

35. OVIDIO, *Metamorfosi*, V.
36. KERENYI K., *Kore. Op. cit.* nota 13, pp. 179-180.
37. ELIADE M., *Il sacro e il profano*. Torino, Boringhieri, 1973, pp. 119-121.
38. Si possono vedere il classico ARIES Ph., *Padri e figli nell'Europa medievale e moderna*. Bari, Laterza, 1983 e, fra i molti studi sulla famiglia, BARBAGLI M., *Sotto lo stesso tetto, mutamenti della famiglia in Italia dal XV al XX secolo*. Bologna, Il Mulino, 1984.

Correspondence should be addressed to:
alessandro.petrilli@uniroma1.it

Articoli/Articles

L'EMATOLOGO ADOLFO FERRATA: UN PROFILO

PAOLO MAZZARELLO*^o, ALBERTO CALLIGARO*^o, VANIO VANNINI*

*Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Pavia, I

^oMuseo per la Storia dell'Università, Pavia, I

SUMMARY

ADOLFO FERRATA: A BRIEF BIOGRAPHICAL SKETCH

Adolfo Ferrata (1880-1946) was an Italian clinician who, during his scientific life, made a number of significant original contributions to haematology and immunology. He supported the hypothesis that the blood elements originate from a stem cell, the haemocytoblast and, furthermore, that this cell is generated from a least differentiated totipotent element which he called haemohistioblast (reticuloendothelial cell) also known as Ferrata's cell, the real common starting point of haematopoiesis. He thus became the paladin of the monophyletic theory of the origin of the blood cells, a concept which has obtained substantial confirmations in the last years. Moreover Ferrata, in 1907, was the first to demonstrate that the complement could be divided in two inactive components, which could regain the full activity when reunited. This was a pivotal study in the, at the time, new field of immunology.

As professor of medicine at the University of Pavia, Ferrata founded an important haematological school (among his pupil was Giovanni Di Guglielmo who gave his name to "Di Guglielmo disease").

I. Introduzione

La continua potenzialità generativa nelle strutture tessutali biologicamente mature è un dato stabilmente acquisito dalla scienza contemporanea. Negli ultimi anni si è assistito a una generalizzazione di questo concetto, ritenuto ormai valido per molti tipi cel-

Key words: Adolfo Ferrata - Haemocytoblast - Haemohistioblast - Monophyletic theory - Complement.

lulari che risiedono nei tessuti differenziati. Si è trattato di un vero e proprio "slittamento di paradigma" che ha rotto quello che potremmo indicare come il "dogma fondamentale della biologia cellulare", risalente alla fine dell'Ottocento. Nel 1894, infatti, Giulio Bizzozero aveva stabilito che ogni tessuto possiede una sua potenzialità generativa distribuita lungo un gradiente, a partire dai tessuti "labili", composti da elementi in continuo rinnovamento, passando attraverso quelli "stabili", dove la generazione di cellule differenziate si sarebbe instaurata soltanto in condizioni eccezionali, per giungere ai "perenni," totalmente privi della capacità di rinnovarsi¹. Implicita nel modello tassonomico di Bizzozero era l'idea che nei tessuti "labili" e "stabili" esistessero elementi "precursori" in grado di originare cellule mature, dopo un certo numero di divisioni.

A lato del concetto di potenzialità generativa si andò sviluppando, fra i biologi cellulari, la nozione di "totipotenza progenitrice cellulare" o *staminalità*: non solo esisteva una linea stabile che dall'elemento precursore portava a quello maturo, ma dovevano anche esistere cellule "ponte", situate lungo snodi ontogenetici peculiari, da cui, per semplice "cambiamento di direzione differenziativa", avrebbero potuto prendere origine le componenti mature.

