 8/10 complessivi o inferiore ai 2/10 in un occhio.

**H.** I difetti del campo visivo, anche monoculari, che riducano sensibilmente la visione superiore o laterale o inferiore.

E' necessaria per il giudizio diagnostico la perimetria statica o quella dinamica.

L'emeralopia è causa di inidoneità anche quando non si associa ad alterazioni evidenti delle membrane profonde dell'occhio, purché attestata da idonea documentazione sanitaria rilasciata da istituzioni pubbliche.

Per il giudizio diagnostico sono necessari esami elettrofunzionali

La miopia o l'ipermetropia, senza o con astigmatismo, che superi in ciascun occhio, rispettivamente, le 8 e le 7 diottrie, anche in un solo meridiano.

**M:** L'astigmatismo misto in cui la somma tra i due meridiani, miopico e ipermetropico, superi le 5 diottrie.

**N:** Le anisometropie in cui la differenza tra i meridiani più ametropi dei due occhi superi le 5 diottrie o che comportino alterazione della visione binoculare.

La direttiva tecnica per delineare il profilo sanitario (per l'oftalmologia) dei soggetti giudicati idonei al servizio militare prevede la valutazione di:

Acutezza visiva:

- uguale o superiore a complessivi 16/10 e non inferiore a 7/10 nell'occhio che vede meno senza correzione;

- campo visivo e motilità oculare normali;

- senso cromatico normale alle tavole pseudoisocromatiche

Acutezza visiva:

- uguale o superiore a complessivi 16/10 e non inferiore a 7/10 nell'occhio che vede meno raggiungibile con correzione non superiore alle 3 diottrie anche in un solo occhio;

- campo visivo e motilità oculare normali;

- senso cromatico normale alle matassine colorate

Acutezza visiva:

- uguale o superiore a complessivi 10/10 e non inferiore a 4/10 nell'occhio che vede meno raggiungibile con correzione non superiore a 6 diottrie per la miopia e l'astigmatismo miopico, a 5 diottrie per l'ipermetropia e l'astigmatismo iperme-

tropico e a 4 diottrie per l'astigmatismo misto anche in un solo occhio

Acutezza visiva:

- uguale o superiore a complessivi 8/10 e non inferiore a 2/10 nell'occhio che vede meno raggiungibile con correzione non superiore alle diottrie indicate nell'elenco delle imperfezioni e delle infermità che sono causa di inabilità al servizio militare

Le malformazioni, le malattie croniche e gli esiti di lesioni degli annessi, dell'orbita e del bulbo oculare che non siano causa di rilevanti disturbi funzionali.

I disturbi della motilità oculare estrinseca quando non riducano l'acutezza visiva al grado indicato per la non idoneità e quando non generino diplopia nelle versioni di sguardo laterali o inferiore o superiore, le modeste riduzioni del campo visivo; gli esiti di fotocheratoablazione; gli esiti di cheratotomia.

Quale membro o presidente di Commissione Medica Ospedaliera, l'ufficiale medico accerta la sussistenza di patologie oculistiche e ne formula l'ascrivibilità alle tabelle di norma.

Le tabelle di interesse medico-legale in tema di pensionistica privilegiata (ordinaria e di guerra) sono:

- Tab. A, annessa al D.P.R. 834/81;

- Tab. B, annessa al D.P.R. 834/81;

- Tab. E (superinvalidità), annessa alla L. 656/86;

- Tab. F (per il cumulo con menomazioni ascrivibili alla 1a ctg. di tab. A, con o senza super-invalidità) annessa al D.P.R. 834/81 ed alla L. 656/86;

- Tab. F1 (per il cumulo di menomazioni comprese tra la 2a e l'8a ctg. di tab. A), annessa al D.P.R. 915/78.

TABELLA A - 1^ categoria

-Alterazioni organiche ed irreparabili di ambi gli occhi che abbiano prodotto cecità bilaterale assoluta e permanente.

-Alterazioni organiche ed irreparabili di ambo gli occhi che abbiano prodotto cecità'

-Alterazioni organiche ed irreparabili di ambo gli occhi tali da ridurre l'acutezza visiva binoculare da 1/100 a meno di 150

-Alterazioni organiche ed irreparabili di un occhio, che ne abbiano prodotto cecità assoluta e permanente con l'acutezza visiva dell'altro ridotta tra 1/50 e 3/50 della normale

TABELLA A 2<sup>a</sup> categoria

Le alterazioni organiche ed irreparabili di ambo gli occhi tali da ridurre l'acutezza visiva binoculare tra i 1/50 e 3/50 della normale.

TABELLA A 3<sup>a</sup> categoria

Le alterazioni organiche e irreparabili di un occhio, che abbiano prodotto cecità assoluta e permanente, con l'acutezza visiva dell'altro ridotta tra 4/50 e 1/10 della normale.

TABELLA A - 4<sup>a</sup> categoria

- Le alterazioni organiche e irreparabili di ambo gli occhi tali da ridurre l'acutezza visiva binoculare tra 4/50 e 1/10 della normale.

- Le alterazioni organiche e irreparabili di un occhio che ne abbiano prodotto cecità assoluta e permanente, con l'acutezza visiva dell'altro ridotta tra 2/10 e 3/10 della normale.

- Le alterazioni irreparabili della visione periferica sotto forma di emianopsia bilaterale.

- Le alterazioni organiche ed irreparabili di un occhio che ne abbiano prodotto cecità assoluta e permanente, con alterazioni pure irreversibili della visione periferica dell'altro, sotto forma di restringimento concentrico del campo visivo di tale grado da lasciarne libera soltanto la zona centrale o le zone più prossime al centro, oppure sotto forma di lacune di tale ampiezza da occupare una metà del campo visivo stesso o settori equivalenti.

TABELLA A - 5<sup>a</sup> categoria

- Le alterazioni organiche ed irreparabili di ambo gli occhi tali da ridurre l'acutezza visiva binoculare, tra 2/10 e 3/10 della normale.

- Le alterazioni organiche ed irreparabili di un occhio, che ne abbiano prodotto cecità assoluta e permanente, con l'acutezza visiva dell'altro ridotta tra 4/10 e 7/10 della normale.

- La perdita anatomica di un bulbo oculare, non protesizzabile, essendo l'altro integro.

- Le alterazioni organiche ed irreparabili della visione periferica di entrambi gli occhi, sotto forma di restringimento concentrico del campo visivo di tale grado da lasciarne libera soltanto la zona centrale, o le zone più prossime al centro, oppure sotto forma di lacune di tale ampiezza da occupare una metà del campo visivo stesso o settori equivalenti.

Tabella A 6<sup>a</sup> categoria

- Le alterazioni organiche ed irreparabili di un occhio che ne abbiano prodotto una riduzione dell'acutezza visiva al di sotto di 1/50, con l'acutezza visiva dell'altro normale, o ridotta fino a 7/10 della normale.

Tabella A 7<sup>a</sup> categoria

- Le alterazioni organiche ed irreparabili di un occhio, essendo l'altro integro, che ne riducano l'acutezza visiva fra 1/50 e 3/50 della normale.

- Le alterazioni organiche ed irrepa-

rabili della visione periferica di un occhio (avendo l'altro occhio visione centrale o periferica normale), sotto forma di restringimento concentrico del campo visivo di tale grado da lasciarne libera soltanto la zona centrale, o le zone più prossime al centro, oppure sotto forma di lacune di tale ampiezza da occupare una metà del capo visivo stesso, o settori equivalenti.

Tabella A - 8<sup>a</sup> categoria

- Le alterazioni organiche ed irreparabili di un occhio, essendo l'altro integro, che ne riducano l'acutezza visiva tra 4/50 e 3/10 della normale.

- Dacriocistite purulenta cronica.

- Congiuntiviti manifestamente croniche.

- Le cicatrici delle palpebre congiuntivali, provocanti disturbi oculari di rilievo (ectropion, entropion, simblefaron, lagofalmo).

TABELLA B

Le alterazioni organiche ed irreparabili di ambo gli occhi che riducano l'acutezza visiva binoculare (epifora) tra 4/10 e 7/10 della normale

TABELLA E - Assegni di superinvalidità

A -1) Alterazioni organiche e irreparabili di ambo gli occhi che abbiano prodotto cecità bilaterale assoluta e permanente.

E -1) Alterazioni organiche ed irreparabili di ambo gli occhi tali da ridurre l'acutezza visiva binoculare da 1/100 a meno di 1/50 della normale.

## CERTIFICAZIONE PER PATENTE E PORTO D'ARMI

Tra le varie attività certificative che il medico militare svolge in ambito istituzionale e privato, quelle che comportano una più ampia ed approfondita valutazione dei requisiti visivi sono sicuramente due ed in particolare l'idoneità alla conduzione di veicoli e l'idoneità al porto d'armi.

Il Decreto Legge 30 aprile 1992, n. 285 (Nuovo codice della strada) Art. 119, comma 2, individua il MEDICO MILITARE IN SERVIZIO PERMANENTE EFFETTIVO, tra le figure competenti all'accertamento dei requisiti psico-fisici per il conseguimento, la revisione

o la conferma della validità della patente di guida per autoveicoli e motoveicoli tranne i casi di cui al comma 4 del medesimo articolo, che demanda alle Commissioni Mediche Locali delle ASL alcune condizioni particolari.

D. P.R. 16 dicembre 1992, n. 495 Regolamento di esecuzione e di attuazione del nuovo codice della strada.

L'Art. 322 del nuovo codice della strada prevede determinati requisiti visivi per la conferma, la revisione della patente di guida di

motoveicoli o autoveicoli ed in particolare:

- è necessario che il richiedente possieda campo visivo normale e senso cromatico sufficiente per distinguere rapidamente e con sicurezza i colori in uso nella segnaletica stradale, una sufficiente visione notturna e la visione binoculare.

Per il conseguimento o la conferma di validità della patente di guida per motoveicoli od autoveicoli delle categorie A e B occorre possedere un'acutezza visiva non inferiore ai dieci decimi complessivi con non meno di due decimi per l'occhio che vede di

meno,raggiungibile con lenti sferiche positive o negative di qualsiasi valore diottrico, purché la differenza tra le due lenti non sia superiore a tre diottrie.

Per il conseguimento, la conferma di validità o la revisione della patente di guida per gli autoveicoli delle categorie C, D, E occorre possedere un'acutezza visiva pari ad almeno quattordici decimi complessivi con non meno di cinque decimi nell'occhio che vede di meno, raggiungibile con lenti sferiche positive o

negative di qualsiasi valore diottrico, purché la differenza tra le due lenti non sia superiore a tre diottrie, e l'acutezza visiva non corretta sia almeno pari ad un decimo per ciascun occhio.

In caso di visus naturale al di sotto del minimo prescritto, per vizio miopico da un occhio ed ipermetropico dall'altro, correggibile rispettivamente con lenti sferiche negative o positive, la differenza di rifrazione tra le due lenti non può essere del pari superiore a tre diottrie.

Nel caso in cui la correzione si renda necessaria per un solo occhio, il grado di rifrazione della lente non potrà essere superiore a tre diottrie sia positive che negative.

Quando alle lenti di base sferiche sia associata una lente cilindrica, il calcolo della differenza di rifrazione deve essere effettuato tenendo conto soltanto del valore diottrico delle lenti sferiche di base.

Nel caso di visus naturale al di sotto del minimo prescritto per solo vizio di astigmatismo, correggibile con lenti cilindriche positive o negative, non stabiliscono vincoli diottrici, ma l'uso di dette lenti deve essere tollerato ed efficace, l'acutezza visiva può essere raggiunta anche con l'adozione di lenti a contatto.

Il visus raggiunto dopo l'impianto di lenti artificiali endoculari è considerato, in sede di esame, come visus naturale.

Le patenti di guida della categoria C, D, E non devono essere rilasciate né confermate se il candidato o conducente ha un campo visivo ridotto o se è colpito da diplopia o da visione binoculare difettosa.

Qualora si scopra o si sospetti l'esistenza di una malattia in atto o pregressa dell'apparato visivo, associata o non a vizi di rifrazione, che sia o sia stata causa di menomazione del campo visivo, del senso cromatico, della visione notturna o della visione binoculare, si devono prevedere, da parte della commis-

sione medica locale, esami della vista a periodi non superiori a due anni, al cui esito sarà subordinato il rinnovo della patente di guida.

Nel caso in cui la riduzione del visus o degli altri parametri oculari dipenda da una malattia dell'apparato visivo il certificato dovrà essere rilasciato dalla commissione medica locale la quale potrà indicare l'opportunità che la validità della patente sia ridotta ad un periodo non superiore a due anni.

Con circolare n. 1700/ML-8b/7 del 9 novembre 1993, la Direzione Generale della Sanità Militare ha emanato la "Direttiva sulle modalità di espletamento delle visite mediche per il rilascio delle certificazioni di idoneità alla guida per autoveicoli o motoveicoli, da parte dei medici militari".

L'allegato 1 alla predetta circolare elenca le attrezzature necessarie alla valutazione dei requisiti psico-fisici previsti:

- ottotipo (a 3 o 5 metri);
- sferometro o frontofocometro;
- tavole di Hshiar (o similari) o lane di Holwgreen (o similari) o vetri colorati;
- vetri striati di Bagolini o cilindro di Maddox o luci di Worth;
- Titmus test o test di Lung o T.N.O.;
- riflessometro.

Le Note al predetto elenco prevedono che il campo visivo può essere valutato con il "confronto manuale" e che la visione notturna può essere ritenuta efficiente in base all'assenza di elementi clinici ed anamnestici indicativi di patologie che ne comportino il deficit (glaucoma, retinite pigmentosa, ipovitaminosi A).

Decreto ministeriale 28 aprile 1998 stabilisce, inoltre, i "Requisiti psicofisici minimi per il rilascio ed il rinnovo dell'autorizzazione al porto di fucile per uso di caccia e al porto d'armi per uso difesa personale".

Secondo l' Articolo 3 l'accertamento dei requisiti psicofisici è effettuato dagli uffici medico-legali o dai distretti sanitari delle unità sanitarie locali o dalle strutture sanitarie militari e della Polizia di Stato.

Il richiedente, sottoponendosi agli accertamenti, è tenuto a presentare un certificato anamnestico, da compilarsi secondo il modello di cui all'allegato 1), rilasciato dal medico di fiducia di cui all'art. 25 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, di data non anteriore a tre mesi.

Il medico certificatore prescriverà tutti gli

ulteriori specifici accertamenti che riterrà necessari, da effettuarsi presso strutture sanitarie pubbliche. Il certificato, da compilarsi secondo il modello di cui all'allegato 2), viene consegnato all'interessato.

Il giudizio di non idoneità deve essere comunicato entro cinque giorni all'autorità di pubblica sicurezza competente per territorio di residenza anagrafica dell'interessato.

Per il rilascio del porto d'arma uso caccia e tiro a volo è fondamentale rispondere a dei requisiti visivi:

-acutezza visiva non inferiore a 8/10 per l'occhio che vede meglio, raggiungibile con lenti sferiche o cilindriche positive o negative di qualsiasi valore diottrico; l'acutezza visiva può essere raggiunta anche con l'adozione di lenti a contatto, anche associate ad occhiali;

-per i monocli (organici e funzionali) l'acutezza visiva deve essere di almeno 8/10, raggiungibile anche con correzione di lenti normali o corneali, o con l'uso di entrambe; senso cromatico sufficiente con percezione dei colori fondamentali, accertabile con il test delle matassine colorate..

Per il rilascio del porto d'armi a scopo di difesa personale i requisiti visivi sono invece:

- a) soggetti con visione binoculare visus naturale minimo: 1/10 per ciascun occhio; visus corretto: 10/10 complessivi.

È ammessa correzione con lenti sferiche positive fino a 5 diottrie e negative fino a 10 diottrie; l'eventuale differenza tra gli occhi non deve essere superiore a 3 diottrie per l'ipermetropia e a 5 diottrie per la miopia.

Per correzione si intende la correzione totale. Per quanto concerne la correzione dell'astigmatismo, non sono ammessi vizi di rifrazione superiori alle 3 diottrie per l'astigmatismo miopico, alle 2 diottrie per l'astigmatismo ipermetropico e alle 4 diottrie per l'astigmatismo misto.

- b) soggetti monocli: visus naturale minimo: 1/10; visus corretto: 9/10.

È ammessa correzione con lenti sferiche positive fino a 5 diottrie e negative fino a 10 diottrie, naturalmente, per correzione si intende la correzione totale.

Per quanto concerne la correzione dell'astigmatismo, valgono gli stessi valori riferiti ai soggetti con visione binoculare;

- c) senso cromatico sufficiente con percezione dei colori fondamentali, accertabile con il test delle matassine colorate.

# La certificazione per l'invalidità civile in oftalmologia

Simposio - Napoli 22 maggio 2004

F. Cruciani, R. Battendieri

**E'**

sempre più frequente che un oculista nella sua quotidiana attività assistenziale si trovi di fronte

alla richiesta da parte dei suoi assistiti di una certificazione della loro menomazione visiva.

Ciò sia in ambito delle strutture pubbliche (ospedale, ambulatori ASL, cliniche universitarie...), sia in ambito dell'attività privata.

Tale richiesta nasce dalla possibilità di richiedere il riconoscimento di un'invalidità civile che per l'apparato oculare prevede vari gradi con indubbi vantaggi socio-economici.

L'invecchiamento progressivo della popolazione - come si sta registrando negli ultimi decenni nei paesi più industrializzati - cui non si è sempre associato un miglioramento della qualità della vita, portando ad un aumento esponenziale della patologia degenerativa legata all'età, insieme ai progressi della medicina, che pur limitando i danni di malattie senili, non hanno sconfitto il loro carattere invalidante, hanno fatto sì che si allungasse di molto la lista di coloro che sono candidati invalidi.

La conoscenza di questo diritto inderogabile e di tutte le possibilità che la legge prevede per chi è portatore di handicap è un obbligo a

cui nessun operatore sanitario e nessun professionista può sottrarsi. Essi sono chiamati a certificare il danno secondo i limiti e le metodologie che la legge prevede.

Secondo l'Art.38 della Costituzione deve essere assicurato il diritto al mantenimento e all'assistenza sociale ad ogni cittadino inabile al lavoro che si trovi nella condizione di bisogno.

L'invalidità civile, di fatto, riguarda tutti quei cittadini la cui invalidità non dipende da causa di guerra, di lavoro, di servizio o che non abbiano raggiunto una posizione contributiva previdenziale (INPS o altri Enti Previdenziali) in grado di assicurare una pensione per malattia.

A questo punto diventa importante definire il concetto di inabilità. Infatti il succitato articolo 38 introduce il concetto di indennità economica, data a titolo della menomazione e della inabilità, indipendentemente dal reddito. In base a tale principio sono istituzionalizzate le indennità per i seguenti soggetti:

- ciechi,
- sordomuti,
- minori con difficoltà,
- cittadini non in grado di camminare senza l'aiuto permanente di accompagnatore o che abbisognano di assistenza in quanto non in grado di compiere gli atti quotidiani della vita.

L'International Classification of impairment, disability and handicap definisce, appunto, il concetto di disabilità ed in particolare definisce: la **menomazione** come perdita o anomalia a carico di una struttura o di una funzione anatomica,

la **disabilità** come limitazione o perdita della capacità nello svolgimento di un'attività,

l'**handicap** come condizione di svantaggio sia sul piano sociale che individuale, causate dalla menomazione o dalla disabilità.

Un paziente, per ottenere l'invalidità civile, deve rivolgersi alla commissione provinciale, presentando opportuna certificazione, rilasciata da una struttura pubblica, contenente le generalità del paziente con le essenziali notizie anamnestiche, la diagnosi ed infine la quantizzazione del deficit funzionale.

Esistono due Commissioni Provinciali per l'invalidità:

- per ciechi civili,
- per invalidi civili.

Le due Commissioni sono indipendenti, per cui quella per ciechi valuta esclusivamente l'apparato visivo e non prende in considerazione altre menomazioni.

Le menomazioni visive vengono distinte essenzialmente in due categorie: **ipovisione e cecità**.

L'O.M.S. propone le classi in tabella 1.