Il sangue costituì rapidamente il campo di prova più importante di questo modello biologico e colui che sostenne con più convinzione la concezione staminale di tutti gli elementi ematici e del tessuto emolinfatico diffuso, diventando il principale paladino della teoria emo-linfopoietica "unitaria", fu il medico italiano, Adolfo Ferrata. Le sue concezioni, che all'epoca causarono un acceso dibattito e produssero reazioni contrastanti, si dimostrarono poi di una sorprendente modernità, andando al cuore di uno dei settori di più promettente sviluppo della biologia e della medicina contemporanea. Il concetto di totipotenza cellulare, esplicitamente presente nell'opera ematologica di Ferrata, è diventato una delle idee-forza più rilevanti dell'attuale biologia cellulare, costituendo la base concettuale degli innumerevoli progetti di studio sulle possibilità rigenerative presenti in tutti i tessuti biologici.

Per circa un ventennio, la direzione di Ferrata fece della Clinica medica di Pavia uno dei centri più rilevanti dell'ematologia internazionale, così come quella di Golgi, alla fine dell'Ottocento, aveva fatto dell'Istituto di patologia generale un importante riferimento mondiale degli studi neurobiologici e patologici.

2. Primi promettenti passi: dalla morfologia all'immunologia

All'inizio del Novecento, in Italia, una delle vie maestre agli studi biologici era rappresentata dai metodi istologici che si erano affermati sull'onda dei grandi successi ottenuti da Giulio Bizzozero e Camillo Golgi. Per un giovane appassionato alla ricerca scientifica, acquisire la padronanza nell'uso del microscopio e dei metodi di colorazione dei tessuti, era doveroso pre-requisito di una carriera scientifica. Proprio una eccezionale competenza nelle tecniche istologiche acquisì il giovane Adolfo Ferrata, studente interno nell'Istituto di anatomia dell'Università di Parma, sotto la guida dell'anatomista Lorenzo Tenchini.

Ferrata era nato a Brescia il 25 aprile 1880 e fin dai primi anni di studio dimostrò spiccate attitudini all'indagine originale di nuovi settori delle scienze medico-biologiche. Entrato come allievo interno nell'Istituto di anatomia di Parma, nel 1899 vi rimase due anni iniziando ad interessarsi di morfologia del sistema nervoso e di neurocitologia, collaborando alla redazione del capitolo dal titolo *Anatomia microscopica del sistema nervoso* per il trattato di anatomia diretto da Tenchini². Ben presto, tuttavia, riorientò i suoi interessi di studio, entrando come allievo interno nella Clinica medica diretta da Alberto Riva; le competenze già acquisite nel campo degli studi morfologici resero quasi naturale la sua partecipazione alle attività del Laboratorio di chimica e microscopia clinica diretto da Luigi Zoja. Frutto di questo periodo di ricerca furono la tesi di laurea in medicina, ottenuta con il massimo dei voti e la lode, discussa nel luglio 1904, e alcune pubblicazioni³ sullo sviluppo renale e la sua anatomo-fisiologia⁴. Già da questo periodo è il "fine dettaglio citologico che lo attrae, e che Egli, tecnico mirabile ed interprete felice della citologia, cerca di chiarire". Una

facoltà "in lui innata di vedere e capire il preparato citologico al microscopio", la vera "chiave del successo che doveva ottenere successivamente nel campo ematologico, allora quasi ancora vergine, o, per meglio dire, trattato da altri con troppa superficialità ed incompetenza"⁵.

Così Ferrata, perfettamente padrone delle tecniche istologiche, iniziò a occuparsi di diversi argomenti scientifici privilegiando il punto di vista morfologico. Apparvero così lavori sulla tetania infantile⁶, sul nucleolo⁷, sulla mucosa intestinale⁸ e alcuni studi di argomento ematologico⁹, in particolare sui globuli bianchi e la sostanza granulo-filamentosa dei globuli rossi. A proposito dei leucociti mononucleati Ferrata iniziò a esprimere chiaramente la sua preferenza per visioni "uniciste" della loro genesi, sulla scia delle teorie sostenute in particolare da Artur Pappenheim. Gli apparve infatti possibile ipotizzare che "tutti gli organi ematopoietici possano in seguito a stimoli speciali mandare in circolo l'ematogonio o linfocito grosso primordiale"¹⁰ e che tutti i mononucleati si debbano riunire "in una sola categoria" risultando quindi errata "la distinzione fra mononucleati d'origine linfatica e midollare"¹¹. Si stavano dunque già delineando nella sua mente i temi a cui sarebbe rimasto legato il suo nome scientifico.