“

**Hanno diritto all'indennità di accompagnamento i ciechi assoluti (non percezione luce, mera percezione luce; motu mano).**

**Tale assegno è svincolato dal reddito**

”

<p><b>Ipovedenti</b>                  Visus in occhio migliore tra 3/10 e 1/10 con correzione                  Visus in occhio migliore &lt;1/10                  O &gt;1/20 con correzione</p>	<p><b>Cecità</b>                  Visus in occhio migliore &lt;1/20 o maggiore di 1/25 con correzione                  Visus in occhio migliore &lt;1/25 e percezione luce con correzione                  Mancanza di percezione luce in OO</p>
---	--

**Tab.1 (definizione O.M.S. per le menomazioni visive)**

**La legislazione italiana**

La legislazione italiana in materia di criteri di valutazione della cecità civile fa riferimento principalmente a due leggi

- alla legge n.382 del 1970,
- alla legge n. 138 del 2001.

Quest'ultima rappresenta un enor-

me passo avanti in termini di quantizzazione del danno visivo, a tal punto da configurarsi come una delle più avanzate al Mondo.

Ma ha il grosso limite di non modificare la precedente normativa in materia di prestazioni economiche. Essa riguarda solo il riconoscimento dei requisiti sanitari cui sono legate

prestazioni assistenziali.

**In pratica, ancora oggi si fa riferimento alla legge 382/70 nel riconoscimento dell'invalidità visiva.**

La legge 382/70 distingue due categorie di cecità, la parziale e l'assoluta (tab.2) valutando la funzione visiva solo sulla base dell'acutezza visiva.

<p><b>Cecità assoluta</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non percezione luce in OO,</li> <li>• mera percezione della luce in OO,</li> <li>• moto manu</li> </ul>	<p><b>Cecità parziale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visus nell'occhio migliore non superiore ad 1/20 con correzione (ventesimista)</li> <li>• Visus nell'occhio migliore superiore ad 1/20 ed inferiore ad 1/10 con correzione (decimista)</li> </ul>
--	--

**Tab.2 (legge del 27/5/1970 n.382)**

Questa legge considera l'acuità visiva come unico parametro da valutare al fine di definire un soggetto cieco assoluto o ipovedente. Infatti il legislatore non prende in considerazione le altre situazioni cliniche che di fatto possono determinare uno stato di cecità funzionale: le gravi alterazioni campimetriche, il nistagmo a scosse ampie, la ptosi palpebrale.

Con la legge 138/01 si è riusciti a definire le varie forme di minorazioni visive, meritevoli di riconoscimento giuridico, allo scopo di disciplinare adeguatamente la quantificazione dell'ipovisione e della cecità secondo i parametri accettati dalla medicina oculistica internazionale.

Vengono distinte 5 principali classi:

- Ciechi totali (art.2): coloro che sono colpiti da totale mancanza della vista in entrambi gli occhi; rientrano in questa categoria anche pazienti con la mera percezione della luce o del moto mano in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore e coloro il cui residuo bino-





colare perimetrico è inferiore al 3%

- Ciechi parziali (art.3): coloro che hanno un residuo visivo non superiore ad 1/20 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore (anche con eventuale correzione) e coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 10%
- Ipovedenti gravi (art.4): coloro che hanno un residuo visivo non superiore ad 1/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore (anche con eventuale correzione) e coloro il cui residuo perimetrico è inferiore al 30%
- Ipovedenti medio-gravi (art.5): coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 2/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore (anche con eventuale correzione) e coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 50%
- Ipovedenti lievi (art.6): coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 3/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore (anche con eventuale correzione) e coloro il cui residuo perimetrico binoculare è

“

***I ventesimisti godono di un'indennità speciale, che però è legata al reddito***

”

inferiore al 60%.

Per applicare tale legge e collocare in una delle categorie citate ogni paziente, si deve sottoporre ciascuno di questi pazienti a test soggettivi, incontrando almeno due difficoltà: la quantizzazione del danno funzionale e la piena collaborazione del paziente stesso.

Sono stati proposti alcuni criteri dal prof. Enrico Gandolfo, basati proprio sul calcolo di un punteggio totale, risultante dalla somma dei parziali ottenuti da tre fasi:

- in particolare per la fase 1 si moltiplica per 3 il dB ottenuto dalla soglia

foveale correlata all'acuità visiva;

- la fase 2 (perimetria statica) invece fornisce il valore percentuale del c.v. residuo (punti normali hanno valore 1, quelli con sensibilità ridotta 0,50, quelli con sensibilità abolita 0);
- la fase 3 rappresenta la perimetria cinetica, calcolata valutando la eccentricità media della percezione dei 16 stimoli, il valore normale è di 75°).

Si ottiene dalla somma dei tre punteggi, un "punteggio globale" (nel soggetto normale di circa 200-230), dividendo tale valore per due, si ottiene il residuo percentuale della funzione visiva.

Applicando questi criteri alle categorie riconosciute dalla legge 138/01 si ottiene in media:

- per la cecità totale, con residuo perimetrico binoculare inferiore al 3%, invalidità civile **al 100% più indennità di accompagnamento**;
- per la cecità parziale, con un residuo visivo non superiore ad 1/20, residuo perimetrico binoculare inferiore al 10%, **invalidità civile al 100%**;
- per l'ipovedente grave, con un residuo visivo non superiore ad 1/10 ed un residuo perimetrico inferiore al 30%, **invalidità al 60%**;
- per l'ipovedente medio grave, con un residuo visivo non superiore a 2/10 ed un residuo perimetrico binoculare inferiore al 50%, **invalidità al 40%**;
- per l'ipovedente lieve, con residuo visivo non superiore a 3/10 e residuo binoculare inferiore al 60%, **invalidità al 15%**.

Questo calcolo può risultare complesso. Recentemente Gandolfo lo ha ulteriormente semplificato, valutando il campo visivo computerizzando in visione binoculare standardizzando secondo il metodo di Easterman.

#### **Indennità economiche**

Hanno diritto all'indennità di accompagnamento i ciechi assoluti, cioè:

- chi non percepisce la luce,
- chi ha la sola percezione luce,
- chi ha la sola percezione del movimento.

*Tale assegno è svincolato dal reddito.*



È stata stabilita un'indennità speciale ai cosiddetti ciechi "ventesimisti", cioè coloro che hanno un residuo visivo in entrambi gli occhi, anche con eventuale correzione, non superiore ad 1/20. Tale indennità dal gennaio 2003 ammonta ad euro 113,91 mensili, cui vanno aggiunti 223,90 euro, se il reddito personale annuo non è superiore ad euro 13.103,20. *Quindi è legata al*

*reddito.*

Ai "decimisti" ( $V_{00} < 1/10$ ), in base alle leggi 113/85 e 120/92 è attribuito un beneficio di 4 mesi per ogni anno di servizio effettivamente svolto ai fini del diritto e della misura della pensione.

Bisogna tener presente che queste categorie di invalidi possono usufruire di notevoli agevolazioni anche per

i trasporti pubblici potendo beneficiare di sconti ferroviari nazionali ed internazionali anche su traghetti, agevolazione su viaggi aerei, agevolazioni con sconto sull'iva per l'acquisto di un automezzo, esenzione tassa di proprietà, contrassegno H ed inoltre altre agevolazioni quali accesso ai musei ed ai teatri anche con accompagnatore personale.

## ALCUNE RIFLESSIONI

E' luogo comune che il medico, nel momento in cui deve fare una prescrizione o redigere un certificato, metta in atto una sorta di ermetismo grafico.

Non stiamo a discutere qui sulla piena veridicità di questa affermazione né, tanto meno, sulle motivazioni che possono esserne alla base.

Possiamo, però, far ricorso alla nostra esperienza nella rivisitazione di certificati oculistici sia a scopo di ricerca, nell'ambito di indagini sulle cause di cecità, utilizzando come fonte dati, sia a scopo medico-legale nell'ambito della Commissione Superiore di Ricorso presso il Ministero dell'Economia.

Si tratta di certificati presentati per richiedere l'invalidità civile presso le Commissioni Provinciali per Ciechi Civili.

Ebbene, abbiamo riportato una netta sensazione.

Abbiamo rilevato da parte del medico – dell'oculista in questo caso – una sorta di svogliatezza, di scarso impegno, quasi di fastidio nel redigere il certificato.

E' come se egli, nel momento in cui gli viene richiesta la certificazione, entrasse in uno stato di distrazione, di superficialità. E' come se facesse quell'atto mal volentieri: se solo potesse non farlo, se ne sottrarrebbe rapidamente.

Lo ripetiamo: è stata un'impressione, ma riteniamo che rispecchi la realtà.

Eppure la certificazione ai fini medico-legali è un momento importantissimo dell'attività medica.

Vorremmo segnalare alcuni aspetti della certificazione ai fini del riconoscimento dello stato di cecità o di ipovisione:

1. L'oculista deve conoscere le norme legislative che regolano il riconoscimento dell'invalidità visiva. E' tenuto a quantizzare il danno secondo le norme stesse. Egli ha l'obbligo morale, davanti un caso di menomazione visiva, di informare il paziente o i suoi parenti sui diritti che la legge gli riconosce.

2. Molto spesso, però, l'oculista che segue clinicamente un paziente, vede la sua certificazione non presa neppure in considerazione dalle Commissioni Provinciali. Ciò si verifica tutte le volte che trattasi di una documentazione redatta in regime di attività privata. Purtroppo lo Stato non si fida del medico "privato" e pretende che la certificazione sia rilasciata da una struttura pubblica, come se nel privato non esistesse più la deontologia medica. Quanto sopra è quanto avviene nella pratica. Questa situazione, tipicamente italiana, fa sì che un paziente, dalla lunga e complessa storia clinica, si veda costretto a rivolgersi a un oculista "pubblico" che in poco tempo deve fare una diagnosi, quantizzare il danno visivo e redigere il certificato.

3. Esiste il grosso problema della

quantizzazione del danno. Purtroppo la legge deve mettere dei confini, dei limiti e gli esami che utilizza l'oculista sono tutti soggettivi e richiedono la piena collaborazione del paziente. Inoltre gli strumenti di cui si dispone – specie nelle strutture pubbliche – non sempre rispondono a criteri di ripetibilità e di confrontabilità. Basta un niente e un paziente si ritrova in una o in un'altra categoria.

4. Il momento più difficile è stabilire se un paziente rientra in una categoria o in un'altra. Spesso l'oculista si trova di fronte a condizioni limite. Valutare per difetto o per eccesso?

5. In condizioni di marcata riduzione della visione centrale, voler ad ogni costo quantizzare il visus significa far perdere al paziente l'indennità di accompagnamento. Abbiamo trovato certificati con un visus di 1/240 (!). Nel momento che si quantizza il visus un paziente non rientra più nella categoria di cecità assoluta.

**6. Bisogna redigere i certificati in base alla legge 138/01, valutando sempre il campo visivo. Questo è il messaggio che viene inviato a tutti gli oculisti.**

7. In mancanza di un metodo di valutazione campimetrica codificato ognuno può ricorrere alla metodologia che ritiene più opportuna, non importa se manuale o computerizzata, purché ne dia una valutazione in percentuale secondo come vuole la legge.

**F. CRUCIANI**

# L'assistenza multidisciplinare per migliorare la qualità di vita dei pazienti ipovedenti

Da *British Journal of Ophthalmology* 2003;87:1391-1396

R. Battendieri

Università degli Studi "La Sapienza" - Roma - Dipartimento di Scienze Oftalmologiche Dir. Prof. C. Balacco Gabrieli

**L**a condizione di ipovisione determina molti disagi nella vita quotidiana.

Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato che una seria perdita della vista può portare non solo ad una forte riduzione della normale attività, ma anche a disturbi psicologici, quali depressione e ansia, determinando quindi una condizione di isolamento e rappresentando un importante fattore di rischio per un peggioramento sensibile della qualità di vita, soprattutto nelle persone anziane<sup>1</sup>.

Le più comuni cause di deterioramento visivo nelle persone di età avanzata sono relative alla degenerazione maculare (ARMD), alla cataratta ed al glaucoma. Approssimativamente<sup>2</sup> l'85% di queste persone riconosce di essere ipovedente, anche se, solitamente vi è una visione residua che consente a tali persone di poter trarre benefici dalla riabilitazione visiva<sup>3</sup>. Molti studi hanno mostrato che le persone con ipovisione possono essere aiutate a superare i loro problemi, attraverso la combinazione di assistenza clinica, di consulenza e di un sussidio di personale qualificato, il tutto seguito da accurati follow-up. In seguito a tali follow-up i pazienti verranno classificati secondo problemi, gravità, per i quali si assumeranno provvedimenti educativi e riabilitativi specifici<sup>4</sup>.

Uno studio condotto per determina-

re la qualità dei servizi offerti agli ipovedenti del Regno Unito concluse che, nonostante l'elevato numero di persone con ipovisione, nel Regno Unito ci sono inadeguatezze in termini di distribuzione e coordinazione dei servizi<sup>5</sup>. Studi recenti hanno suggerito che, la multidisciplinarietà dell'assistenza ai pazienti ipovedenti, darà considerevoli benefici per la risoluzione dei problemi dei pazienti stessi.

Nel 1995, sempre nel Regno Unito, fu condotto uno studio<sup>6</sup> proprio sui servizi multidisciplinari dell'ipovisione (ILVS). Tale studio ha visto gli oculisti, il personale infermieristico, gli addetti alla riabilitazione riuniti per fornire, in modo multidisciplinare, assistenza e cure al paziente.

Si concluse che ci furono chiari vantaggi nei lavori interdisciplinari di gruppo, grazie allo scambio ed all'integrazione delle diverse conoscenze dei professionisti<sup>7</sup>.

L'ILVS operò da due ospedali oftalmici sulla clinica dell'ipovisione,

offrendo ai pazienti servizi specifici; si offrì loro assistenza clinica, diagnosi, referto per il trattamento, registrazione della cecità totale o parziale, refrazione e quindi prescrizione di LVAs, consulenza e supporto.

Sono stati considerati 500 pazienti, la maggior parte dei quali ultrasettantenni con pesante incidenza di ARMD. Tali pazienti sono stati controllati e visitati anche nella loro città senza allontanarli dal contesto di vita quotidiana, proprio perché si è voluta focalizzare l'attenzione sulla correlazione tra diminuzione della visione e qualità di vita quotidiana (QOL)<sup>8</sup>.

I pazienti sono stati intervistati nelle loro case due settimane prima della visita, hanno risposto ad un questionario VCM1 e MLVQ, per stabilire l'impatto della loro diminuzione visiva sulla QOL e sulle attività di vita quotidiana, rispondendo anche a domande sullo stato di salute e sulle condizioni di vita degli ultimi 6 mesi. I pazienti furono rivalutati 6 mesi dopo sulla loro utilizzazione delle LVAs prescritte per ogni mansione e sul riscontro, da essi verificato, sulle loro utilità.

I risultati ottenuti con un nuovo MLVQ ripetuto 6 mesi dopo, ha mostrato

un aumento significativo nel numero di pazienti che ha letto o ha provato a leggere un libro rispetto alla loro prima intervista.

Intervistati, ancora, 6 mesi dopo il loro appuntamento con le ILVS, al 93% dei pazienti è stato prescritto



un LVA. Circa 3/4 dei pazienti intervistati ha affermato di aver provato ad usare le LVAs loro prescritte per leggere giornali, i materiali, lettere, istruzioni sui pacchi, sulle medicine... Tutti i pazienti ipovedenti hanno usato la LVA che era stata prescritta loro dall' ILVS per almeno una delle 19 attività elencate nella sezione del questionario. Più della metà degli intervistati ha affermato di usare le LVA per leggere parecchio tempo ogni giorno, 10 pazienti non le hanno mai usate per leggere, circa metà dei pazienti ha usato le LVA per leggere per più di 30 minuti ed \_ di tutti gli intervistati sono stati capaci di usare le loro LVA per brevi periodi.

I risultati della VCM1, prima e 6 mesi dopo i contatti con le ILVS, mostrano che c'è stata una diminuzione significativa dei disagi in 3 particolari ambiti dopo il contatto con le ILVS: paura del deterioramento visivo, sicurezza nella propria abitazione e nell' affrontare la vita di ogni giorno.

Il questionario sulle restrizioni delle attività della vita quotidiana è stato usato per stabilire il relativo grado di difficoltà dei pazienti, dimostrato con la performance delle attività, causato dal danno visivo. La maggior parte delle attività nelle quali i pazienti riportavano maggiori difficoltà erano collegate alla lettura, che è il principale handicap per molti pazienti con danno della visione. Tuttavia il largo range di attività provate dai pazienti intervistati, suggerisce che la riabilitazione per la ipovisione dovrebbe concentrarsi sul miglioramento di tutte le attività di vita quotidiana piuttosto che sul solo sostentamento della visione.

Il risultato del punteggio medio della visione collegata alla QOL di questi pazienti ha indicato che l'area di minore ansia è sicuramente la propria casa, quindi i pazienti appaiono frustrati ed annoiati per la scarsa visione, che li rende inabili a svolgere le loro normali attività. Il punteggio di VCM1 valuta il grado di ansia nei pazienti ma non ne determina la causa. Tuttavia alcune cause possono essere altamente

specifiche per il singolo paziente o possono riguardare argomenti che non sono inclusi nei questionari. Il paragone del punteggio VCM1 di base, registrato per ogni paziente, con un punteggio raccolto sei mesi dopo l'incontro, si sono evidenziati stretti collegamenti tra la visione e la qualità di vita. Ciò è risultato in una diminuzione statisticamente significativa dell'indice totale medio 5 mesi dopo il contatto con ILVs, indicando una riduzione del grado di ansia dei pazienti. C'è stata una riduzione statisticamente significativa in tre particolari contesti dopo il contatto con le ILVs: timore di deterioramento visivo, sicurezza dentro casa e maggiori rapporti con la vita di ogni giorno. I pazienti sono stati informati della loro condizione visiva e della loro prognosi dallo staff di ILVs.

È emersa la netta diminuzione del timore per il deterioramento visivo proprio perché lo staff dell'ILVs informava i pazienti sulle loro reali condizioni visive, ed inoltre, visto che la maggior parte dei pazienti era affetta da ARMD, lo staff forniva ogni possibile spiegazione a riguardo di tale patologia. Sicuramente, il sapere che ARMD causa perdita della visione centrale e non totale cecità, risulta estremamente rassicurante per i pazienti.

Tale studio vorrebbe indicare che l'isolamento sociale deve essere adesso più che mai affrontato per i servizi offerti alle persone con bassa visione. Un esempio di uno

schema già iniziato dall'ILVs, è un nuovo servizio offerto ai pazienti che vivono soli, da parte di un gruppo di volontari. Questi fanno telefonate regolari ai clienti e cercano di trarre delle informazioni utili che potrebbero suggerire dei cambiamenti nelle modalità di assistenza, in modo da migliorare il supporto offerto agli ipovedenti.

### Bibliografia

1. Stuck A, Walthert J, et al. Risk factor for functional status decline in community living elderly people. *Soc Sci Med* 1999; 48:445-69
2. Fielder A, Bently C, M.Recent advances: ophthalmology. *Bmj* 1999;318:717-20
3. Leat S, Fryer A. Outcome of low vision aid effectiveness of a low vision clinic. *Optom Vis Sci* 1994;71:199-206
4. Ryan B, Culham L. Fragmented vision: survey of low vision in the UK. London:RNIB,1999.
5. Culham LE, Ryan B. Low vision service for vision rehabilitation in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:743-7
6. Royal College of Ophthalmologists. The provision of low vision care. London: RCO, 1998
7. Brenner M, Curbow B,. The proximal-distal continuum of multiple healthoutcome measures. *Med care* 1995; 33:as236-44
8. Scott, Schein O, West S. Functional status and quality of life measurement among ophthalmic patients. *Arch Ophthalmol* 1994;112:329-35



# La comunicazione intercellulare. Il ruolo dello ione calcio nella regolazione genica

N. Pescosolido, R. Rosa\*, M. L. Spezia\*\*, D. Martini\*

Dipartimento di Scienze dell'Invecchiamento, \*Dipartimento di Scienze Oftalmologiche, \*\*Farmacista  
Università degli Studi "La Sapienza" - Roma

## INTRODUZIONE

In un precedente lavoro (Pescosolido et al., 2003), abbiamo introdotto alcuni concetti fondamentali sulla comunicazione intercellulare descrivendo i diversi tipi di recettore.

I meccanismi legati al recettore accoppiato della tirosin-chinasi (RTK) mostrano un ruolo chiave nella crescita e nella differenziazione di molti tessuti oculari (Knorr et al., 1992; Reneker et al., 1995; Zhao e Barnstable, 1996; Panchioli et al., 1998; Ireland e Mrock, 2000; Lovicu e McAvoy, 2001; Maini et al., 2002) e sta diventando sempre più chiaro che anche i sistemi collegati al recettore accoppiato della proteina G (GPCR) rivestono un certo numero di funzioni in molti tessuti oculari e, in termini più generali, è interessante notare che entrambi tali recettori rappresentano il target di più del 50% degli agenti terapeutici più comunemente impiegati (Marinissen e Gutkind, 2001) (Fig.1).

Le alterazioni nello stato cellulare allo stimolo extracellulare sono raggiunte attraverso cambiamenti specifici a livello delle molecole di segnale intracellulare, chiamate "secondi messaggeri".

Le cellule hanno una concentrazione citosolica di ioni  $Ca^{2+}$  libero relativamente bassa, di circa  $100\mu M$ , che può aumentare fino a 10 volte in seguito alla stimolazione del recettore cellulare di superficie (Berridge et al., 2000).

La capacità di tale concentrazione di ioni  $Ca^{2+}$  di regolare tanti processi cellulari deriva dalla natura del segnale dello ione calcio, nei termini di ampiezza, durata, velocità e distribuzione spazio-temporale.

La natura di tale segnale è dipen-

dente dall'interazione di un grande numero di proteine nella membrana e nel citoplasma. La capacità dello ione calcio intracellulare di interagire con altri meccanismi di segnale, inevitabilmente fornisce un apparato messaggero più versatile e sofisticato (Malarkey et al., 1995).

Se la cellula perde la sua abilità di controllare questi processi di traduzione del messaggio, allora si instaura lo stato di malattia (Berridge et al., 2000).

I segnali intracellulari dello ione calcio sono solitamente stimoli conseguenti all'attivazione dei recettori di superficie cellulare, localizzati sulla membrana plasmatica: stimoli extracellulari inclusi neurotrasmettitori, ormoni e fattori di crescita.

Una volta attivati dallo stimolo appropriato, i recettori accoppiati della proteina G (GPCR) attivano la fosfolipasi  $C\beta$  (PLC- $\beta$ ) e, contemporaneamente, i recettori accoppiati della tirosin-chinasi (RTK) attivano la fosfolipasi  $C\gamma$  (PLC- $\gamma$ ).

La fosfolipasi  $C-\beta$  e  $C-\gamma$  sono isoforme ed entrambe determinano l'espressione dell'inositolo-1,4,5 trifosfato ( $InsP_3$ ), molecola che agisce da secondo messaggero per la mobilizzazione dello ione calcio (Fig. 1).

L' $InsP_3$  diffonde attraverso il citoplasma ed attiva i propri recettori ( $InsP_3R$ ), localizzati nella membrana del reticolo endoplasmatico (ER) dove si trova immagazzinato lo ione calcio.

Lo ione calcio viene così rilasciato nel citoplasma dal lume del reticolo endoplasmatico attraverso il canale specifico del recettore dell' $InsP_3$ . Lo ione calcio può essere rilasciato

anche dal reticolo endoplasmatico attraverso i recettori della ryanodina ( $R\gamma Rs$ ), che sono modulati dal ribosio cicloadenosinodifosfato (CADPR) (Thomas et al., 2001) e dall'acido nicotinico dinucleotide fosfato (NAADP) (Churchill e Galione, 2001).

Il rilascio dello ione calcio dai depositi intracellulari è di solito transitorio e, comunque, molti processi come il ripristino dei depositi richiedono un notevole aumento del  $Ca^{2+}$  citosolico e quindi l'ingresso del  $Ca^{2+}$  nelle cellule riveste un ruolo molto importante (Rosado e Sage, 2000).

Un secondo meccanismo consente alle cellule di aumentare la concentrazione di ioni calcio, favorendo l'ingresso del  $Ca^{2+}$  extracellulare attraverso la membrana plasmatica (Putney, 1990; Berridge, 1995). Nelle cellule eccitabili, ad es. in alcuni neuroni retinici, l'ingresso dello ione calcio si verifica attraverso i canali del  $Ca^{2+}$  sottoposti ai recettori della membrana plasmatica (ROC) che si aprono in risposta alla formazione di ligandi, oppure attraverso canali del  $Ca^{2+}$  controllati dal voltaggio (VOC), canali attivati durante l'azione dei potenziali elettrici (Osborne et al., 2001a).

Le cellule non eccitabili (ad es. le cellule del cristallino umano) di regola non impiegano i ROC o i VOC, e quindi utilizzano altri canali per il  $Ca^{2+}$  per determinare l'ingresso dello ione calcio.

Per queste cellule non eccitabili sono stati proposti diversi meccanismi per l'ingresso del  $Ca^{2+}$ , tuttavia l'ingresso del  $Ca^{2+}$  mediato dai depositi (SMCE) attraverso i canali del  $Ca^{2+}$  controllati dall'immagazzinamento (SOC), dove tale ingresso è determinato dallo stato di

riempimento dei depositi, sembra essere la via maggiore (Rosado e Sage, 2000).

Al momento, il meccanismo attraverso il quale l'informazione è trasmessa dal reticolo endoplasmatico ai SOC è ancora ampiamente dibattuto.

Tuttavia, quali potenziali candidati stanno emergendo due sistemi principali: uno che richiede il diretto accoppiamento  $\text{InsP}_3$  ai SOC (accoppiamento conformazionale) (Putney, 1999), ed uno che utilizza un messaggero diffusibile (Csutora et al., 1999).

Comunque, la struttura molecolare dei SOC è largamente sconosciuta e diversi analoghi del potenziale recettore del fotorecettore di *Drosophyla* (TRP) sono stati proposti come funzionanti allo stesso modo del componente strutturale dei SOC (Hoth e Penner 1993; Boulay et al., 1999).

Più recentemente, Yue e coll. (2001) hanno presentato prove che implicano una proteina appena scoperta, CaT1, come un costituente del poro di conduzione ionica dei SOC.

Quando lo ione calcio ha esaurito il suo ruolo funzionale nella cellula, viene rimosso dal citoplasma dalla pompa  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasi e dagli scambiatori ionici  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  nella mem-

brana plasmatica, e risequestrato nel reticolo endoplasmatico dalla pompa  $\text{Ca}^{2+}$ /ATPasi del reticolo sarcoendoplasmatico (SERCA).

È interessante da notare che alcuni cambiamenti della concentrazione intracellulare di ione  $\text{Ca}^{2+}$ , senza la stimolazione di alcuni sistemi recettoriali, possono condurre ad una variazione del sistema fisiologico della cellula.

Ad es., il calcio ionoforo può essere usato per manipolare i livelli interni di  $\text{Ca}^{2+}$  e le fluttuazioni di tali livelli sono in grado di aumentare la fosforilazione intracellulare regolata dalla chinasi (ERK) e di stimolare la crescita (Ginnan e Singer, 2002).

Un aumento dell'attivazione della ERK porta anche alla stimolazione specifica del trasporto ionico nei tessuti dell'occhio (Yang et al., 2001a).

Risulta ora utile riassumere i fattori calcio-sensibili coinvolti nei processi di segnale che seguono l'attivazione recettoriale.

La tirosin-chinasi 2 ricca di prolina (Pyk2) nota anche come tirosin-chinasi correlata all'adesione focale (Raf-Tk), riveste un ruolo, indiretto, ma importante, di linking tra il  $\text{Ca}^{2+}$  e la stimolazione della proteina-chinasi attivata da stimolo mitogenico (MAPK) (Fig. 1).

La Pyk2 si lega alla chinasi solubile Src, che consente al risultante complesso Pyk-Src di interagire con la proteina 2 di legame recettoriale con il fattore di crescita (Grb2) e con il complesso Sos e pertanto induce una attivazione  $\text{Ca}^{2+}$  dipendente del Ras (Marinissen e Gutkind, 2001; Cullen e Lockyer, 2002), (Fig. 1).

Studi più recenti hanno dimostrato che lo ione calcio ha un ruolo più diretto nell'influenzare l'attivazione del Ras attraverso il fattore di rilascio nucleotide guanidinico del Ras (Ras-GRF) (Fig. 1). Il Ras GRF1 e Ras GRF2 hanno diverse funzioni regolatrici legate alla interazione proteina-proteina e cioè molto importante perché possiedono un dominio attivo IQ di legame per la calmodulina.

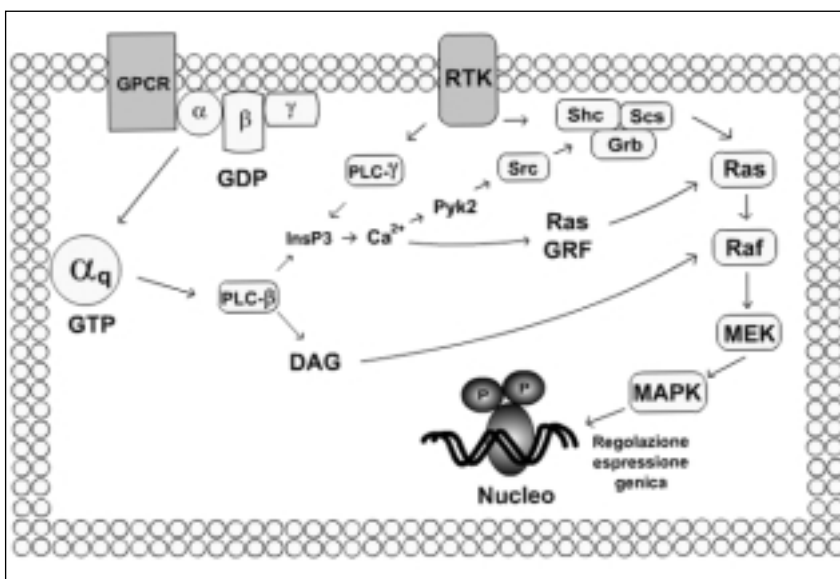
Le alterazioni di questa funzione e l'inibizione del legame con la calmodulina, bloccano la capacità del Ras-GRF1 di attivare la chinasi intracellulare (ERK) dopo trattamento con  $\text{Ca}^{2+}$  ionoforo (Farnsworth et al., 1995).

È ormai largamente accettato che il Ras ha un ruolo importante nello sviluppo di tessuti oculari (Hsiao et al., 2001; Yang e Baker, 2001; Zhao et al., 2001).

È da notare che c'è anche la possibilità di una via Ras-indipendente (e  $\text{Ca}^{2+}$ -indipendente) per l'attivazione della chinasi C/diacilglicerolo (PKC/DAG) (Hawes et al., 1995; Marais et al., 1998), (Fig. 1).

Nel cristallino, la specifica inibizione del segnale per i  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso la tapsigargina, inibitore della  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasi del reticolo endoplasmatico (ER  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasi), porta all'arresto totale della crescita, interferendo con il trasporto degli aminoacidi e con la sintesi proteica (Duncan et al., 1996; 1997).

Identificare i meccanismi che supportano questa porzionalità a livello cellulare e molecolare sarà lo scopo degli studi dei prossimi anni ed in successivi lavori riporteremo la distribuzione di questi recettori nella struttura dell'occhio per un intervento farmacologico sempre più mirato.



**Fig.1: Recettore tirosin-chinasi (RTK) e recettore accoppiato alla proteina G (GPCR) ed eventi di attivazione intracellulare per la regolazione genica.**

## BIBLIOGRAFIA

- Berridge M.J.: Capacitative calcium entry. *Biochem. J.*, 1995; 312: 1-11
- Berridge M.J.: Lipp P., Bootman M.D.: The versatility and universality of calcium signalling. *Nat. Rev. Molec. Cell Biol.*, 2000; 1: 11-21
- Boulay G., Brown D.M., Qin N., Jiang M., Dietrich A., Zhu M.X., Chen Z., Birnbaumer M., Mikoshiba K., Birnbaumer L.: Modulation of calcium entry by polypeptides of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (IP3R) that bind transient receptor potential (TRP): evidence for role of TRP and IP3R in store deplet ion-activated calcium entry. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1999; 96: 14955-14960
- Chuechill G.C., Galione A.: NAADP induces Ca<sup>2+</sup> oscillations via a two-pool mechanism by priming IP3 and cADPR-sensitive Ca<sup>2+</sup> stores. *EMBO J.*, 2001; 20: 2666-2671
- Csutora P., Su Z., Kim H.Y., Bugrim A., Cunningham K.W., Nuccitelli R., Keizer J.E., Hanley M.E., Blalock J.E., Marchase R.E.: Calcium influx factor is synthesized by yeast and mammalian cells deplet of organellar calcium stores. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1999; 96: 121-126
- Cullen P.J., Lockyer P.J.: Integratio of calcium and Ras signalling. *Nat. Rev. Molec. Cell Biol.*, 2002; 3: 339-348
- Duncan G., Riach R.A., Williams M.R., Webb S.F., Dawson A.P., Redan J.R.: Calcium mobilisation modulates growth of lens cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996; 19: 83-89
- Duncan G., Wormstone I.M., Liu C.S.C., Marcantonio J.M., Davies P.D.: Thapsigargin-coated intraocular lenses inhibit human lens cell growth. *Nat. Med.*, 1997; 3: 1026-1028
- Farnsworth C.L., Freshney N.W., Rosen L.B., Ghosh A., Greenberg M.E., Feig L.A.: Ca<sup>2+</sup> activation of Ras mediated by neuronal exchange factor Ras-GRF. *Nature*, 1995; 376: 524-527
- Ginnan R., Singer H.A.: CaM kinase II-dependent activation of tyrosine kinases and ERK1/2 in vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2002; 282: C754-C761
- Hawes B.E., van Biesen T., Koch W.J., Luttrell L. M., Lefkowitz R.J.: Distinct pathways of G(i)-mediated and G(q)-mediated mitogen-activated protein-kinase activation. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 1748-1753
- Hoth M., Penner R.: Calcium release-activated calcium current (ICRAC) in rat mast cell. *J. Physiol.*, 1993; 465: 359-386
- Hsiao F.C., Williams A., Davies E.L., Rebay I.: Eyes absent mediates cross-talk between retinal determination genes and the receptor tyrosine kinase signaling pathway. *Dev. Cell.*, 2001; 1: 51-61
- Ireland M.E., Mrock L.K.: Differentiation of chick lens epithelial cells: Involvement of the epidermal growth factor receptor and endogenous ligand. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41: 183-190
- Knorr M., Hoppe J., Steuhl K.P., Dartsch P.C.: Effect of PDGF-AB heterodimer on a corneal epithelial cell line. *Eur. J. Cell Biol.*, 1992; 57: 2001-209
- Lovicu F.J., McAvoy W.: FGF-induced lens cell proliferation and differentiation is dependent on MAPK (ERK1/2) signalling. *Development*, 2001; 128: 5075-5084
- Maini R., Collison D.J., Maidment J.M., Davies P.D., Wornstone I.M.: Pterygial derived fibroblasts express functionally active histamine and epidermal growth factor receptors. *Exp. Eye Res.*, 2002; 74: 237-244
- Malarkey K., Belham C.M., Paul A., Graham A., McLees A., Scott P.H., Plevin R.: The regulation of tyrosine kinase signalling pathways by growth factor and G-protein-coupled receptors. *Biochem. J.*, 1995; 309: 361-375
- Marais R., Light Y., Mason C., Paterson H., Olson M.F., Marshall C.J.: Requirement of Ras-GTP-Raf complexes for activation of Raf-1 by protein-kinase C. *Science*, 1998; 280: 109-112
- Marinissen, Gutkind: G-protein coupled receptors and signaling networks: emergin paradigms. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2001; 22: 368-376
- Osborne N.N., Chidlow G, Wood J.P.M.: Expectations in the treatment of retinal diseases: neuroprotection. *Curr. Eye Res.*, 2001a; 22: 321-332
- Panchioli S., Tullo A., Khaliq A., Foreman D., Boulton M.: The effects of growth factors and conditioned media on the proliferation of human corneal epithelial cells and keratocytes. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1998; 236: 1-8
- Pescosolido N., Cantarelli C., Paffetti L., Scarsella G.: La comunicazione intercellulare. *Oftalmologia Sociale*, 2003; 26 (3): 40-44
- Putney J.W.Jr.: Capacitative calcium entry revisited. *Cell Calcium*, 1990; 11: 611-624
- Putney J.W.Jr: TRP, inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, and capacitative calcium entry. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1999; 96: 14669-14671
- Reneker L.X.W., Silversides D.W., Patel K., Overbeek P.A.: TGF-alpha can act as a chemoattractant to periostic mesenchymal cells in developing mouse eyes. *Development*, 1995; 121: 1669-1680
- Rosado J.A., Sage S.O.: The actin cytoskeleton in store-mediated calcium entry. *J. Physiol.*, 2000; 526: 221-229
- Thomas J.M., Masgrau R., Churchill G.C., Galione A.: Pharmacological characterization of the putative cADP-ribose receptor. *Biochem. J.*, 2001; 359: 451-457
- Yang L.H., Wang Z., Miyamoto Y., Renach P.S.: Cell signaling pathways mediating epidermal growth factor stimulation of Na:K:2Cl cotransport activity in rabbit corneal epithelial cells. *J. Membr. Biol.*, 2001; 183: 93-101
- Yang L.H., Baker N.E.: Role of the EGFR/Ras/Raf pathway in specification of photoreceptor cells in the Drosophila retina. *Development*, 2001; 128: 1183-1191
- Yue L., Peng J.B., Hediger M.A., Clapham D.E.: Ca<sup>2+</sup> manifests the store properties of the calcium-release-activated calcium channel. *Nature*, 2001; 410: 705-709
- Zhao S.L., Barnstable C.J.: Differential effects of bFGF on development of the rat retina. *Brain Res.*, 1996; 723: 169-176
- Zhao S.L., Hung F.C., Colvin J.S., White A., Dai W.L., Lovicu F.J., Ornitz D.M., Overbeek P.A.: Patterning the optic neuroepithelium by FGF signaling and Ras activation. *Development*, 2001; 128: 5051-5060

# Le metalloproteasi di matrice nei processi riparativi corneali

N. Pescosolido\*, M. L. Spezia\*\*, R. Rosa\*\*\*, L. Paffetti\*\*\*, D. Martini\*\*\*

\* Dipartimento di Scienze dell'Invecchiamento, \*\*Farmacista, \*\*\*Dipartimento di Scienze Oftalmologiche, Università degli Studi "La Sapienza" - Roma

Nell'occhio il processo di riparazione tissutale è coinvolto nella patogenesi o nel fallimento del trattamento di molte malattie oculari.

Un processo aberrante di riparazione tissutale è implicato nelle patologie erosive/degenerative in tutte le strutture oculari dal segmento anteriore alla retina; la produzione anormale di metalloproteasi (MMP) e di inibitori delle metalloproteasi (TIMP) è associata a molti disordini vitreo-retinici (Das et al., 1999; Sethi et al., 2000).

È stato dimostrato che l'aumento dei livelli di MMP nel vitreo comporta fenomeni erosivi molto più

aggressivi (Kon et al., 1998). Studi recenti hanno dimostrato che un aumento della produzione di MMP facilita la contrazione del collagene mediata dai fibroblasti portando alla chiusura della lesione.

La tabella 1 riassume le MMP conosciute secrete in alcune strutture dell'occhio umano.

Questa review ora si incentrerà sulle strutture della cornea che sono affette da uno squilibrio di questi enzimi.

## CORNEA e MMP

### Riparazione tissutale corneale e MMP

I fenomeni di *riparazione corneale* dopo lesioni, interventi chirurgici o infiammazioni, è un campo che ha ricevuto un grande interesse di studio perché i tessuti che si rinnovano attraverso meccanismi di rimaneggiamento, come l'epitelio corneale, contengono cellule staminali che rappresentano una riserva proliferativa.

È inoltre, importante approfondire gli aspetti della bassa trasparenza che si ripristina in questo tessuto oculare dopo tali traumi.

I fattori di accrescimento sono accoppiati alla mobilizzazione dello ione calcio e rivestono un ruolo basilare nella riparazione dell'epitelio corneale, attraverso la stimolazione della proliferazione cellulare (Knorr et al., 1992; Panchioli et al., 1998; Yang et al., 2001).

Così, l'aumento del PDGF è dipendente dall'ingresso del  $Ca^{2+}$ , mediato dai siti di deposito, e la rimozione dello ione calcio esterno inibisce tale aumento di attività.

Risulta sempre più chiaro il ruolo degli agonisti della proteina G accoppiata al recettore nei processi di riparazione corneale (Fig. 1).

Ad es., la bradichinina (Bk) provoca un aumento del  $Ca^{2+}$  nel citosol attraverso il recettore Bk-2 e determina un incremento dell'attività mitogenica e proliferativa, che è dipendente dalla mobilizzazione dello ione calcio di deposito, sia nelle cellule epiteliali corneali umane sia nelle cellule endoteliali corneali bovine (Wiernas et al., 1998; Yang et al., 2001a).