Dopo la laurea diventò assistente volontario, nel novembre 1905 ottenne il posto di assistente effettivo nella Clinica medica di Parma, facendosi notare a livello internazionale¹². Nel 1907, come frequentemente accadeva fra i due secoli ai neolaureati di belle speranze, Ferrata tentò l'avventura all'estero, ottenendo, primo classificato, una borsa di studio per un periodo di perfezionamento in Germania, che gli venne assegnata con la motivazione¹³:

Questo concorrente si presenta come uno studioso serio, di mente equilibrata e dotato di grande operosità: possiede i più delicati metodi della tecnica istologica che sa applicare allo studio delle più fini particolarità morfologiche in rapporto con la funzione degli elementi. Egli ha posto in luce fatti di notevole interesse scientifico che vennero favorevolmente giudicati dagli studiosi.

Trascorse così un anno a Berlino nell'Istituto di patologia sotto la guida di Julius Morgenroth, che con il suo maestro Paul Ehrlich aveva introdotto il termine *complemento* per indicare quella frazione del sangue che favorisce la risposta immunitaria e il concetto dell'*horror autotoxicus*. Immediatamente Ferrata diede prova di grande abilità sperimentale, non solo negli studi istologici, ma anche in quelli immunologici attorno ai quali ruotava l'attività del laboratorio tedesco. Concentrando l'attenzione sul complemento, ritenuto allora un'unica sostanza, riuscì a dimostrare, mediante dialisi, l'esistenza di due frazioni inattive se prese singolarmente (una solubile e l'altra facente parte delle sieroglobuline), che si riattivano quando tornano a unirsi facendo ricomparire l'attività emolitica¹⁴.

Si trattava di risultati molto importanti per la ricerca immunologica, perché dimostravano la dissociabilità di questa sostanza, preludio ad altre ricerche che avrebbero ulteriormente scomposto la componente proteica in frammenti più piccoli. Risultati ben presto citati nelle riviste di microbiologia, mano a mano che la costituzione del complemento diventava sempre più complessa. Nel 1933-34 la scoperta di Ferrata era talmente presente alla mente di Hans Sachs, professore di immunologia nell'Università di Heidelberg, che quando ricevette la visita di un giovane specializzando italiano, Angelo Baserga, gli chiese: "Lei che è italiano, sa per caso che cosa è successo di un giovanissimo italiano che nel 1907 era da Morgenroth, e aveva fatto subito una scoperta fondamentale, dividendo in due il Complemento?"¹⁵ Baserga rispose che il ricercatore aveva scelto un altro settore di lavoro, diventando il caposcuola della ematologia italiana. Certamente nella scelta di abbandonare questo promettente campo di ricerca¹⁶, influirono le idee dominanti dell'epoca, con la moda, cioè, "di interpretare tutta la biologia in senso colloidale, di passaggio tra sol e gel", per cui si "parlava piuttosto di "attività complementare" che del complemento come sostanza o addirittura lo si considerava una condizione di eucolloidalità". Un'altra testimonianza personale di Baserga è estremamente indicativa a questo proposito:

Nelle lunghe notti di "allerta" e di "allarme aereo" durante la guerra, mi trovai varie sere a passeggiare nei sotterranei-rifugio del Policlinico di Pavia, io allora aiuto di Patologia Medica, con Adolfo Ferrata, che in quelle ore di incubo, mi confidava molto della sua vita, specialmente scientifica, e io una sera, riferitogli del mio incontro con Sachs, gli chiesi perché aveva abbandonato quel filone così promettente. "Ma tutti dicevano - mi rispose - che la strada per interpretare il complemento è un'altra, quella colloidale. Sarà ..."

Vale la pena soffermarsi su un altro condizionamento negativo imposto dalle onnipresenti teorie colloidali nella spiegazione dei dati biologici: lo stesso apparato di Golgi, scoperto nel 1897-98, venne frequentemente considerato un "artefatto" da alterato meccanismo di "gelificazione" nel citoplasma cellulare. Difficoltà superate soltanto negli anni '50 del secolo scorso con l'introduzione della microscopia elettronica.

3. Ritorno alla morfologia: la genesi degli elementi del sangue

Dopo un anno in Germania e oramai con una reputazione saldamente acquisita, Ferrata tornò in Italia ottenendo nel 1908 la libera docenza e il posto di aiuto nella Clinica medica di Parma. Lasciati gli studi immunologici e sierologici riprese a interessarsi di morfologia, concentrando la sua attenzione sul sangue. Il problema della genesi degli elementi ematici diventò sempre più argomento di indagine appassionata, dapprima con un lavoro sulla classificazione dei leucociti, poi con un altro articolo sulla derivazione delle cellule leucocitarie polinucleate da un elemento mononucleato¹⁷.

La Germania era tuttavia ancora saldamente presente nelle sue prospettive di studio, così nel 1909 ottenne, primo classificato, una seconda borsa di perfezionamento, nuovamente a Berlino, ma questa volta nel laboratorio di Artur Pappenheim, un nome già ricorrente nelle sue pubblicazioni, alle cui teorie "uniciste" sulla genesi degli elementi del sangue aveva già accordato la sua predilezione. Era la scelta che avrebbe segnato il suo futuro destino scientifico.

La commissione che gli conferì il finanziamento espresse il seguente giudizio¹⁸:

Il dottor Ferrata Adolfo fu classificato ex aequo nel concorso di perfezionamento all'estero del 1907. Si presenta oggi con 22 pubblicazioni, in cui sono affrontate questioni ed argomenti seri di fisiologia e di fisiopatologia alle quali quistioni il Ferrata arreca spesso contributi originali. Specialmente pregevoli sono i lavori riguardanti i globuli bianchi, la fisiologia e lo sviluppo del rene, la struttura dei nucleoli, la struttura e la fisiologia dei globuli rossi, le emolisine e la determinazione dei componenti fosforati della mucosa intestinale di vari animali in diverse condizioni fisiologiche e patologiche. Questo concorrente si distingue sopra tutti gli altri per la ricchezza e per la varietà delle sue pubblicazioni. Da esse risulta che il Ferrata è buon conoscitore dei metodi tecnici più moderni di sperimentazione e specialmente di quelli che sono più adatti alla indagine citologica dei tessuti e del sangue. E felice nella scelta degli argomenti e ha saputo trattar bene questioni ardue e delicate.

"Tra Ferrata e Pappenheim l'intesa fu buona. Ferrata compenetrò profondamente le tematiche di Pappenheim, la sua aspirazione a mettere ordine nelle tante e confuse tesi circa l'ontogenesi delle cellule del sangue, nell'embrione e nell'adulto. Ferrata si applicò pertanto allo studio delle caratteristiche morfologiche delle diverse filiere maturative eritro-granuloblastiche e megacariocitiche, di cui individuò il carattere unitario "mieloide", e studiò i rapporti tra le cellule mesenchimali e le emopoietiche [...]"¹⁹. La vicinanza con Pappenheim poneva dunque Ferrata all'avanguardia nelle nuove ricerche ematologiche e i risultati non si fecero attendere. Frutto di un anno di dure indagini fu il lavoro di 130 pagine, arricchito da quattro splendide tavole a colori, pubblicato a quattro mani con il suo mentore tedesco su *Folia Haematologica* e poi distribuito anche come monografia a parte²⁰. Si trattava di uno studio fondamentale che iniziava a mettere ordine tassonomico in un settore che si era andato complicando sempre più; la genesi delle varie cellule ematiche veniva interpretata sulla base di un principio unitario, vale a dire la loro origine da una cellula staminale unica e indifferenziata, agranulare, morfologicamente assimilabile alle popolazioni linfocitarie.