Similmente, l'esposizione all'endotelina-1 (ET-1) ed ATP aumenta il  $Ca^{2+}$  nel citosol e la proliferazione cellulare nelle cellule endoteliali corneali bovine (Cha et al., 2000).

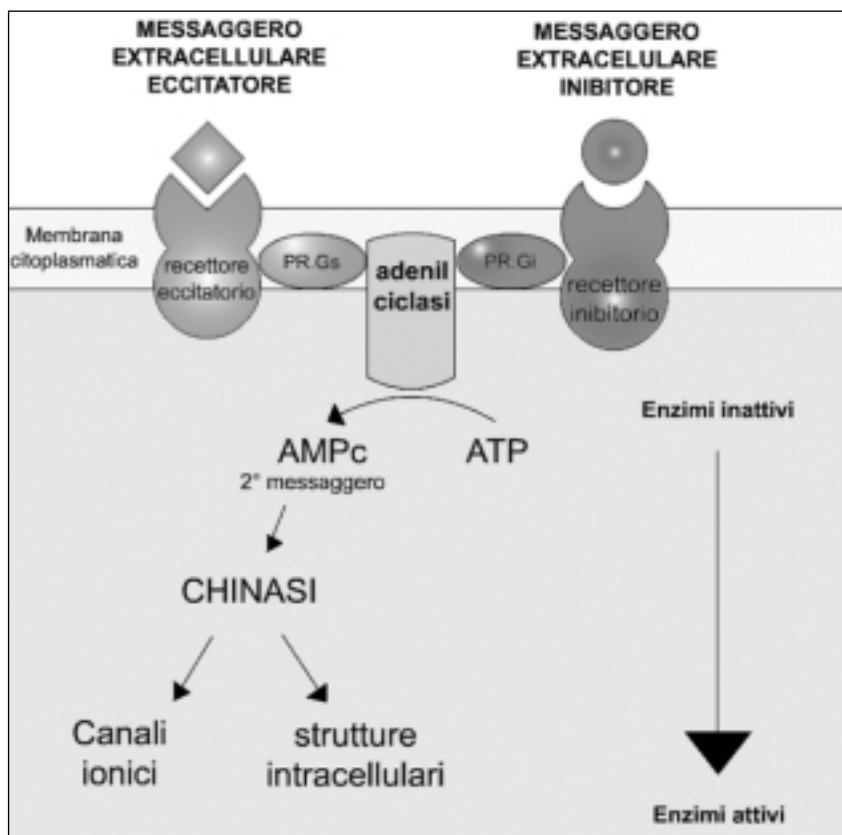


Fig. 1: Controllo eccitatorio ed inibitorio della formazione di un secondo messaggero (AMPC) tramite le due proteine di membrana di collegamento (Gs e Gi) (Caselle, 1996)



Kimura et al. (1999) sono stati i primi a dimostrare che due differenti tipi di cellule (superficiali e dello strato intermedio) della cornea intatta di coniglio hanno i loro propri individuali meccanismi di risposta di mobilizzazione del  $Ca^{2+}$ , quando vengono stimolati con l'agonista del recettore purinergico ATP (Fig. 2).

Le cellule superficiali dell'epitelio corneale producono un sostenuto quantitativo di ione  $Ca^{2+}$  transiente alla prolungata applicazione di ATP, mentre le cellule nello strato intermedio producono oscillazioni sincronizzate di  $Ca^{2+}$ . È interessante notare che i segnali ripetitivi del  $Ca^{2+}$  intracellulare delle cellule intermedie non hanno nessun effetto sulle dinamiche dello ione calcio delle cellule superficiali, indicando, con ciò, una perdita della comunicazione intercellulare tra i due tipi di cellule distinte spazialmente.

Le linee cellulari, tuttavia, continuano a fornire un insieme prezioso di risposte sperimentali, per approfondire gli eventi che determinano gli impulsi dello ione calcio a livello molecolare.

Ad es., l'aggiunta di EGF alle cellule in coltura dell'epitelio corneale di

coniglio stimola la mobilizzazione dello ione calcio; l'attivazione della chinasi 1 e 2 è regolata da un segnale intracellulare ERK1/ERK2 e quindi segue un aumento della crescita (Yang et al., 2001b), (Fig. 2).

Inoltre, l'incubazione delle cellule corneali per 1 ora in un inibitore selettivo della ERK1/ERK2 (PD 98059), riduce la risposta dello ione  $Ca^{2+}$ , suggerendo che il "crosstalk" tra due o più sistemi di traduzione del segnale necessita in queste cellule della mobilizzazione del  $Ca^{2+}$  indotta da EGF.

In sintesi, questi nuovi lavori possono rappresentare nel prossimo futuro il materiale farmacologico per interventi terapeutici mirati.

Nella fase di rimodellamento della cornea, fase successiva a diversi insulti di natura fisica, chimica e patologica, rivestono grande importanza anche le MMP.

### Epitelio

#### Risposta epiteliale alla riepitelizzazione

La fase di riepitelizzazione è una delle prime risposte all'insulto come illustrato dall'osservazione del processo di riparazione cutanea.

Le MMP sono secrete durante la riparazione cutanea normale (Madlener et al., 1998). Vaalamo et al. (1996) hanno notato una massiccia espressione di MMP-1 e di MMP-10 nelle cellule epiteliali migratorie e di MMP-3 nei cheratociti nella condizione di iperproliferazione sul fronte migratorio.

Gli Autori citati hanno osservato, inoltre, che differenti popolazioni di cheratociti producono diverse MMP senza overlap spaziale e che vari TIMP erano presenti nella stessa area lesa (Vaalamo et al., 1999). Essi hanno concluso che i TIMP-1, -2, -3 subiscono anche una fine regolazione spazio-temporale ed hanno suggerito che uno squilibrio tra MMP e TIMP-1, -2, -3 può dilazionare la riparazione cutanea.

Più recentemente, Ye et al. (2000) riportano l'espressione di altre 3 MMP (MMP-12, -13, -14) nelle cornee di ratto normali e lesionate (Tab. 1).

Basandosi sulla loro scoperta che l'espressione di MMP-13 e -14 è in parallelo con quella di MMP-9 e -2 rispettivamente, essi conclusero che le MMP-13 e -14 potrebbero rivestire un importante ruolo nel

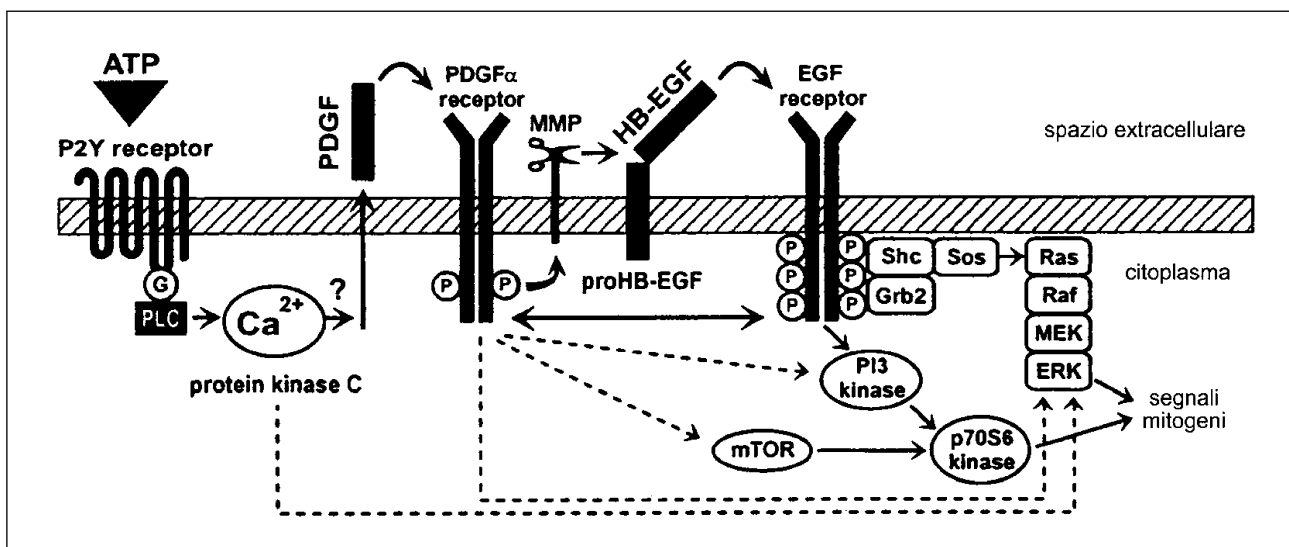


Fig. 2: Si ipotizza che il recettore P2Y2 tirosin-chinasi-dipendente stimoli la proliferazione cellulare attraverso l'ATP extracellulare. L'attivazione del recettore P2Y2, attraverso l'ATP induce un incremento della concentrazione intracellulare di calcio e potrebbe causare il rilascio di PDGF dalle cellule che a sua volta media la transattivazione del recettore PDGF- $\alpha$ . L'attivazione del recettore PDGF- $\alpha$  potrebbe indurre il rilascio di HB-EGF dalla matrice extracellulare dal lato pro-HB-EGF della membrana attraverso una MMP (metalloproteasi). Di conseguenza il rilascio di HB-EGF transattiva il recettore tirosin-chinasi EGF. I recettori EGF e PDGF attivati stimolano l'attività proliferativa delle cellule, attraverso il Ras-Raf-MEK-ERK e le vie PI3 chinasi. Tuttavia potrebbero esserci altri segnali che contribuiscono alla attività mitogenica delle cellule mediata dal recettore P2Y<sub>2</sub>.

mantenere in equilibrio il turnover della matrice extracellulare (ECM) durante la riparazione.

In seguito ad un insulto corneale, c'è un rapido resurfacing dell'area danneggiata operato dalle cellule epiteliali. Un singolo strato di queste cellule incomincia a migrare verso il margine della lesione rilasciando i leganti emidesmosomiali sulla membrana basale. La lenta riepitelizzazione della cornea dopo una lesione generalmente precede l'ulcerazione dello stroma: l'osservazione di un modello sperimentale di lesione termica suggerisce che la riepitelizzazione è impedita dalla secrezione degli enzimi che degradano il collagene di tipo I delle cellule corneali, secrezione che distrugge le componenti essenziali della membrana basale (Matsubara, 1991).

Poiché le MMP rappresentano la famiglia di enzimi maggiormente implicati nello smantellamento delle strutture della ECM, esse sono probabilmente la causa della degradazione della membrana basale durante lo sviluppo dell'ulcerazione corneale. Ciò è confortato dalla scoperta che cellule epiteliali in coltura sintetizzano soprattutto MMP-9 in vitro, e che l'espressione di MMP-2 nelle cellule epiteliali corneali è aumentata in quei pazienti che soffrono di ricorrenti erosioni corneali (Garrana et al., 1999) (Tab. 1).

È possibile inoltre che il rilascio locale di MMP rivesta un ruolo molto importante nel processo di degradazione del sistema di ancoraggio epiteliale, portando così ad una epiteliopatia recidivante ed alla susseguente erosione.

### Stroma

#### *Ulcerazione stromale*

Il danno del tessuto corneale di qualsiasi eziologia può condurre alla formazione di un'ulcera corneale.

La presenza della collagenasi nell'epitelio corneale gioca un attivo ruolo nella patogenesi della ulcera stromale (Gross e Nagai, 1965; Smine e Plantner, 1997); si tratta di un meccanismo proteolitico a causa

del quale ciò può verificarsi.

Ci sono 3 stadi nella patogenesi dei fenomeni ulcerativi dello stroma corneale.

Nel primo stadio, l'ulcerazione inizia per un difettoso processo di riparazione dell'epitelio-corneale. Ciò è seguito dal reclutamento delle cellule infiammatorie, in particolare, neutrofili, nell'area lesionata degli enzimi che degradano la matrice (MMP), che sono, quindi, rilasciati nel film lacrimale, il quale è in costante contatto con la cornea.

Questi enzimi contribuirebbero alla persistenza della condizione patologica, specialmente se la loro espressione e attività sono iperegolate, segue quindi la fase di riparazione.

È interessante notare che nella cheratite da pseudomonas, l'ampiezza dell'ulcerazione corneale può essere ridotta significativamente dalla galardina (GM6001), un inibitore della MMP (MMP-1) in vitro ed in vivo (Barletta et al., 1996): per tale motivo è stato suggerito che gli MMP-I costituirebbero un potenziale trattamento per la condizione ulcerativa della cornea, comprese le complicazioni dovute ad ustioni alcaline e a cheratite associata ad artrite reumatoide.

#### *Riparazione tissutale stromale*

La risposta dello stroma ad un danno è dipendente dalla presenza dei cheratociti, che sono cellule specializzate in grado di produrre ECM e collagene ex novo: in seguito alla lesione stromale, i cheratociti, infatti, migrano e proliferano nell'area danneggiata, dove si differenziano in miofibroblasti e chiudono lo spazio lesionato attraverso meccanismi di contrazione muscolare (Gabbiani et al., 1971; Darby et al., 1990; Jester et al., 1995).

Anche se i miofibroblasti sono molto importanti per la chiusura del danno, essi, tuttavia, non sono completamente responsabili di tale processo (Ehrlich et al., 1999); i cheratociti presenti nell'epitelio integro contiguo alla zona di lesione ripopolano l'area interessata dal danno (Kratz et al., 1992), producendo nuovo collagene, glucosaminoglicani e proteoglicani (Hassell et al., 1983).

In primis, lo stroma è opaco poiché la ECM appena sintetizzata è ancora altamente disorganizzata comunque, con il rimodellamento stromale, l'opacità diminuisce, probabilmente grazie all'attività delle MMP, in particolare la MMP-2, -3, prodotte dai fibroblasti stromali (Fini e Girard,

MMP nel segmento anteriore	
Film lacrimale	MMP-1,-2,-8,-9
Congiuntiva	MMP-1, -2, -3
Cornea	
Epitelio	MMP-1, -9, -10, -12, -13, -14
Stroma	MMP-1, -2, -3, -14
Endotelio	MMP-2 <sup>a</sup> , -9 <sup>a</sup>
Umore acqueo	MMP-2, -3, -9
Cristallino	MMP-2, -9, -14
Trabecolato	MMP-2, -3, -9
Deflusso uveosclerale	MMP-1, -2, -3, -9
<sup>a</sup> Trovato in endotelio corneale bovino	

**Tab. 1: MMP presenti nel segmento anteriore (a= endotelio corneale bovino). La MMP-10 ha un ruolo nel facilitare la migrazione cellulare ed il rimodellamento della matrice. Nello stroma i cheratociti del sito lesio producono le MMP-1 e -2, mentre la MMP-3 mostra attività nel rimodellamento della matrice successivo alla chiusura della zona danneggiata**

1990). Inoltre, le citochine infiammatorie, come l'interleuchina-1 ed il TGF- $\beta$ , prodotte dalle cellule nel sito danneggiato, rivestirebbero un ruolo importante nella modulazione dell'espressione delle MMP da parte dei cheratociti (Girard et al., 1991), causando uno squilibrio nella produzione delle MMP che porterebbe alla perdita della trasparenza corneale e della funzione visiva.

#### Chirurgia refrattiva e MMP

La presenza delle MMP è coinvolta nel processo di riparazione tissutale, causato dalla chirurgia refrattiva; questa potrebbe essere la causa che sottintende alle due maggiori complicazioni di tale procedura, l'haze subepiteliale nell'asse visivo (Seiler e Wollensak, 1991) e la regressione dell'iniziale risultato refrattivo (Seiler et al., 1994). Dopo cheratectomia fotorefrattiva con laser ad eccimeri (PRK) e la cheratomileusis in situ mediante laser (LASIK) si rilevano sia la

MMP-2 che la MMP-9 (Azar et al., 1996; Maeda et al., 1998).

La risposta alla chirurgia refrattiva è stata descritta da Nishida e Tanaka (1996), i quali hanno sottolineato il fatto che il rimodellamento della ECM è il risultato degli effetti di svariati fattori, in particolare, fattori di crescita, citochine infiammatorie e MMP.

L'impiego di un inibitore della MMP dopo PRK ha dimostrato di ridurre in modo significativo l'haze corneale in un modello sperimentale animale (conigli) (Chang et al., 1998).

L'anormale produzione delle forme attive delle MMP è stata associata all'assottigliamento corneale e alla ulcerazione in diverse malattie, comprese le ustioni da alcali e termiche, la carenza di vit. A, l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* (Kernacki et al., 1995; 1997; Wagoner, 1997).

L'applicazione per via topica degli inibitori delle MMP sintetici o ricombinanti è in grado di dilazionare o

bloccare la distruzione corneale causata dalla cheratite da *Pseudomonas Aeruginosa* e da altri fenomeni ulcerativi (Schultz et al., 1992; Paterson et al., 1994; Barletta et al., 1996).

#### Angiogenesi

In seguito ad un insulto corneale, può verificarsi una neovascolarizzazione del tessuto corneale: questo rappresenta la maggiore complicanza.

In genere, affinché la neovascolarizzazione si instauri, le cellule endoteliali diventano invasive ed impiegano gli enzimi proteolitici per aprirsi una strada attraverso varie barriere, comprese le membrane basali e le giunzioni tra cellula e cellula e tra cellule e matrice.

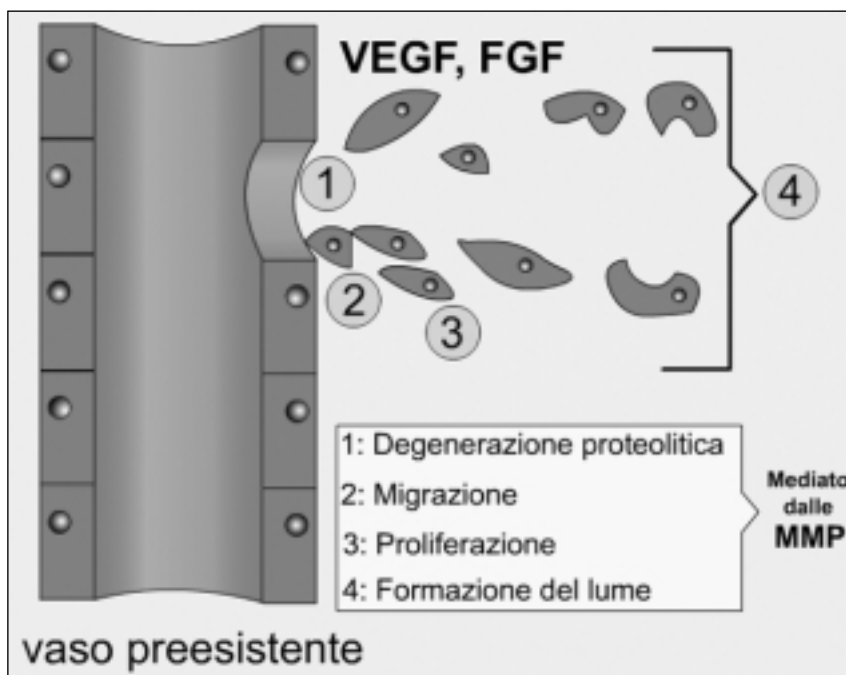
Poiché la membrana basale è composta da collagene IV e laminina e da altre glicoproteine (Laurice et al., 1982) e la matrice stromale è principalmente formata da collagene I, elastina e fibronectina (Tryggvason et al., 1987), è necessario un pool di enzimi per degradare ognuna di queste proteine.

Le MMP ed i TIMP sono coinvolti nel processo di regolazione dell'angiogenesi (Langer et al., 1980; Hiraoka et al., 1998; Das et al., 1999; Westermarck e Kahari, 1999). Tale processo implica la formazione di neo capillari a partire dai vasi preesistenti: si tratta di un evento costituito da più stadi.

Uno degli stadi iniziali è la degradazione della membrana basale del vaso sanguigno, ad opera degli enzimi proteolitici, comprese le MMP (Ausprunk e Folkman, 1977).

In tale contesto, le cellule endoteliali vascolari sono stimulate da diversi fattori angiogenici, come il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF), il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) a produrre le proteolitiche MMP (Ausprunk e Folkman, 1977), che sono in grado di degradare la membrana basale e la matrice extracellulare circostante (Fig. 3).

La degradazione della matrice permette, dietro stimolo angiogenico alle cellule endoteliali, di allontanar-



**Fig. 3:** Sviluppo dell'angiogenesi. Formazione di nuovi capillari dal vaso preesistente attraverso la stimolazione delle cellule endoteliali dovuta allo stimolo angiogenico prossimale, come FGF e VEGF. In risposta allo stimolo, le cellule endoteliali producono le MMP, che degradano la membrana basale del vaso permettendo alle cellule endoteliali, presenti in tale area, di migrare verso la sorgente del fattore angiogenetico di infiltrarsi nel tessuto circostante. Appena le cellule rilasciate sono penetrate nel tessuto, altre cellule di ritorno si moltiplicano occupando lo spazio lasciato libero dalle cellule migranti. Ciò determina la formazione di nuovi capillari

si dal vaso di origine e di penetrare e migrare nei tessuti adiacenti, dove esse proliferano e formano nuovi capillari (Ausprunk e Folkman, 1977; Kalebic et al., 1983).

Durante la neovascolarizzazione corneale, si ha un aumento dell'espressione di MMP-2 e di VEGF nella regione limbare e nello stroma corneale (Kvanta et al., 2000).

La presenza di MMP-2, derivata dai neutrofili, può esacerbare l'angiogenesi corneale insieme con la risposta infiammatoria associata nella camera anteriore.

### Endotelio

Le cellule endoteliali umane possiedono una limitata capacità di rigenerazione.

Quale risposta ad un insulto, le cellule dell'endotelio corneale scivolano oltre la membrana di Descemet o lo stroma.

Dal momento che le MMP-2 e -9 sono state ritrovate nelle cellule endoteliali bovine (Menaschi et al., 1995) ed i TIMP-2 e -3 nelle cellule endoteliali umane (Kenney et al., 1998), è possibile che le MMP secrete dalle cellule endoteliali nell'umor acqueo, inducano dei cambiamenti nella sua composizione, determinando così una continua condizione di malattia. La persistenza dell'uveite postoperatoria successiva alla rimozione chirurgica della cataratta, può, in parte, condurre al danneggiamento della cellula endoteliale, dovuto al trauma recato dagli ultrasuoni e dalla turbolenza durante la facoemulsificazione e può, inoltre, portare ad un aumento dell'espressione di MMP da parte delle cellule endoteliali.

### CHERATOCONO e MMP

#### Patofisiologia

Nel cheratocono, la cornea assume una forma conica secondaria ad un assottigliamento non-infiammatorio dello stroma corneale.

Si ritiene che tale assottigliamento corneale sia il risultato della perdita delle componenti strutturali, dovuta alla degenerazione delle lamelle di collagene o del collagene in ogni lamella, oppure alla combinazione

di esse.

Ciò comporta una riduzione della sintesi di componenti della ECM oppure una eccessiva distruzione della ECM esistente, oppure un'associazione dei due meccanismi.

Gli studi hanno suggerito che il processo patofisiologico visibile nel cheratocono e, presumibilmente, di altre ectasie corneali, come il cheratoglobulo, è il risultato di uno sbilanciamento tra l'attività e la sintesi degli enzimi proteolitici (le MMP e le proteasi) ed i loro inibitori corrispondenti (Kenney et al., 1989; Brown et al., 1993; Fini et al., 1992; Zhou et al., 1998). Il livello di TIMP presenti influenzerebbero l'attività enzimatica e quindi la distruzione del tessuto (Brown et al., 1993). Ciò è supportato dalla constatazione che, in vitro, i livelli di MMP-2 nel cheratocono umano risultano innalzati (Smith et al., 1995).

### PTERIGIO e MMP

Sono state avanzate molte teorie circa la patogenesi dello pterigio (Saw e Tan, 1999): la radiazione UV è il fattore ambientale maggiormente predisponente (Wong, 1978; Karai e Horiguchi, 1984; Moran e Hollows, 1984; Coroneo, 1993).

Coroneo (1993) ha dimostrato che, focalizzando la luce UV dal lato temporale verso quello nasale, si ha, come risultato, la formazione di uno pterigio nasale.

Il meccanismo che sottintende tale teoria potrebbe essere simile a quello che si verifica nella pelle: è noto, infatti, che l'esposizione ripetuta alla radiazione UV porta a dei cambiamenti nella composizione della ECM del derma, come l'elastina (Berstein et al., 1994; 1995; Butler et al., 1997) ed una riduzione di collagene I (Berstein et al., 1996). L'UVB induce l'espressione di MMP-1, -3, -9 nell'epidermide umana normale (Fisher et al., 1996; Koivukangas et al., 1994), mentre la MMP-1, -2 e -3 vengono indotte da UVA in vitro ed in vivo (Scharffetter et al., 1991).

Alcuni Autori hanno suggerito che le MMP contribuiscono al foto-danneggiamento dovuto alla degradazione

del collagene I; le MMP-7 e -12 sono implicate nel processo di rimodellamento delle fibre di elastina (Sarialho-Kere et al., 1999).

L'irradiazione UV-A aumenta la collagenasi I ed il TIMP-1 nei cheratociti umani in coltura (Petersen et al., 1992; Scharffetter et al., 1991); i dati confermano che l'incremento delle collagenasi indotta da UV-A è mediato dalle interleuchine (Wlaschek et al., 1994).

La formazione dello pterigio potrebbe essere mediata da fibroblasti danneggiati a causa di un insulto fisico oppure chimico.

Di recente, nelle cellule epiteliali prelevate dallo pterigio e mantenute in coltura, è stata evidenziata l'attività combinata delle MMP e dei TIMP e delle loro molecole di regolazione (citochine infiammatorie). Una strategia avanzata per prevenire l'evoluzione dello pterigio si basa sulla soppressione di qualsiasi processo oculare infiammatorio associato (Solomon et al., 2000). La presenza delle citochine infiammatorie nel film lacrimale oppure nell'epitelio della superficie oculare, infatti, può attivare i fibroblasti dello pterigio e ciò determina una ulteriore espressione di MMP stimolando una risposta infiammatoria istamino-mediata dalle mastcellule. Per inciso, il numero delle mastcellule nel tessuto dello pterigio è più elevato che nella congiuntiva normale, e ciò accentuerebbe la risposta infiammatoria (Nakagami et al., 1999).

Di recente, sono stati analizzati i fibroblasti derivati da tessuto dello pterigio e si è scoperto che queste cellule possiedono recettori H1 funzionali così come recettori del fattore di accrescimento epidermico (EGF) legati alla mobilizzazione del Ca<sup>2+</sup> ed alla crescita cellulare (Maini et al., 2002).

L'intervento farmacologico su entrambi questi recettori rappresenta un'altra possibile strategia terapeutica per controllare l'anormale crescita dei fibroblasti presenti nello pterigio.

### CONGIUNTIVOCHALASIS e MMP

La congiuntivochalasis descrive il

prolasso della congiuntiva bulbare inferiore: tale evento può causare fenomeni irritativi ed è, generalmente, visibile nella popolazione più anziana (Pinkerton, 1972; Liu, 1986).

Il segno clinico, vale a dire il prolasso congiuntivale, suggerisce che l'attività collagenolitica contribuisce al processo patologico: nel tessuto prolassato si stabilisce una iperproduzione di MMP-1 e -3 (Li et al., 2000) che è parallela alla over-espressione dello pterigio (Li et al., 2001) e ciò induce a ritenere che le due condizioni patologiche hanno un profilo simile di sovraregolazione della produzione di MMP. Nel prolasso congiuntivale, la over-espressione di MMP-1 e -2 può essere indotta dalla radiazione UV.

## CONCLUSIONI

Oggi è impossibile ignorare l'importanza delle MMP sulle condizioni di tutte le strutture della cornea. C'è soltanto una sottile linea che separa lo stato fisiologico da quello patologico, che è governato e determinato da svariati meccanismi, direttamente e/o indirettamente collegati alla produzione ed alla attività delle MMP.

Di sicuro, l'impiego degli inibitori delle MMP rappresentano un futuro assolutamente promettente che fornirà agli specialisti metodi di cura alternativi, fisiologici, per molte malattie della cornea.

La ricerca farmacologica e le biotecnologie renderanno disponibili degli inibitori delle MMP più specifici, efficaci e sicuri e questo avverrà sicuramente in tempi brevi.

## BIBLIOGRAFIA

39: 1524-1529

Ausprunk D.H., Folkman J.: Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res.*, 1977; 14: 53-65

Azar D.T., Hahn T.W., Jain S., et al.: Matrix metalloproteinases are expressed during wound healing after excimer laser keratectomy. *Cornea*, 1996;

15: 18-24

Barletta J.P., Angella G., Balch K.C., et al.: Inhibition of pseudomonal ulceration in rabbit corneas by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996; 37: 20-28

Bernstein E.F., Chen Y.Q., Kopp J.B., et al.: Long-term sun exposure alters the collagen of the photoaged skin by northern analysis, immunohistochemical staining, and confocal laser scanning microscopy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996; 34: 209-218

Bernstein E.F., Chen Y.Q., Tamai K., et al.: Enhanced elastin and fibrillin gene expression in chronically photo-damaged skin. *J. Invest. Dermatol.*, 1994; 103: 182-186

Bernstein E.F., Fisher L.W., Li K., et al.: Differential expression of the versican and decorin genes in photoaged and sunprotected skin. Comparison by immunohistochemical and northern analyses. *Lab. Invest.*, 1995; 72: 662-669

Brown D., Chwa M.M., Opbroek A., Kenney M.C.: Keratoconus corneas: increased gelatinolytic activity appears after modification of inhibitors. *Curr. Eye Res.*, 1993; 12: 571-581

Butler G.S., Will H., Atkinson S.J., Murphy G.: Membrane-type 2 matrix metalloproteinase can initiate the processing of progelatinase A and is regulated by the tissue inhibitors of metalloproteinases. *Eur. J. Biochem.*, 1997; 244: 653-657

Cha S.H., Hahn T.W., Semine T., Lee K.H., Endou H.: Purinoceptor-mediated calcium mobilisation and cellular proliferation in cultured bovine corneal endothelial cells. *Jpn. J. Pharmacol.*, 2000; 82: 181-187

Chang J.H., KooK M.C., Lee J.H., et al.: Effects of synthetic inhibitor of metalloproteinase and cyclosporin A on corneal haze after excimer laser photorefractive keratectomy in rabbits. *Exo. Eye Res.*, 1998; 66: 389-396

Coroneo M.T.: Pterygium as an early indicator of ultraviolet isolation: a hypothesis. *Br. J. Ophthalmol.*, 1993; 77: 1368-1379

Darby I., Skalli O., Gabbiani G.: Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab. Invest.*, 1990; 63: 21-29

Das A., McLamore S., Song W., McGuire P.G.: Retinal neovascularization is suppressed with an inhibitor of metalloproteinase inhibitor. *Arch. Ophthalmol.*, 1999; 117: 498-503

Ehrlich H.P., Keefer K.A., Myers R.L., Passaniti A.: Vanadate and the absence of myofibroblasts in wound contraction. *Arch. Surg.*, 1999; 134: 494-501

Fini M.E., Girard M.T.: Expression of collagenolytic/gelatinolytic metalloproteinases by normal cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1990; 31: 1779-1788

Fini M.E., Yue B.Y., Sugar J.: Collagenolytic/gelatinolytic metalloproteinases in normal and keratoconus corneas. *Curr. Eye Res.*, 1992; 11: 849-862

Fisher G.J., Datta S.C., Talwar H.S., et al.: Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature*, 1996; 379: 335-339

Gabbiani G., Ryan G.B., Majone G.: Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Exp.*, 1971; 27: 549-550

Garrana R.M.N., Zieske J.D., Assouline M.: Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1990; 40: 1266-1270

Girard M.T., Matsubara M., Fini M.E.: Transforming growth factor-beta and interleukin-1 modulate metalloproteinases in immunity. *J. Immunol.*, 1996; 156: 1-4

- Gross J., Nagai Y.: Specific degradation of the collagen molecule by tadpole collagenolytic enzyme. *Biochemistry*, 1965; 54: 1197-1204
- Hassell J.R., Cintron C., Kublin C., Newsome D.A.: Proteoglycan changes during restoration of transparency in corneal scars. *Arch. Biochem. Biophys*, 1983; 222: 362-369
- Hernandez Barrantes S., Toth M., Bernardo M.M.: Binding of active (57 kDa) membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) to tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-2) regulates MT1-MMP processing and pro-MMP-2 activation. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 12080-12089
- Hiraoka N., Allen E., Apel I.J., et al.: Matrix metalloproteinases regulate neovascularization by acting as pericellular fibrinolysins. *Cell.*, 1998; 95: 365-377
- Jester J.V., Petroll W.M., Barry P.A., Cavanagh H.D.: Expression of alpha-smooth muscle (alpha-SM) actin during corneal stromal wound healing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1995; 36: 809-819
- Kalebic T., Garbisa S., Glaser B., Liotta L.A.: Basement membrane collagen: degradation by migrating endothelial cells. *Science*, 1983; 221: 281-283
- Karai I., Horiguchi S.: Pterygium in welders. *Br. J. Ophthalmol.*, 1984; 68: 347-349
- Kenney M.C., Chwa M., Alba A., et al.: Localization of TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, gelatinase A and gelatinase B in pathological human corneas. *Curr. Eye Res.*, 1998; 17: 238-246
- Kenney M.C., Chwa M., Escobar M., Brown D.: Altered gelatinolytic activity by keratoconus corneal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989; 161: 353-357
- Kernacki K.A., Fridman R., Hazlett L.D., et al.: In vivo characterization of host and bacterial protease expression during *Pseudomonas aeruginosa* corneal infection in naive and immunized mice. *Curr. Eye Res.*, 1997; 16: 289-297
- Kernacki K.A., Hobden J.A., Harzlett L.D., et al.: In vivo bacterial protease production during *Pseudomonas aeruginosa* corneal infection. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1995; 36: 1371-1378
- Kimura K., Yamashita H., Nishimura T., Mori S., Satoh Y.: Application of real-time confocal microscopy to observation of ATP-induced Ca<sup>2+</sup> oscillatory fluctuations in intact corneal epithelial cell line. *Acta Histochem. Cytochem.*, 1999; 32: 59-63
- Knorr M., Hoppe J., Steuhl K.P., Dartsch P.C.: Effect of PDGF-AB heterodimer on a corneal epithelial cell line. *Eur. J. Cell Biol.*, 1992; 57: 2001-209
- Koivukangas V., Kallioinen M., Autio-Harminen H., Oikarinen A.: UV irradiation induces the expression of gelatinases in human skin in vivo. *Acta Derm. Venereol.*, 1994; 74: 279-282
- Kon C.H., Occeleston N.L., Charteris D., et al.: A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998; 39: 1524-1529
- Kratz Owens K.L., Hageman G.S., Schanzlin D.J.: An in vivo technique for monitoring keratocyte migration following lamellar keratoplasty. *Corneal Surg.*, 1992; 8: 230-234
- Kvanta A., Sarman S., Fagerholm P.: Expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammation-associated corneal neovascularization. *Exp. Eye Res.*, 2000; 70: 419-428
- Langer R., Cohn H., Vacanti J., et al.: Control of tumor growth in animals by infusion of an angiogenesis inhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980; 77: 4331-4335
- Laurice G.W., Leblond C.P., Martin G.R.: Localization of type IV collagen, laminin, heparan sulfate proteoglycan, and fibronectin to the basal lamina of basement membranes. *J. Cell Biol.*, 1982; 95: 340-344
- Li D.Q., Lee S.B., Gunja-Smith Z., et al.: Overexpression of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) by pterygium head fibroblasts. *Arch. Ophthalmol.*, 2001; 119: 71-80
- Li D.Q., Meller D., Liu Y., Tseng S.C.: Overexpression of MMP-1 and MMP-3 by cultured conjunctivochalasis fibroblasts. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41: 404-410
- Liu D.: Conjunctivochalasis: a cause of tearing and its management. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.*, 1986; 2: 25-28
- Madlener M., Park W.C., Werner S.: Matrix metalloproteinases (MMPs) and their physiological inhibitors (TIMs) are differentially expressed during excisional skin wound repair. *Exp. Cell Res.*, 1998; 242: 201-210
- Maeda M., Vanlandingham B.D., Ye H., et al.: Immunofocal localization of gelatinase B expressed by migrating intrastromal epithelial cells after deep annular excimer keratectomy. *Curr. Eye Res.*, 1998; 17: 836-843
- Maini R., Collison D.J., Maidment J.M., Davies P.D., Wornstone I.M.: Pterygial derived fibroblasts express functionally active histamine and epidermal growth factor receptors. *Exp. Eye Res.*, 2002; 74: 237-244
- Matsubara M., Girard M.T., Kublin C.L., et al.: Differential roles for two gelatinolytic enzymes of the matrix metalloproteinase family in the remodeling of cornea. *Dev. Biol.*, 1991; 147: 425-539
- Menashi S., Vlodaysky I., Ishai-Michaeli R., et al.: The extracellular matrix produced by bovine corneal endothelial cells contains progelatinase A. *FEBS Lett.*, 1995; 361: 61-64

- Moran D.J., Hollows F.C.: Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. *Br. J. Ophthalmol.*, 1984; 68: 343-346
- Nakagami T., Muratami A., Okisaka S., Ebihara N.: Mast cells in pterygium: number and phenotype. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 1999; 43: 75-79
- Nishida T., Tanaka: Extracellular matrix and growth factors in corneal wound healing. *Curr. Opin. in Ophthalmol.*, 1996; 7: 2-11
- Panchioli S., Tullo A., Khaliq A., Foreman D., Boulton M.: The effects of growth factors and conditioned media on the proliferation of human corneal epithelial cells and keratocytes. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1998; 236: 1-8
- Paterson C.A., Wells J.G., Koklitis P.A., et al.: recombinant tissue inhibitor of metalloproteinases type 1 suppresses alkaliburn-induced corneal ulceration in rabbits. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1994; 35: 677-684
- Petersen M.J., Hansen C., Craig S.: Ultraviolet A irradiation stimulates collagenase production in cultured human fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.*, 1992; 99: 440-444
- Pinkerton O.D.: Bilbar conjunctivochalasis. *Arch. Ophthalmol.*, 1972; 88: 532
- Saarialho-Kere U.K., Pentland A.P., Birkedal-Hansen H., et al.: Distinct populations of basal keratinocytes express stromelysin-1 and stromelysin-2 in chronic wounds. *J. Clin. Invest.*, 1994; 94: 79-88
- Saw S.M., Tan D.: Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *J. Bone Miner. Res.*, 1999; 13: 59-66
- Scharffetter K., Wlaschek M., Hogg A., et al.: UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. *Arch. Dermatol. Res.*, 1991; 283: 506-511
- Schultz G.S., Strelow S., Stern G.A., et al.: Treatment of alkali-injured rabbit corneas with a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1992; 33: 3325-3331
- Seiler T., Holschbach A., Derse M., et al.: Complications of myopic photorefractive keratectomy with the excimer laser. *Ophthalmology*, 1994; 101: 153-160
- Seiler T., Wollensak J.: Myopic photorefractive keratectomy with the excimer laser. One-year follow-up. *Ophthalmology*, 1991; 98: 1156-1163
- Sethi C.S., Bailey T.A., Luthert P.J., Chong N.H.: Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br. J. Ophthalmol.*, 2000; 84: 654-666
- Smine A., Plantner J.J.: Membrane type-1 matrix metalloproteinases in human ocular tissues. *Curr. Eye Res.*, 1997; 16: 925-929
- Smith V.A., Hoh H.B., Littleton M., Easty D.L.: Over-expression of a gelatinase A activity in keratoconus. *Eye*, 1995; 9: 429-433
- Solomon A., Li D.Q., Lee S.B., Tseng S.C.: Regulation of collagenase, stromelysin, and urokinase-type plasminogen activator in primary pterygium body fibroblasts by inflammatory cytokines. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41: 2154-2163
- Tryggvason K., Hoyhtya M., Salo T.: Proteolytic degradation of extracellular matrix in tumor invasion. *Biochim. Biophys. Acta*, 1987; 907: 191-217
- Vaalamo M., Ieivo T., Saarialho-Kere U.: Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, -2, -3, AND 4) in normal and aberrant wound healing. *Hum. Pathol.*, 1999; 30: 795-802
- Vaalamo M., Welckroth M., Puolakkainen P., et al.: Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP-1 expression in chronic and normally healing human cutaneous wounds. *Br. J. Dermatol.*, 1996; 135: 52-59
- Wagoner M.D.: Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv. Ophthalmol.*, 1997; 41: 275-313
- Westermarck J., Kahari V.M.: Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *FASEB J.*, 1999; 13: 781-792
- Wiernas T.K., Davies T.L., Griffin B.W., Sharif N.A.: Effects of bradykinin on signal transduction, cell proliferation, and cytochrome, prostaglandin E-2 and collagenase-1 release from human corneal epithelial cells. *Br. J. Pharmacol.*, 1998; 123: 1127-1137
- Wlaschek M., Heinen G., Poswig A., et al.: UVA-induced autocrine stimulation of fibroblast-derived collagenase/MMP-1 by interrelated loops of interleukin-1 and interleukin-6. *Photochem. Photobiol.*, 1994; 59: 550-556
- Wong W.W.: A hypothesis on the pathogenesis of pterygia. *Ann. Ophthalmol.*, 1978; 10: 303-308
- Yang H., Wang Z., Reinach P.S.: EGF-induced increases in intracellular calcium and pH in rabbit corneal epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2001b; 42: Abstract p. 2694
- Yang S.W., Lee W.K., Lee E.J., Kim K.A., Lim Y., Lee K.H., Rha H.K., Hahn T.W.: Effect of bradykinin on cultured bovine corneal endothelial cells. *Ophthalmology*, 2001a; 215: 303-308
- Ye H.Q., Maeda M., Yu F.S., Azar D.T.: Differential expression of MT1-MMP (MMP-14) and collagenase III (MMP-13) genes in normal and wounded rat corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41: 2894-2899
- Zhou L., Sawaguchi S., Twining S.S., et al.: Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998; 39: 1117-1124

# Il ruolo delle metalloproteasi di matrice nella patologia del deflusso dell'umor acqueo e nel processo cicatriziale postoperatorio dopo la chirurgia filtrante del glaucoma

N. Pescosolido, R. Rosa\*, M. L. Spezia\*\*, L. Paffetti\*, D. Martini\*

Dipartimento di Scienze dell'Invecchiamento, \*Dipartimento di Scienze Oftalmologiche, \*\*Farmacista  
Università degli Studi "La Sapienza" - Roma

Il livello della pressione oculare (IOP) è il maggior fattore di rischio associato al danno del nervo ottico ed alla perdita della vista (Sommer, 1996). Per comprendere il suo ruolo nella patogenesi del glaucoma primario, si deve prendere in considerazione il trabecolato e come il deflusso viene mantenuto (Fig. 1).