Bisogna ricordare che all'epoca vi era una discussione molto

accesa fra gli studiosi del sangue sulle tipologie di sviluppo e morfogenesi degli elementi circolanti. Accanto ai sostenitori di teorie "monofiletiche" vi erano i "dualisti" secondo cui nell'adulto vi sono almeno due cellule staminali, una della filiera midollare, l'altra di quella linfocitaria, e i "pluralisti" che pensavano addirittura a una origine separata per tutte le cellule ematiche che quindi avrebbero avuto progenitori specifici.

Tornato in Italia, Ferrata diventò il capofila della *ematologia*, disciplina che proprio allora andava individualizzandosi raccogliendo i risultati di ricerche embriologiche, istologiche, anatomo-comparate e cliniche; il suo nome si contrappose subito a quello degli anatomo-patologi Pio Foà e Guido Banti sostenitori di teorie dualiste. Nella penisola iniziò, nei dettagli teorici e sulla base di ben mirate osservazioni sperimentali e cliniche, a differenziarsi anche dal suo maestro Pappenheim.

L'interpretazione unitaria dell'emopoiesi ebbe immediate ripercussioni terminologiche: Ferrata, raccogliendo anche un suggerimento di Luigi Zoja, introdusse il termine *emocitoblasto* (dal greco *haima*, sangue; *kytos*, vaso cavo, cellula; *blastos*, germe, seme) per indicare la cellula dalla quale vanno differenziandosi "cinque tipi cellulari progenitori rispettivamente degli eritrociti, dei granulociti, dei linfociti, dei monociti e delle piastrine"²¹. Si trattava di un elemento pluripotente, la "cellula staminale dei parenchimi emopoietici"²², identificato su base morfologica come caratterizzato "da un nucleo scarsamente colorabile, provveduto di più o meno numerosi nucleoli [da 2 a 5] nel quale la cromatina costituisce un reticolo finissimo e omogeneo, e da un protoplasma fortemente basofilo, assolutamente privo di granuli sia specifici che azzurrofilo"²³, in grado di generare le varie linee cellulari ematiche. A chi, come l'internista Ferdinando Micheli, lo criticava per l'inopportunità di introdurre nomi nuovi in un settore già molto complicato, Ferrata rispondeva sottolineando l'utilità di questo vocabolo che "a noi sembra chiarisca e semplifichi l'intricata terminologia ematologica che di solito adopera nomi che non corrispondono esattamente al concetto che vogliono esprimere". Lungi dal rappresentare una pura questio-

ne *nominalistica*, dare il nome etimologicamente corretto a uno snodo così importante dell'ontogenesi ematica costituiva un contributo di rilievo alla nuova scienza ematologica, nella quale riduceva la confusione ponendo nella giusta posizione funzionale un elemento progenitore centrale. Infatti, sostenne Ferrata, "Come chiamare queste cellule con un nome più proprio di *emocitoblasto* che sta ad indicare letterariamente *generatore delle cellule del sangue*?"²⁴

Studiando l'evoluzione di queste cellule lungo la linea eritrocitaria scoprì un fenomeno che diventerà internazionalmente noto come *fenomeno paradossale di Ferrata*, consistente in una intensa basofilia citoplasmatica²⁵. Infatti l'emocitoblasto, prima di dar inizio al differenziamento con cui diventerà poi una cellula matura acidofila, "intensifica spiccatamente - ed in apparenza *paradossalmente* - la basofilia del proprio citoplasma"²⁶. Si tratta in realtà di un fenomeno soltanto apparentemente paradossale in quanto espressione della sintesi esuberante di RNA citoplasmatico "finalizzata alla intensa attività cariocinetica cui l'Emocitoblasto ed i giovani progenitori pluripotenti stanno andando incontro, per provvedere alla congrua *amplificazione* delle progenie cellulari che si verifica nel divenire ontogenetico della emolinfopoiesi"²⁷.