## 1) Matrice extracellulare (ECM) e trabecolato

### Fisiologia

La maggior parte dell'umor acqueo lascia la camera anteriore attraverso un processo di deflusso attraverso il trabecolato nel canale di Schlemm (Bill, 1975).

Il trabecolato è costituito da componenti della matrice extracellulare e da lamelle.

Le lamelle sono circondate dalla lamina basale e delimitate dalle cellule del tessuto trabecolare. Queste cellule sono uniche in quanto possiedono una morfologia endoteliale ed hanno la capacità di assolvere a varie funzioni, inclusa la fagocitosi (Rohen et al., 1968; Grierson et al., 1986; Shirato et al., 1989; Buller et al., 1990). Esse, inoltre, producono enzimi lisosomiali (Yue et al., 1987), metabolici (Ando et al., 1993) ed enzimi che degradano la matrice (Pinkerton, 1972; Shuman et al., 1988) e rilasciano elementi della ECM (Schachtschabel et al., 1982; Acott et al., 1988).

### Rimodellamento del trabecolato

Studi biochimici hanno evidenziato nel trabecolato la presenza di acido ialuronico, condroitin solfato, cheratan solfato ed eparan solfato: il loro accumu-

lo può portare ad un aumento della resistenza al processo di deflusso dell'umor acqueo.

Le cellule del trabecolato sono in grado di rimodellare i glicosaminoglicani.

Nelle cellule umane del tessuto trabecolare sono state ritrovate le MMP (metalloproteasi) ed i TIMP (inibitori delle MMP) (Alexander et al., 1991): ciò suggerisce che lo squilibrio dell'attività MMP/TIMP può rivestire un ruolo di primo piano nel mantenimento e nella regolazione della ECM trabecolare e, conseguentemente, del meccanismo di deflusso dell'umor acqueo nell'occhio normale e glaucomatoso (Bradley et al., 1998). In seguito a laser trabeculoplastica in vitro, sono stati messi in evidenza dei cambiamenti nella espressione delle MMP e dei TIMP: ciò può aiutare nella delucidazione del meccanismo che sottointende a questa forma di trattamento del glaucoma ad angolo aperto (Parsley et al., 1995; 1996).

La trabeculoplastica mediante argon laser può sovraregolare la degradazione della ECM, a causa di un aumento dell'espressione di MMP e di conseguenza aumentare il deflusso di umor acqueo.

## 2) Il deflusso uveosclerale

### Anatomia

Il deflusso uveosclerale dell'umor acqueo rappresenta una sostanziale componente del deflusso totale.

Questo profilo può variare con l'età, poiché il deflusso uveosclerale diminuisce con l'avanzare dell'età. In uno studio recente, Toris et al. (1999), hanno indicato che il deflusso uveo-

sclerale ammonta al 54% del deflusso totale nei volontari sani di età compresa tra i 20 ed i 30 anni, mentre scende al 46% negli individui sani di 69 anni ed oltre (Toris et al., 1999).

L'umor acqueo passa attraverso gli spazi extracellulari tra le fibre del muscolo ciliare, che, di norma, contiene collagene I e III e MMP-1 (Bill, 1989; Gaton et al., 1999); entra, poi, negli spazi sopraciliari e sopracoroideali, dai quali è drenato verso la sclera (Fig. 1) (Bill, 1975).

### Rimodellamento della struttura deputata al deflusso uveosclerale

Nel trabecolato e nelle cellule del muscolo ciliare umani sono stati messi in evidenza i recettori specifici delle prostaglandine (Matsuo e Cynader, 1992; Ocklind et al., 1996): l'impiego per via topica delle prostaglandine è stato in grado di ridurre la IOP, attraverso un aumento del deflusso uveosclerale, mentre nessun cambiamento è stato osservato nel deflusso convenzionale (Gabelt e Kaufman, 1989).

L'aumento dei processi degradativi a carico della ECM del muscolo ciliare diminuirebbe la resistenza idraulica del deflusso uveosclerale (Lindsey et al., 1997).

L'effetto della PGF<sub>2a</sub>, che determina un abbassamento della IOP, è associato all'aumento del rilascio di MMP da parte delle cellule del muscolo ciliare (Lindsey et al., 1996; Weinreb et al., 1997). Attualmente, allo scopo di normalizzare la IOP, si impiega un agente agonista della PGF<sub>2a</sub>, per via topica (Nagasubramanian et al., 1993; Stjenschantz, 1995).



### 3) Umor acqueo

Gli studi hanno dimostrato la presenza nell'umor acqueo umano normale di fattori di crescita, come il Fattore Trasformante b (transforming growth factor b), di serina proteasi (attivatori del plasminogeno tissutale tipo e urochinasi tipo (Tripathi et al., 1988; Bernatchez et al., 1992), di MMP e dei loro inibitori (Vadillo-Ortega et al., 1989; Huang et al., 1996).

Nell'umor acqueo la MMP-2 è presente in forma latente; verrebbe attivata in determinate condizioni infiammatorie, come, per esempio, nell'uveite (Di Girolamo et al., 1996).

Il profilo delle MMP durante l'uveite mostra elevati livelli di MMP-2, -3 e -9 (Di Girolamo et al., 1996).

L'origine cellulare delle MMP nell'umor acqueo è incerta: probabilmente essa deriva dalla stimolazione delle cellule infiammatorie e dai fibroblasti dei tessuti del segmento anteriore.

In seguito alla trabeculectomia (chirurgia filtrante del glaucoma), il sito lesa è continuamente imbibito dall'umor acqueo circolante e dai suoi componenti: ciò determina in larga misura il successo o il fallimento dell'intervento. La composizione dell'umor acqueo ha un effetto significativo sull'intensità e natura di ogni fase della risposta alla riparazione nella zona circostante la bozza filtrante. Così, ad esempio, una grande quantità di MMP circolanti nell'umor acqueo, può portare alla eccessiva degradazione della matrice e contribuisce allo sviluppo di bozze sottili e cistiche.

### 4) Chirurgia filtrante del glaucoma

Questa tecnica si basa sulla creazione di un nuovo canale di drenaggio che consente all'umor acqueo di fuoriuscire dall'occhio, abbassando così la IOP. Il successo di tale intervento chirurgico dipende strettamente dalla natura del processo di riparazione in risposta all'operazione chirurgica.

La contrazione e la cicatrice del sito di drenaggio, questa ultima associata ad un denso ispessimento dello spazio congiuntivale, sono le prime cause di blocco del deflusso e del fallimento della trabeculectomia (Addicks et al., 1983; Hitchings e Grierson, 1983; Skuta e Parrish, 1987).

Eventi cellulari che seguono la chirurgia filtrante del glaucoma

#### *Fibroblasti e riparazione tissutale*

Il movimento delle cellule attraverso la matrice extracellulare (ECM) e la contrazione del collagene contenuto nei tessuti sono fondamentali per la biologia della morfogenesi (Werb et al., 1998), dello sviluppo (Sternlicht e Werb, 2001), della riparazione e del processo di cicatrizzazione di tutto l'organismo. (Grinnell, 1994; Pilcher et al., 1999; Ravanti e Kahari, 2000).

I fibroblasti agiscono nella riparazione dei tessuti.

Dopo l'insulto, i fibroblasti, quiescenti nella matrice circostante, vengono attivati: proliferano e migrano verso il sito lesa per depositare e rimodellare una nuova matrice (Clark e Henson, 1988).

In alcuni soggetti questo processo porta ad una cicatrizzazione contrattile.

La cicatrizzazione è coinvolta sia nella patogenesi che nel fallimento della terapia in molte condizioni di diminuzione del visus e di cecità.

Il successo della chirurgia filtrante nel trattamento del glaucoma dipende direttamente dalla risposta individuale al rimaneggiamento (Desjardins et al., 1986; Jampel et al., 1988).

Il mantenimento della IOP intorno a valori bassi può prevenire la progressione a lungo termine del glaucoma (AGIS, 2000).

Tuttavia, lo sviluppo di tessuto cicatriziale sul sito drenante (bozza) può

condurre ad un aumento della IOP e al fallimento dell'intervento chirurgico. La ratio iniziale di trattamenti limitanti la cicatrizzazione è quella di limitare la risposta riparativa, principalmente sopprimendo la proliferazione dei fibroblasti (Khaw et al., 1992; 1992; 1993).

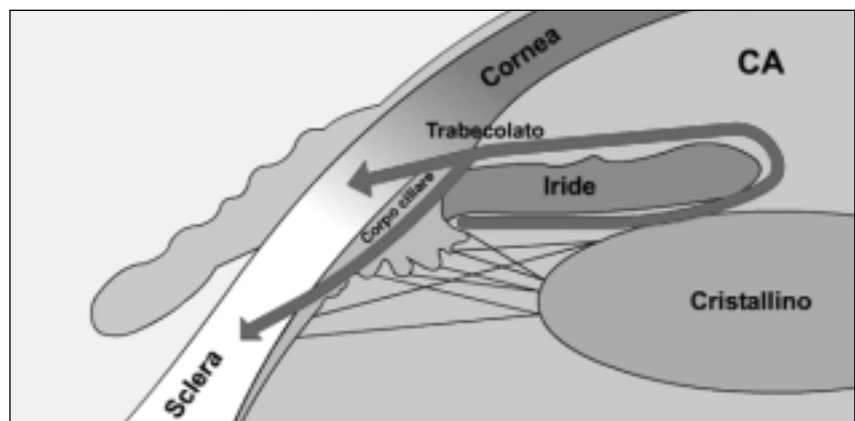
Tuttavia, clinicamente, la chirurgia fallisce ancora in alcuni pazienti ad alto rischio, anche dopo trattamento anti-proliferativo (Skuta et al., 1992), in parte a causa dell'attività residua delle cellule che non arrestano la crescita (Ocleston et al., 1997) e della loro potenziale interazione con i fibroblasti non trattati circolanti (Daniels et al., 1999).

Nel tessuto sottocongiuntivale si trovano le MMP (Kawashima et al., 1998) e la loro importanza nella contrazione è stata dimostrata dall'osservazione che la contrazione del collagene può essere prevenuta dagli inibitori delle MMP (Ocleston et al., 1996; Scott et al., 1998), (Fig. 2).

Per individuare target alternativi per una terapia anticicatriziale è necessaria l'identificazione dei fattori che facilitano l'attività dei fibroblasti durante la riparazione.

Le MMP sono una famiglia di enzimi in grado di determinare la proteolisi dei componenti della ECM. Sono regolate ai livelli di trascrizione, attivazione e inibizione dell'attività proteolitica (Nagase e Woessner, 1999; Sternlicht e Werb, 2001).

Le collagenasi, gelatinasi, stromalisine e le MMP di membrana (MT-MMP)



**Fig. 1:** L'umor acqueo defluisce attraverso il trabecolato (TR) e gli spazi extracellulari tra le fibre del muscolo ciliare; attraversa gli spazi sopraciliare e sopracoroideale, dai quali viene drenato verso la sclera.

vengono prodotte da una varietà di tipi cellulari nella condizione di malattia e dopo lesioni, inclusi, i neutrofili, macrofagi, cellule endoteliali, cheratociti e fibroblasti (Kahari e Saarialho-Kere, 1997; Rudolph-Owen e Matri-sia, 1998; Fini et al., 1998; Vaalamo et al., 1998; Luttan et al., 2000; Suomela et al., 2001).

È stata identificata la presenza dell'attività delle MMP affinché i vari tipi cellulari possano penetrare e muoversi attraverso la ECM (Bendeck et al., 1994; Pauly et al., 1994; Romanic e Madri, 1994; Leppert et al., 1995; 1995; Nakagawa et al., 1995; Nordstrom et al., 1995; Terada et al., 1995; Scott et al., 1998; Sheridan et al., 2001).

#### *Agenti modulanti del processo di riparazione tissutale*

Il fattore determinante primario del successo a lungo termine dopo l'intervento di chirurgia filtrante del glaucoma è la risposta riparativa.

Gli eventi cellulari durante la riparazione giocano, come detto, un ruolo predominante per il decorso della chirurgia filtrante (Addicks et al., 1983; Hitchings e Grierson, 1983).

Sin dall'impiego degli agenti cicatriziali 5-fluorouracile e mitomicina-C (MMC), il decorso postoperatorio, dopo chirurgia filtrante, è considerevolmente migliorato nella chirurgia dei pazienti ad alto rischio (Langer et al., 1980; Skuta et al., 1992; Katz et al., 1995; Lamping e Belkin, 1995; FFSG, 1996; Reynolds et al., 2001). Purtroppo, l'uso di tali sostanze è stato associato con complicazioni che potenzialmente condurrebbero alla cecità, come l'ipotonìa e l'endofalmitide, attraverso lo sviluppo di bozze cistiche a pareti sottili (Bill, 1989; Jampel et al., 1992; Stamper et al., 1992; Bernstein et al., 1995; Parrish e Minckler, 1996).

Inoltre, studi recenti suggeriscono che l'impiego di mitomicina C può provocare un rimodellamento anormale della matrice extracellulare sclerale, che è mediato da una over-espressione di MMP nelle cellule della sclera (Hanyu et al., 1999).

Ciò suggerisce che l'inibizione della proliferazione cellulare è insufficiente, e non impedisce alle cellule di agire

su altre funzioni fisiologiche.

Pertanto è necessario trovare agenti con azioni fisiologiche più specifiche e non citotossici.

Le MMP sono un gruppo di enzimi proteolitici (endopeptidasi) essenziali in molti processi fisiologici, come l'embriogenesi, lo sviluppo e la riparazione (Bill, 1975; Wong et al., 2002) con uno spettro di inibitori diversi (Woessner, 1994; Nagase e Woessner, 1994).

L'attività sregolata delle MMP è stata a lungo implicata nelle malattie associate ad una incontrollata proteolisi della matrice del tessuto connettivo quali l'artrite reumatoide (Ishiguro et al., 1999), la genesi tumorale (Westermarck et al., 1999), l'ulcerazione del tessuto (Nwomeh e al., 1999) e l'arteriosclerosi (Prescott et al., 1999).

Inoltre, sono state ritrovate nei tessuti oculari normali (Ando et al., 1993; Huang et al., 1996; Kawashima et al., 1998) e la loro sovra espressione è associata con un eccessivo processo cicatriziale dell'occhio (Di Girolamo et al., 1997; Azar et al., 1998; Tamiya et al., 2000; Li et al., 2001).

E' stato dimostrato che i livelli aumentati di MMP sono associati con una cicatrizzazione più aggressiva, come accade nella vitreoretinopatia proliferativa (Kon et al., 1998; Boujrad et al.,

1995; Bode et al., 1999; Bond et al., 1999; Ozerdem et al., 2001).

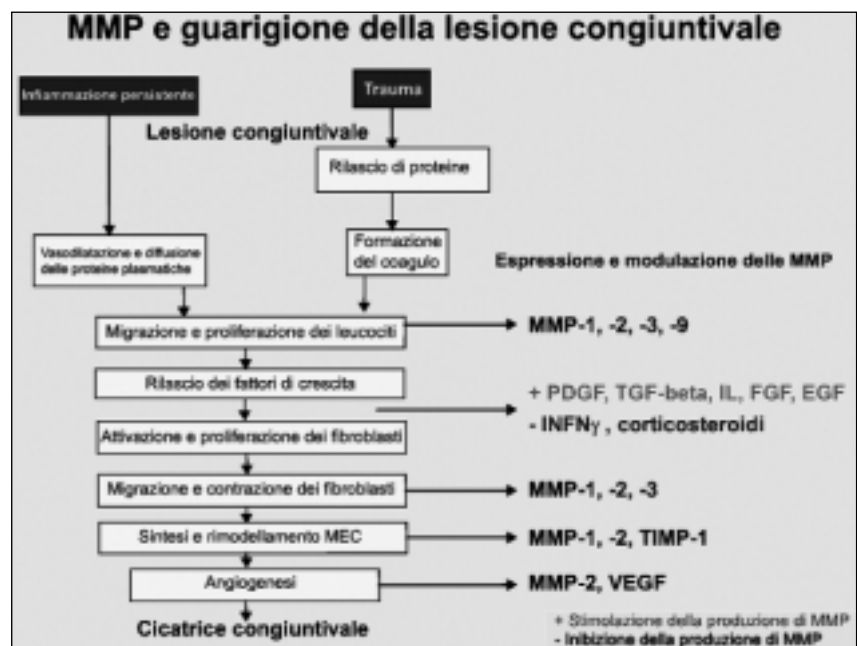
Nell'occhio, l'espressione squilibrata di MMP è legata, tra le varie altre patologie, alla formazione della cataratta secondaria (Bradley et al., 1998) ed alla patogenesi dello pterigio (Brenner et al., 1989; Brew et al., 2000).

Inoltre, le MMP ed i TIMP sono i candidati coinvolti nel metabolismo della anormale matrice extracellulare tipica della sindrome PEX/glaucoma (PEXG) e del POAG (Schlötzer-Schrehardt et al., 2003).

L'uso di inibitori sintetici delle MMP (MMPI), come l'ilomastat, nei disordini oculari, ha ridotto il danno tissutale (Fini et al., 1991; Barletta et al., 1996; Ozerdem et al., 2000).

L'ilomastat è un inibitore sintetico delle MMP (Grobelyny et al., 1992), in grado di ridurre la migrazione cellulare e la concentrazione della matrice (Fini et al., 1991; Occleston et al., 1996; Scott et al., 1998; Sheridan et al., 2001), senza tossicità cellulare (Chakrabarty et al., 2001).

L'impiego di un altro inibitore, il prinomastat (AG3340) ha mostrato una significativa riduzione della cicatrizzazione e della fibrosi in un modello sperimentale di vitreoretinopatia proliferativa (Ozerdem et al., 2000).



**Fig. 2: Metalloproteinasi (MMP) e guarigione della lesione congiuntivale dopo trabeculectomia.**

Un recente studio, in vitro, effettuato da Daniels et al. (2003), ha dimostrato che questi agenti hanno un effetto inibitorio significativo su di una varietà di funzioni mediate dai fibroblasti, come la migrazione cellulare, la produzione di collagene e la sua contrazione, a concentrazioni non associate alla tossicità cellulare.

Lattici di collagene con fibroblasti sono stati usati a lungo per studiare in vitro la fase di contrazione (mediata dai fibroblasti) della cicatrizzazione.

Lattici di collagene di tipo I popolati da fibroblasti liberi di muoversi, in origine descritti da Bell et al., (1979), sono ritenuti in grado di rappresentare la contrazione risultante dalla migrazione dei fibroblasti attraverso la matrice (Grinnell., 1994).

Studi precedenti a quelli di Daniels et al. (2003) avevano dimostrato che l'inibizione ad ampio spettro delle MMP può ridurre la contrazione della matrice mediata dai fibroblasti del derma (Scott et al., 1998) e dalle cellule dell'epitelio pigmentato retinico (Sheridan et al., 2001).

Questi studi non avevano incluso un assestamento della produzione della matrice di collagene, un elemento importante della risposta della cicatrizzazione.

Usando lattici di collagene con fibroblasti della capsula di Tenone, Daniels et al. (2003) hanno studiato l'effetto dell'inibizione delle MMP sulla contrazione della matrice mediata dai fibroblasti e sulla produzione di collagene per determinare come l'ilomastat possa agire in vivo quale agente anticicatriziale dopo la chirurgia filtrante del glaucoma.

Il modello in vitro di lattice di collagene con fibroblasti liberi di muoversi è ritenuto in grado di rappresentare la contrazione della matrice esercitata da forze di trazione generate dalle cellule quando migrano attraverso la matrice in vivo (Harris et al., 1981; Ehrlich e Rajaratnam, 1990; Eastwood et al., 1994). I dati ricavati da un modello in vitro di contrazione della matrice mediata da fibroblasti hanno dimostrato il coinvolgimento dei membri della famiglia delle MMP in questo processo. Sia l'm-RNA, che la sintesi proteica sono state marcata-

mente regolate durante la contrazione da lattice di collagene mediata dai fibroblasti.

Il substrato principale della MMP-1 è il collagene di tipo I; la presenza della MMP-1 nel mezzo suggerisce l'azione di questo enzima durante la contrazione della matrice.

Anche la MMP-2, nota come gelatinasi A, per la sua attività gelatinolitica, è stata ritrovata nel mezzo.

Quando la MMP-1 provoca un singolo taglio al sito specifico attraverso la tripla elica del collagene di tipo I, i frammenti risultanti diventano termicamente instabili alla temperatura corporea, e ciò li rende suscettibili alla ulteriore degradazione da parte delle gelatinasi, come la MMP-2 (Jeffrey, 1998).

La presenza della MMP-2 nel modello in vitro di contrazione potrebbe indicare un ruolo per questo enzima nei successivi processi e nel rimodellamento del lattice di collagene da parte dei fibroblasti durante la contrazione.

Infatti, è stata ritrovata molto meno MMP-1 di MMP-2, forse per proteggere tutto il collagene dal divenire suscettibile di ulteriori processi proteolitici e quindi dalla possibile dissoluzione, e ancora per permettere al rimodellamento di verificarsi.

La presenza di MMP-3, il cui principale substrato è rappresentato dai proteoglicani, può essere spiegato con la presenza di piccole quantità di materiale proteoglicanico nel collagene commerciale impiegato.

È stato notato che tra il primo giorno ed il settimo, la quota di MMP mRNA diminuiva ed anche la sintesi proteica. Le MMP sono regolate a svariati livelli, inclusa la trascrizione, l'attivazione e l'inibizione proteolitica (Sternlicht e Werb, 2001).

Al settimo giorno, la contrazione della matrice mediata dai fibroblasti era virtualmente cessata, ed una ulteriore trascrizione di MMP mRNA non appariva più necessaria.

Le MMP proteine ritrovate nel 7° giorno erano state probabilmente sintetizzate dai messengeri del mRNA previamente trascritti dalle cellule durante la contrazione attiva prima del 7° giorno.

Il kit ELISA, impiegato per misurare la produzione di MMP, ha rilevato sia le

forme pro che le forme attive della MMP-1, ma soltanto le proforme di MMP-2 e -3; la presenza di alti livelli di MMP-proteine in settima giornata non necessariamente rifletteva l'attivazione e l'utilizzo del quantitativo totale della proteina enzimatica prodotta.

In accordo con i precedenti dati e con quelli di altri studiosi (Scott et al., 1998; Stephens et al., 2001), Daniels et al. (2003) hanno concluso che gli inibitori delle MMP (ad ampio spettro) hanno ridotto significativamente la contrazione del lattice di collagene popolato da fibroblasti in modo dipendente dalla concentrazione.

L'ilomastat, che è meno dei più potenti inibitori della MMP-1 con un  $K_j$  di 0,4 nM (Grobelyny et al., 1992) ( $K_j$  = costante di inibizione espressa come concentrazione minima inibente a temperatura e pressione costanti), si è mostrato molto più efficace del BB-94 o del cell tech nel ridurre la concentrazione e per questo ha ricevuto una maggiore attenzione nel corso dello studio di Daniels et al. (2003).

Il suo effetto non è sembrato dipendente dalla citotossicità, poiché le cellule erano in grado di proliferare normalmente e sono rimaste vitali in presenza di tutte le concentrazioni di inibitori delle MMP impiegate.

Infatti, l'effetto sulla contrazione della matrice mediata dai fibroblasti è reversibile, e la rimozione dell'inibitore della MMP consente alla contrazione, previamente inibita, di procedere normalmente. L'aggiunta dell'inibitore della MMP ha ridotto la contrazione del lattice di collagene popolati da fibroblasti.

Altri studi hanno indicato la rilevanza e l'importanza clinica delle MMP nella contrazione della matrice mediata dai fibroblasti e dalle cellule endoteliali (Rittie et al., 1999; Davis et al., 2001). Poiché la contrazione della matrice gioca un ruolo importante nella cicatrizzazione contrattile (Daniels et al., 1998; Cordeiro et al., 2000), è possibile che l'inibizione delle MMP riduca la cicatrizzazione in vivo, come dimostrato in un altro studio, diminuendo la contrazione della matrice mediata dai fibroblasti.

Il modello di chirurgia filtrante in vivo

ha mostrato una diminuzione della cellularità nel sito di lesione nel gruppo trattato con l'inibitore della MMP paragonato con il controllo in 30a giornata, e ciò suggerisce che l'inibitore abbia forse disturbato l'abilità delle cellule di migrare verso il sito leso.

I dati ricavati in vivo confortano questa ipotesi in base alla quale la contrazione dei lattici liberi di muoversi è mediata da forze di trazione generate sulla matrice dai fibroblasti in fase di migrazione (Harris et al., 1981; Ehrlich e Rajaratnam, 1990; Eastwood et al., 1996).

Infatti, se l'inibizione della MMP riduce la migrazione dei fibroblasti, ciò potrebbe essere utile per diminuire la cicatrizzazione a vari livelli: riducendo la contrazione portata dal movimento cellulare, il numero dei fibroblasti che stanno raggiungendo il sito leso e ancora riducendo il numero dei fibroblasti in grado di differenziarsi in miofibroblasti che sono capaci di contrarre la matrice in situ senza muoversi (Jester et al., 1995).

Il modello di Daniels et al. (2003) di chirurgia filtrante ha mostrato una diminuzione della deposizione della matrice nei gruppi trattati con l'inibitore della MMP, paragonati al controllo (Wong et al., 2003). Ciò potrebbe essere dovuto in parte alla diminuzione della cellularità nel sito leso ed alla diminuzione della produzione della matrice.

Tuttavia, i dati ottenuti in vitro hanno mostrato che l'applicazione dell'inibitore della MMP, ilomastat, per contrarre i lattici di collagene popolati dai fibroblasti, ha ridotto anche la sintesi di nuovo collagene da parte dei fibroblasti.

In precedenza, si era pensato che gli inibitori sintetici della MMP esercitavano i loro effetti neutralizzando semplicemente l'attività delle MMP.

I dati di Daniels et al. (2003) mostrano in primis l'abilità dell'inibitore sintetico della MMP di alterare la produzione della matrice da parte dei fibroblasti.

Questa è una scoperta sorprendente e molto importante nel contesto della terapia anticicatriziale, poiché l'eccesso della deposizione della matrice e la contrazione contribuiscono in modo significativo alla formazione di tessuto

cicatriziale contrattile (Daniels et al., 1998; Cordeiro et al., 2000).

Il procollagene consiste di collagene maturo con estensioni di peptici, o propeptidi, che sono tagliati da specifiche proteasi della molecola di collagene prima della incorporazione nella fibrilla di collagene in crescita (Olsen, 1991).

Il rilascio di questi peptici nel mezzo del lattice di collagene fornisce una rappresentazione stechiometrica della produzione di collagene misurabile con il metodo ELISA.

È possibile che l'inibitore della MMP abbia prevenuto la lisi dei peptici del collagene; infatti nel mezzo ne è stata evidenziata una minore quantità.

Non di meno, l'inibitore sintetico di MMP è apparso in grado di ridurre la deposizione di collagene in vivo ed in vitro, peraltro attraverso un meccanismo, non ancora chiarito (Daniels, et al., 2003).

La cicatrizzazione contrattile riveste un ruolo importante nella patogenesi e nel fallimento delle cure di molte condizioni di visus ridotto o di cecità, incluso il glaucoma (cicatrizzazione congiuntivale postoperatoria), cataratte (contrazione capsulare), tracoma (entropion e cicatrizzazione corneale), infiammazioni, vitreoretinopatia proliferativa e anche la degenerazione maculare legata all'età.

Il movimento delle cellule attraverso la ECM e la successiva contrazione dei tessuti contenenti collagene sono componenti cruciali della risposta cicatriziale.

Le scoperte di Daniels et al. (2003) circa il fatto che l'inibizione della MMP è in grado di ridurre la deposizione e la contrazione nella ECM possono avere importanti implicazioni per lo sviluppo di nuove terapie anticicatrizzazione non solo nei riguardi delle patologie oculari, ma anche di quelle patologie che interessano tutto l'organismo, alla base delle quali esiste un fenomeno di ipercicatrizzazione e contrazione della ECM.

Ciò considerato, Wong et al. (2003) hanno studiato l'effetto dell'ilomastat sul processo cicatriziale dopo chirurgia filtrante sperimentale (in vivo). Lo scopo di tale studio è quello di evidenziare gli effetti dell'impiego sottocon-

giuntivale di questa sostanza in un modello animale di cicatrizzazione sottocongiuntivale aggressiva e di saggiare la sicurezza e la tolleranza dell'inibitore in vivo, dopo somministrazione sottocongiuntivale nel coniglio.

In questo studio, l'inibizione delle MMP è stata molto efficace nel ridurre la formazione complessiva di tessuto cicatriziale.

La presenza di una minore cicatrizzazione sottocongiuntivale ha consentito la prolungata sopravvivenza della bozza filtrante attiva.

Inoltre, il MMPI (inibitore sintetico) si è mostrato sicuro e ben tollerato. È importante sottolineare che il mantenimento della bozza attiva, usando questo modello, è raggiungibile soltanto con alte dosi di MMC (Cordeiro et al., 1999). È stato notato che l'ilomastat non ha provocato una morte cellulare estesa, ciò che si verifica con la MMC. Pertanto, il meccanismo attraverso il quale l'ilomastat riduce la cicatrizzazione postoperatoria sembra essere associato con una minore morte cellulare.

Wong et al. (2003), inoltre hanno verificato che l'area della bozza è rimasta più grande nel gruppo trattato con ilomastat rispetto al gruppo di controllo. Sembra che le iniezioni sottocongiuntivali di ilomastat nel periodo immediatamente dopo l'intervento abbiano diminuito la riparazione postoperatoria, che è particolarmente aggressiva nel coniglio. Dati istologici suggeriscono questa ipotesi. Il trattamento con ilomastat ha comportato la deposizione di minor tessuto cicatriziale e la cellularità si è ridotta, se paragonata con occhi trattati con il veicolo.

Le MMP facilitano la migrazione cellulare. Le cellule liberano le MMP per degradare i componenti della matrice circostante, e ciò consente alle cellule di migrare attraverso la matrice extracellulare dopo l'insulto.

Se la proteolisi si è inibita, la migrazione cellulare può essere ridotta e portare ad un poco pronunciato incremento nella cellularità normalmente vista nel periodo postoperatorio (Sato et al., 1998).

Nel tessuto sottocongiuntivale trattato con ilomastat c'erano meno fibrobla-

sti. Il fenotipo del miofibroblasto, che è caratterizzato dall'espressione della cicatrice, è presente in alcuni tessuti normali e più comunemente nel tessuto cicatriziale (Eddy et al., 1988; Grinnell et al., 1994). I miofibroblasti sono implicati nello sviluppo di disordini fibrocontrattili e nella contrazione cicatriziale dopo chirurgia (Desmouliere, 1995; Badid et al., 2000).

In un modello animale di chirurgia filtrante è stato dimostrato che l'ostruzione del sito sclerotomico da eccessiva deposizione di matrice e contrazione era inizialmente dovuto alla migrazione dei fibroblasti dal tessuto connettivo sottocongiuntivale. Tuttavia, nella fase più tardiva della riparazione i fibroblasti, istologicamente osservati, venivano sostituiti dai miofibroblasti (Miller et al., 1989).

I risultati di Wong et al. (2003) suggeriscono che l'inibizione della MMP può ridurre la popolazione dei miofibroblasti nel sito sclerotomico essenzialmente riducendo il numero di fibroblasti in migrazione.

La composizione dell'umore acqueo può avere un'influenza sul grado e sulla natura di tutti gli stadi della riparazione sottocongiuntivale.

Dopo la chirurgia, il sito lesa è bagnato dall'umor acqueo circolante, che contiene elevate quantità di citochine e di fattori di crescita, come già detto.

Le MMP sono presenti nel normale umore acqueo, ed elevati livelli di MMP-2, -3, -9 attive sono stati ritrovati durante gli stati infiammatori nella camera anteriore (Vadillo-Ortega, et al., 1989; Ando et al., 1993; Di Girolamo et al., 1996; Kee et al., 1999; El-Shabrawi et al., 2000).

L'origine cellulare delle MMP nell'umore acqueo è incerta; tuttavia è probabile che siano derivate dalle cellule infiammatorie e dai fibroblasti circostanti dei tessuti del segmento anteriore.

Le MMP sono in grado di attivare il Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Yu e Stamenkovic, 2000; Maeda et al., 2001), che potrebbe a sua volta potenziare la risposta riparativa per cui sono allo studio nuovi obiettivi per una terapia come la neutralizzazione del TGF- $\beta$  (Cordeiro et al., 1999).

In definitiva, lo studio di Wong et al.

(2003) porta alle seguenti considerazioni.

In primo luogo, l'alta frequenza delle iniezioni sottocongiuntivali per gli animali è poco gestibile: ciò sarebbe impraticabile in terapia ed è necessario un sistema migliore di somministrazione.

In secondo luogo il dosaggio e la concentrazione ottimale di llostat nel modello proposto devono ancora essere stabiliti.

In terzo luogo, nessun paragone diretto è stato fatto con gli effetti della MMC.

In quarto luogo, l'inserimento di una cannula nella camera anteriore, poiché questo metodo è meno operatorio-dipendente e consente un migliore assestamento postoperatorio, non può considerarsi ottimale.

Da ultimo i risultati indicano che l'inibizione della MMP può effettivamente ridurre la cicatrizzazione sottocongiuntivale dopo chirurgia filtrante sperimentale del glaucoma. L'ilomastat si è mostrato sicuro e ben tollerato anche se saranno necessari altri lavori per confermare se l'inibizione dell'attività MMP può condurre allo sviluppo di una alternativa, più fisiologica, per ridurre il processo cicatriziale postoperatorio.

## BIBLIOGRAFIA

Addicks E.M., Quigley H.A., Green W.R., Robin A.L.: Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch. Ophthalmol.*, 1983; 101: 795-798

AGIS Investigators: The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am. J. Ophthalmol.*, 2000; 130: 429-440

Alexander J.P., Samples J.R., Van Buskirk E.M., Acott T.S.: Expression of matrix metalloproteinases and inhibitor by human trabecular meshwork. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1991; 32: 172-180

Ando H., Twining S.S., Yue B.Y., et al.: MMPs and proteinase inhibitors in the human aqueous humor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1993; 34: 3541-3548

Azar D. T., Pluznik D., Jain S., Khoury J.M.: Gelatinase B and A expression after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. *Arch. Ophthalmol.*, 1998; 116: 1206-1208

Badid C., Monier N., Costa A.M.A., Desmouliere a.: Role of myofibroblasts during normal tissue repair and excessive scarring: interest of their assessment in nephropathies. *Histol. Histopathol.*, 2000; 15: 269-280

Barletta J.P., Angella G., Balch K.C., et al.: Inhibition of pseudomonal ulceration in rabbit corneas by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996; 37: 20-28

Bell E., Ivarsson B., Merrill C.: Production of a tissue-like structure by contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979; 76: 1274-1278

Bendeck M.P., Zempo N., Clowes A.W., et al.: Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat. *Circ. Res.*, 1994; 75: 539-545

Bernatchez S.F., Tabatabay C., Belin D.: Urokinase-type plasminogen activator in human aqueous humor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1992; 33: 2687-2692

Bernstein E.F., Fisher L.W., Li K., et al.: Differential expression of the versican and decorin genes in photoaged and sunprotected skin. Comparison by immunohistochemical and northern analyses. *Lab. Invest.*, 1995; 72: 662-669

Bill A.: The drainage of aqueous humor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1975; 14: 1-13

Bill A.: Uveoscleral drainage of aqueous humor: physiology and pharmacology. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1989; 321: 417-427

Bond M., Fabunmi R.P., Baker A.H., Newby A.C.: Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: an absolute requirement for transcription factor NF-kappa B. *FEBS Lett.*, 1998; 435: 29-34

Boujrad N., Ogwuegbu S.O., Garnier M., et al.: Identification of a stimulator of steroid hormone synthesis isolated from testis. *Science*, 1995; 268: 1609-1612

Bradley J.M., Vranka J., Colvis C.M., et al.: Effect of matrix metalloproteinases activity on outflow in perfused human organ culture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 19928; 39: 2649-2658

Buller C., Johnson D.H., Tschumper R.C.: Human trabecular meshwork phagocytosis. Observations in an organ culture system. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1990; 31: 2156-2163

Chakrabarty K.H., Heaton M., Dalley A.J., et al.: Keratinocyte-driven contraction of