Intanto sostanziali cambiamenti nella carriera di Ferrata si andarono profilando nel 1912 con la chiamata all'Università di Napoli come coadiutore nell'Istituto di patologia medica diretto da Pietro Castellino, e direttore dei Laboratori di chimica e microscopia clinica. In quello stesso anno pubblicò il libro che può considerarsi l'atto di fondazione dell'ematologia italiana: *La morfologia del sangue normale e patologico* edito dalla Società Editrice Libreria di Milano. Ma la sua mente semplificatrice non poteva placarsi in una teoria a cui aveva dato contributi originali sulla linea di altri ricercatori, primo fra tutti Pappenheim, e che, evidentemente, era una chiara dimostrazione di quanto la bellezza in campo scientifico risiedesse nella potatura, nella capacità di dominare il complesso con il semplice. Ferrata aveva certamente il gusto estetico dello spiegare una moltitudine di fenomeni sulla base di un principio unitario, nel trovare uno schema elementare svelato oltre le apparenze

caotiche e multiformi delle forme ematologiche.

Spingendo ancora più a fondo la tendenza semplificatrice della sua ricerca, nel suo libro, ipotizzò allora l'esistenza, "a monte", di una cellula ancora più indifferenziata dell'emocitoblasto, presente sia nell'embrione che nel tessuto mesenchimale dell'adulto (tessuto istiocitario diffuso o sistema reticolo-endoteliale) in grado di riattivare un'attività ematopoietica in talune situazioni patologiche: l'*emoistioblasto* (dal greco *haima*, sangue; *histos*, tessuto; *blastos*, germe, seme) o *cellula di Ferrata* che nelle fasi embrionali primitive produrrebbe i *megaloblasti* mentre nel connettivo dell'adulto, in particolari condizioni patologiche, determinerebbe la formazione delle cellule ematiche. La specificità progressiva che dall'elemento pluripotente si andrebbe a raggiungere lungo il processo differenziativo, sarebbe dipesa dalle influenze dei tessuti, quello che oggi si può indicare come "microambiente induttivo" locale con componenti sia cellulari che umorali²⁸.

Spesso in campo scientifico, un preciso schema classificativo genera automaticamente delle prospettive interpretative nuove, come infatti si verificò con l'inquadramento su base morfogenetica di varie sindromi ematologiche, *in primis* delle leucemie. Dall'alterazione dell'ordine stabilito nella concatenazione genetica dei vari elementi del sangue, ne discendevano le varie situazioni patologiche, che trovavano allora una collocazione tassonomica razionale.

Con lo scoppio della guerra Ferrata venne chiamato a dirigere l'Ospedale Militare «Casa Industria» di Brescia presso la 7^a armata, consulente internista del 3° corpo d'armata e poi della 7^a armata con il grado di capitano medico, spesso impegnato con pazienti affetti da splenomegalia, generalmente di natura malarica²⁹. Non andò al fronte perché assegnato al servizio sanitario sedentario a causa di un difetto nella deambulazione, corretto con scarpa ortopedica, per esiti di frattura di un femore per incidente automobilistico. A Brescia ebbe la fortuna di incontrare il tenente colonnello medico Enrico Emilio Franco, un anatomo-patologo veneziano con il quale, tramite la sistematica applicazione dell'agobiopsia splenica

nei molti pazienti splenomegalici che affluivano all'ospedale, fra i quali non mancavano i pazienti leucemici, riuscì a delimitare maggiormente i contorni morfologici ipotetici dell'emoistioblasto³⁰. Importante fu anche la collaborazione con il suo sergente di sanità Alessandro Esposito, che poi laureatosi in Medicina lo raggiungerà anni dopo a Pavia nella Clinica medica.