- reconstructed human skin. *Wound Repair Regen.*, 2001; 9: 95-106
- Clark R.A.F., Henson P.M.: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. New York, Plenum Press; 1988
- Cordeiro M.F., Chang L., Lim K.S., et al.: Modulating conjunctival wound healing. *Eye*, 2000; 14: 536-547
- Cordeiro M.F., Gay J.A., Khaw P.T.: Human anti-transforming growth factor-beta 2 antibody : a new glaucoma anti-scarring agent. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1999; 40: 2225-2234
- Daniels J.T., Occeleston N.L., Crowston J.G., et al.: Understanding and controlling the scarring response: the contribution of histology' and microscopy. *Microsc. Res. Tech.*, 1998, 42: 317-333
- Daniels J.T., Occeleston N.L., Crowston J.G., et al.: Effects of antimetabolite induced cellular growth arrest on fibroblast-fibroblast interactions. *Exp. Eye Res.*, 1999; 69: 117-127
- Daniels J.T., Cambrey A.D., Occeleston N.L., Garret Q., Tarnuzzer R.W., Schultz G.S., Khaw P.T.: Matrix metalloproteinase inhibition modulates fibroblast-mediated matrix contraction and collagen production in vitro. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003; 44: 1104-1110
- Davis G.E., Pintar Allen K.A., Salazar R., et al.: Matrix metalloprotease-1 and -9 activation by plasmin regulates a novel endothelial cell-mediated mechanism of collagen gel contraction and capillary tube regression in three-dimensional collagen matrices. *J. Cell Sci.*, 2001; 114: 917-930
- De La Paz M.A., Itoh Y., Toth C.A., Nagase H.: Matrix metalloproteinases and their inhibitors in human vitreous. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998; 39: 1256-1260
- Desjardins D.C., Parrish R.K. 2nd, Folberg R., et al.: Wound healing after filtering surgery in owl monkeys. *Arch. Ophthalmol.*, 1986; 104: 1835-1839
- Desmouliere A.: Factors influencing myofibroblast differentiation during wound healing and fibrosis. *Cell Biol. Int.*, 1995; 19: 471-476
- Di Girolamo N., Verma M.J., McCluskey P.J., Lloyd A., Wakefield D.: Increased matrix metalloproteinases in the aqueous humor of patients and experimental animals with uveitis. *Curr. Eye Res.*, 1996; 15: 1060-1068
- Di Girolamo N., Lloyd A., McCluskey P., Fillipic M., Wakefield D.: Increased expression of matrix metalloproteinases in vivo in scleritis tissue and vitro in cultured human scleral fibroblasts. *Am. J. Pathol.*, 1997; 150: 653-666
- Di Girolamo N., McCluskey P., Lloyd A., Coroneo M.T., Wakefield D.: Expression of MMP and TIMP in human pterygia and cultured pterygium epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41: 671-679
- Dushku N., John M.K., Schultz G.S., Reid T.W.: Pterygia pathogenesis: corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. *Arch. Ophthalmol.*, 2001; 119: 695-706
- Eastwood M., McGrouther D.A., Brown RA.: A culture force monitor for measurement of contraction forces generated in human derma 1 fibroblast cultures: evidence for cell-matrix mechanical signalling. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994; 1201: 186-192
- Eastwood M., Porter R., Khan U., et al.: Quantitative analysis of collagen gel contractile forces generated by dermal fibroblasts and the relationship to cell morphology. *J. Cell Physiol.*, 1996; 166: 3-42
- Eddy R.J., Petro J.A., Tomasek J.J.: Evidence for the nonmuscle nature of the "myofibroblast" of granulation tissue and hypertrophic scar: an immunofluorescence study. *Am. J. Pathol.*, 1988; 130: 252-260
- Eilrich H.P., Rajaratnam J.B.: Cell locomotion forces versus cell contraction forces for collagen lattice contraction: an in vitro model of wound contraction. *Tissue Cell*, 1990; 22: 407-417
- El-Shabrawi Y., Christen W.G., Foster C.S.: Correlation of metalloproteinase-2 and -9 with proinflammatory cytokines interleukin-113, interleukin-12 and the interleukin-1 receptor antagonist in patients with chronic uveitis. *Curr. Eye Res.*, 2000; 20: 211-214
- Fini M.E., Cook J.R., Mohan J.J.: Proteolytic mechanisms in corneal ulceration and repair. *Arch. Dermatol. Res.*, 1998; 290: S12-S23
- Fini M.E., Cui T.Y., Mouldovan A., et al.: An inhibitor of the matrix metalloproteinase synthesized by rabbit corneal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1991; 32: 2997-3001
- Fluorouracil Filtering Surgery Group: Five-year follow-up of the fluorouracil filtering surgery study. *Am. J. Pathol.*, 1996; 121: 349-366
- Gabelt B.T., Kaufman P.L.: Prostaglandin F2 alpha increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey. *Exp. Eye Res.*, 1989; 49: 389-402
- Gaton D.D., Sagara T., Lindsey J.D., Weinreb R.N. : Matrix metalloproteinase-1 localization in the normal human uveoscleral outflow pathway. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1999; 40: 363-369
- Grierson I., Day J., Unger W.G., Ahmed A.: Phagocytosis of latex microspheres by bovine meshwork cells in culture. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1986; 224: 536-544
- Grinnell F.: Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction. *J. Cell Res.*, 1994; 124: 401-404
- Grobelyny D., Poncz L., Galardy R.E.: Inhibition of human skin fibroblast collagenase, thermolysin, and *Pseudomonas aeruginosa* elastase by peptide hydroxamic acids. *Biochemistry*. 1992; 31: 7152-7154
- Hanyu T.: The effects of single mitomycin C application on the expression of matrix metalloproteinases in the sclera and aqueous of albino rabbits. *Nippon Gan Gakkai Zasshi (Japan)*, 1999; 103: 186-192
- Harris A.K., Stopak D., Wild P.: Fibroblast traction as a mechanism for collagen morphogenesis. *Nature.*, 1981; 290: 249-251
- Hitchings R.A., Grierson I.: Clinicopathological correlation in eyes with failed fistulizing surgery. *Trans. Ophthalmol. Soc.*, 1983; 103: 84-88
- Huang S.H., Adamis A.P., Wiederschain D.G., et al.: Matrix metalloproteinases and their inhibitor in aqueous humor. *Exp. Eye Res.*, 1996; 62: 481-490
- Hunt S.V.: In: Kavouy G.G.B., (Ed.), *The Lymphocytes: a Practical Approach*. Oxford, UK, IRL Press; 1987, pp. 1-35
- Ishiguro N., Ito T., Mlyazaki K., Iwata H.: Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, and glycosaminoglycans in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1999; 26: 34-40
- Jampel H.D., McGuigan L.J., Dunkelberger G.R., et al.: Cellular proliferation after experimental glaucoma filtration surgery. *Arch. Ophthalmol.*, 1988; 106: 89-94
- Jampel H.D., Pasquale L.R., Dibernardo C.: Hypotony maculopathy following trabeculectomy with mitomycin C. *Arch. Ophthalmol.*, 1992; 110: 1049-1050
- Jeffrey J.J.: In: Parks W.C., Mechem R.P., eds. *Matrix Metalloproteinases*. San Diego, CA, Academic Press, Inc.; 1998, pp. 15-42
- Jester J.V., Petroll W.M., Barry P.A., et al.: Temporal, 3-dimensional, cellular anatomy of cortical wound tissue. *J. Anat.*, 1995; 186: 301-311

- Kahari V.M., Saarialho-Kere U.: Matrix metalloproteinases in skin. *Exp. Dermatol.*, 1997; 5: 199-213
- Katz G., Higginbotham E., Litcher P.: Mitomycin-C versus 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtration surgery: extended follow-up. *Ophthalmology*, 1995; 102: 1263-1269
- Kawashima Y., Saika S., Yamanaka O.: Immunolocalization of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human subconjunctival tissues. *Curr. Eye Res.*, 1998; 17: 445-451
- Kee Q., Son S., Ahn B.H.: The relationship between gelatinase A activity in aqueous humor and glaucoma. *J. Glaucoma*, 1999; 8: 51-55
- Khaw P.T., Sherwood M.B., MacKay S.L., et al.: Five-minute treatments with fluorouracil, floxuridine, and mitomycin have long-term effects on human Tenon's capsule fibroblasts. *Arch. Ophthalmol.*, 1992; 110: 1150-1154
- Khaw P.T., Ward S., Porter A., et al.: The long-term effects of 5-fluorouracil and sodium butyrate on human Tenon's fibroblasts. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1992; 33: 2043-2052
- Khaw P.T., Doyle J.W., Sherwood M.B., et al.: Prolonged localized tissue effects from 5-minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch. Ophthalmol.*, 1993; 111: 263-267
- Kon C.H., Occeleston N.L., Charteris D., Daniels J., Aylward G.W., Khaw P.T.: A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998; 39: 1524-1529
- Lamping K., Belkin J.: 5-fluorouracil and mitomycin C in pseudophakic patients. *Ophthalmology*, 1995; 102: 70-75
- Langer R., Cohn H., Vacanti J., et al.: Control of tumor growth in animals by infusion of an angiogenesis inhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980; 77: 4331-4335
- Leppert D., Hauser S.L., Kishiyama J.L., et al.: Stimulation of matrix metalloproteinase-dependent migration of T cells by eicosanoids. *FASEB J.* 1995; 9: 1473-1481
- Leppert D., Waubant E., Galardy R., et al.: T cell gelatinases mediate basement membrane transmigration in vitro. *J. Immunol.*, 1995; 154: 4379-4389
- Li D.Q., Lee S.B., Gunja-Smith Z., et al.: Overexpression of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) by pterygium head fibroblasts. *Arch. Ophthalmol.*, 2001; 119: 71-80
- Lindsey J.D., Kashiwagi K., Boyle D., et al.: Prostaglandins increase proMMP-1 and MMP-3 secretion by human ciliary smooth muscle. *Curr. Eye Res.*, 1996; 15: 869-875
- Lindsley J.D., Kashiwagi K., Kashiwagi F., Weinreb R.N.: Prostaglandins action on ciliary smooth muscle extracellular matrix metabolism: implications for uveoscleral outflow. *Surv. Ophthalmol.*, 1997; 41 (Suppl. 2): S53-S59
- Luttan A., Dewerchin M., Collen D., et al.: The role of proteinases in angiogenesis, heart development, restenosis, atherosclerosis, myocardial ischemia, and stroke: insights from genetic studies. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2000; 5: 407-416
- Maeda S., Dean D.D., Gay I., Schwartz Z., Boyan B.D.: activation of latent transforming growth factor beta-1 by stromelysin 1 in extracts of growth plate chondrocyte-derived matrix vesicles. *J. Bone Miner. Res.*, 2001; 16: 1281-1290
- Matsuo T., Cynader M.S.: Localisation of prostaglandin F2 alpha and E2 binding sites in the human eye. *Br. J. Ophthalmol.*, 1992; 76: 210-213
- Miller M.H., Grierson I., Unger W.I., Hitchings R.A.: Wound healing in an animal model of glaucoma fistulizing surgery in the rabbit. *Ophthalmic Surg.*, 1989; 20: 350-357
- Nagase H., Suzuki K., Morodomi T., et al.: Activation mechanisms of the precursors of matrix metalloproteinases 1, 2 and 3. *Matrix Suppl.*, 1992; 1: 237-244
- Nagase H., Woessner J.F. Jr.: Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 21491-21494
- Nagasubramanian S., Sheth G.P., Hitchings R.A., Stjerschantz J.: Intraocular pressure-reducing effect of PhXA41 in ocular hypertension. Comparison of dose regimens. *Ophthalmology*, 1993; 100: 1305-1311
- Nakagawa T., Kubota T., Kabuto M., et al.: Captopril inhibits glioma cell invasion in vitro: involvement of matrix metalloproteinases. *Anticancer Res.*, 1995; 15: 1985-1989
- Nordstrom L.A., Lochner J., Yeung W., et al.: The metalloproteinase stromelysin-1 (transin) mediates PC12 cell growth cone invasiveness through basal laminae. *Mol. Cell Neurosci.*, 1995; 6: 56-68
- Nwomeh B.C., Liang H.X., Cohen I.K., Yager D.R.: MMP-8 is the predominant collagenase in healing wounds and nonhealing ulcers. *J. Surg. Res.*, 1999; 81: 189-195
- Occeleston N.L., Daniels J.T., Tarnuzzer R.W., et al.: Single exposures to antiproliferatives: long-term effects on ocular fibroblast woundhealing behaviour. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1997; 38: 1998-2007
- Occeleston N.L., Tarnuzzer R.W., Waters L.: Inhibition of matrix metalloproteinases inhibit anterior segment fibroblast mediated collagen contraction (abstract). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996; 37 (Suppl.): S1015
- Ocklind A., Lake S., Wentzel P.: Localization of the prostaglandin F2 alpha receptor messenger RNA and protein in the cynomolgus monkey eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996; 37: 716-726
- Olsen B.R.: In: Hay E.D., (Ed.), *Cell Biology of Extracellular Matrix*. New York, Plenum Press; 1991, pp. 177-220
- Ozderdem U., Mach-Hofacre B., Cheng L., et al.: The effect of prinomastat (AG3340), a potent inhibitor of matrix metalloproteinases, on a subacute model of proliferative vitreoretinopathy. *Curr. Eye Res.*, 2000; 20: 447-453
- Ozderdem U., Match-Hofacre B., Keefe K., et al.: The effect of prinomastat (AG3340), a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases, on post-traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Res.*, 2001; 33: 20-23
- Parrish R., Minckler D.: "Late endophthalmitis": filtering surgery time bomb?. *Ophthalmology*, 1996; 103: 1167-1168
- Parshley D.E., Bradley J.M., Samples J.R., et al.: Early changes in matrix metalloproteinases and inhibitor after in vitro laser treatment of the trabecular meshwork. *Curr. Eye Res.*, 1995; 14: 537-544
- Parshley D.E., Bradley J.M., Fisk A.: Laser trabeculoplasty induces stromelysin expression by trabecular juxtacanalicular cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996; 37: 795-804
- Pauly R.R., Passaniti A., Bilato C., et al.: Migration of cultured vascular smooth muscle cells through a basement membrane barrier requires type IV collagenase activity and is inhibited by cellular differentiation. *Circ. Res.* 1994; 75: 41-54
- Pilcher B.K., Wang M., Qin X.J., et al.: Role of matrix metalloproteinases and their inhibition in cutaneous wound healing and allergic contact hypersensitivity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1999; 878: 12-24
- Pinkerton O.D.: Bilbar conjunctivo-chalasis. *Arch. Ophthalmol.*, 1972; 88: 532
- Prescott M.F., Sawyer W.K., Von Linden Reed J., et al.: Effect of matrix metalloproteinase inhibition on progression of atherosclerosis and aneurysm in LDL receptor-defi-

- cient mice overexpressing MMP-3, MMP-12, and MMP-13 and on restenosis in rats after balloon injury, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1999; 878: 179-190
- Ravanti L., Kahari V.M.: Matrix metalloproteinases in wound repair (review). *Int. J. Mol. Med.*, 2000; 4: 391-407
- Reynolds A.C., Skuta G.L., Monlux R., Johnson J.: Management of blebitis by members of the America Glaucoma Society: a Survey. *J. Glaucoma*, 2001; 10: 340-347
- Rittie L., Berton A., Monboisse J.C., et al.: Decreased contraction of glycated collagen lattices coincides with impaired matrix metalloproteinase production. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999; 264: 488-492
- Rohen J.W., van der Zypen E.: The phagocytic activity of the trabecular meshwork endothelium. An electron-microscopic study of the vertet (*Cercopithecus aethiops*). *Albrecht Von Graefe's Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.*, 1968; 175: 143-160
- Romanic A.M., Madri J.A.: The induction of 72-kD gelatinase in T cells upon adhesion to endothelial cells is VCAM-1 dependent. *J. Cell Biol.*, 1994; 325: 1165-1178
- Rudolph-Owen L.A., Matrisian L.M.: Matrix metalloproteinases in remodelling of the normal and neoplastic mammary gland. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*; 1998; 2: 177-189
- Sato T., Foged N.T., Delaisse J.M.: The migration of purified osteoclasts through collagen is inhibited by matrix metalloproteinase inhibitors. *J. Bone Miner. Res.*, 1998; 13: 59-66
- Schachtschabel D.O., Rohen J.W., Wever J., Sames K.: Synthesis and composition of glycosaminoglycans by cultured human trabecular meshwork cells. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1982; 218: 113-117
- Schlötzer-Schrehardt U., Lommatzsch J., Kuchle M., Kontas A.G.P., Naumann G.O.H.: Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003; 44: 1117-1125
- Scott K.A., Wood E.J., Karran E.H.: A matrix metalloproteinase inhibitor which prevents fibroblast-mediated collagen lattice contraction. *FEBS Letter.*, 1998; 441: 137-140
- Sethi C.S., Bailey T.A., Luthert F.J., Chong N.H.V.: Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br. J. Ophthalmol.*, 2000; 84: 654 - 666
- Sheridan C.M., Occeleston N.L., Hiscott P., et al.: Matrix metalloproteinases: a role in the contraction of vitreo-retinal scar tissue. *Am. J. Pathol.*, 2001; 159: 1555-1566
- Shirato S., Murphy C.G., Bloom E., et al.: Kinetics of phagocytosis in trabecular meshwork cells. Flow cytometry and morphometry. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1989; 30: 2499-2511
- Shuman M.A., Polansky J.R., Merkel C., Alvarado J.A.: Tissue plasminogen activator in cultured human trabecular meshwork cells. Predominance of enzyme over plasminogen activator inhibitor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1988; 29: 401-405
- Skuta G.L., Parrish R.K. 2nd: Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv. Ophthalmol.*, 1987; 32: 149-170
- Skuta G.L., Beeson C.C., Higginbotham E.J.: Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk filtering surgery. *Ophthalmology*, 1992; 99: 438-444
- Stamper R.L., McMenemy M.G., Lieberman M.F.: Hypotonus maculopathy after trabeculectomy with subconjunctival 5-fluorouracil. *Am. J. Ophthalmol.*, 1992; 114: 544-553
- Stephens P., Davies K.J., Occeleston N., et al.: Skin and oral fibroblasts exhibit phenotypic differences in extracellular matrix reorganisation and matrix metalloproteinase activity. *Br. J. Dermatol.*, 2001; 144: 229-237
- Sternlicht M.D., Werb Z.: How matrix metalloproteinases regulate cell behaviour. *Annu. Ret. Cell Det. Biol.*, 2001; 17: 463-516
- Stjemschantz J.: Prostaglandins as ocular hypotensive agents; development of an analogue for glaucoma treatment. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot Res.*, 1995; 23: 63-68
- Suomela S., Kariniemi A.L., Snellman E., et al.: Metalloelastase (MMP-12) and 92-kDa gelatinase (MMP-9) as well as their inhibitors, TIMP-1 and -3, are expressed in psoriatic lesions. *Exp. Dermatol.*, 2001; 10: 175-183
- Tamiya S., Wormstone I.M., Marcantonio J.M., Gavrilovic J., Duncan G.: Induction of matrix metalloproteinases 2 and 9 following stress to the lens. *Exp. Eye Res.*, 2000; 71: 591-597
- Terida T., Okada Y., Nakanuma Y.: Expression of matrix proteinases during human intrahepatic bile duct development: a possible role in biliary cell migration. *Am. J. Pathol.*, 1995; 147: 1207-1213
- Toris C.B., Yablonski M.E., Wang Y.L., Camras C.B.: Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am. J. Ophthalmol.*, 1999; 127: 407-412
- Tripathi R.C., Park J.K., Tripathi B.J., Millard C.B.: Tissue plasminogen activator in human aqueous humor and its possible therapeutic significance. *Am. J. Ophthalmol.*, 1988; 106: 719-722
- Vaalamo M., Karjalainen-Lindsberg M.L., Puolakkainen P., et al.: Distinct expression profiles of stromelysin-2 (MMP-10), collagenase-3 (MMP-13), macrophage metalloelastase (MMP-12), and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP-3) in intestinal ulcerations. *Am. J. Pathol.*, 1998; 152: 1005-1014
- Vadillo-Ortega F., Gonzalez-Avila G., Chavez P., Abramham C.R., Montano M., Selman-Lama M.: A latent collagenase in human aqueous humor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1989; 30:332-335
- Wakefield D., Lloyd A.: The role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory eye disease. *Cytochine*, 1992; 4: 1-5
- Wakefield D., McCluskey P., Roche N.: Aqueous humour cytokine profile in patients with chronic uveitis. *Ocular Immunol. Inflamm.*, 1995; 3: 203-208
- Weinreb R.N., Kashiwagi K., Kashiwagi F., et al.: Prostaglandins increase matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1997; 38: 2272-2780
- Werb Z., Chin J.R.: Extracellular matrix remodelling during morphogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998; 857: 110-118
- Westermarck J., Kahari V.M.: Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *FASEB J.*, 1999; 13: 781-792
- Woessner J.F. Jr.: The family of matrix metalloproteinases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1994; 732:11-21
- Wong T.T.L., Mead A.L., Khaw P.T.: Matrix metalloproteinase inhibition modulates postoperative scarring after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003; 44: 1097-1103
- Wong T.T.L., Sethi C., Daniels J.T., et al.: Matrix metalloproteinases in disease and repair processes in the anterior segment. *Surv. Ophthalmol.*, 2002; 47: 239-256
- Yu Q., Stamenkovic I.: Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev.*, 2000; 14: 163-176



Oggi c'è una grande esigenza  
a tutti i livelli della Società  
di avere il maggior numero di informazioni  
circa le possibilità preventive, terapeutiche e riabilitative  
di malattie oculari, rispetto a quelle che una visita oculistica  
di routine può fornire. Esistono anche il desiderio  
e la necessità di conoscere al meglio le possibilità  
di assistenza sanitaria per ogni realtà riabilitativa.

## **LINEA VERDE**

### **Numero telefonico : 800 068506**

La Sezione Italiana dell'Agencia Internazionale per la Prevenzione della Cecità, nel quadro della sua costante azione promozionale con lo scopo di diffondere la cultura della prevenzione delle patologie oculari, ha dato il via ad una LINEA VERDE DI CONSULTAZIONE GRATUITA, aperta a tutti coloro che chiamano da una postazione telefonica fissa, situata in territorio italiano.

**La linea verde funzionerà per due ore e trenta nei giorni feriali  
dalle ore 10 alle ore 12,30 dal lunedì al venerdì**

Sarà possibile consultare un medico oculista, al quale esporre il proprio problema ed ottenere i suggerimenti necessari.

La speranza è che questa iniziativa contribuisca a diffondere ulteriormente la coscienza della prevenzione, concetto che incontra tuttora un non facile accesso nella mentalità civica e soprattutto delle categorie più a rischio (i giovanissimi e gli anziani).