Durante gli eventi bellici pose nuovamente mano al testo di ematologia che si era esaurito in breve tempo. La Società Editrice Libreria, fin dal 1914, propose una seconda edizione, ma nel frattempo il materiale era talmente lievitato che Ferrata decise di por mano a una nuova opera; il primo tomo (1918) corrispondeva a una nuova edizione raddoppiata del vecchio testo, mentre il secondo volume (1923), del tutto originale, avrebbe poi compreso la patologia speciale e la clinica³¹. Il nuovo trattato, dedicato alla moglie Maria Tempini, portava il titolo *Le emopatie*, e nella prefazione, scritta da "zona di guerra", l'autore ricordava di aver voluto

*"compiere opera di italianità, contribuendo alla dimostrazione di non essere sempre indispensabile ricorrere alla traduzione di Trattati stranieri per insegnare alla nostra gioventù, persuaso che la grande diffusione delle traduzioni, spesso non giustificata, è quella che inconsciamente nei giovani a poco a poco crea una riprovevole servitù mentale"*³².

Con questa produzione sia trattatistica che di ricerca avanzata, e le citazioni sempre più frequenti, una solida reputazione era oramai raggiunta internazionalmente. Nel 1920 Ferrata veniva giudicato maturo per l'insegnamento della Clinica medica nell'Università di Messina, nel 1920-21 diventava vice-direttore della Clinica medica dell'Università di Napoli, incaricato del corso sulla "Tubercolosi" e l'anno accademico seguente veniva incaricato, con voto unanime della facoltà medica, dell'insegnamento della Patologia medica ancora a Messina. Intanto in una nota, purtroppo non sviluppata pienamente, aveva segnalato nel 1920 la scomparsa completa della eritropoiesi megaloblastica del periodo embrionale non appena inizia la funzione emopoietica del fegato³³. "Questa affermazione pone Ferrata fra i precursori della terapia epatica dell'anemia perniciosa

scoperta dagli americani alcuni anni dopo ossia nel 1927, terapia epatica che, come è noto, fa scomparire rapidamente la eritropoiesi megaloblastica, così come nell'embrione normale l'abbozzo epatico fa scomparire i megaloblasti³⁴. Questo importante lavoro venne pubblicato sul primo numero del periodico che Ferrata aveva fondato con Carlo Moreschi, *Haematologica*, la rivista in corso più antica dedicata al sangue e tuttora una delle più classiche in campo ematologico. Dopo la scoperta della terapia epatica dell'anemia perniciosa da parte di George Richard Minot, William Parry Murphy e George Hoyt Whipple (che valse loro il premio Nobel per la medicina nel 1934), Ferrata tornò sull'argomento reinterpretando i loro risultati sulla base delle osservazioni personali³⁵:

Con l'inizio dell'abbozzo epatico nell'embrione cessa la formazione dei megaloblasti e si inizia quella normocitica: persistono ancora, anche nel sangue circolante del fegato, megaloblasti e megalociti, ma con caratteri di invecchiamento: in altri termini, la comparsa del fegato segna la fine rapida e definitiva del periodo megaloblastico.

[...] non sembra illogico ammettere tra funzionalità epatica e formazione megaloblastica un certo antagonismo e che non sia possibile a fegato integro la ricomparsa dei megalociti e dell'ipercromia, il riprodursi cioè di ciò che nell'embrione avviene nel periodo preepatico e che si esaurisce appena si manifesta il primo abbozzo del fegato.

Se tra fegato ed evoluzione megaloblastica della cellula mesenchimale vi è un contrasto [...] noi potremmo concepire l'anemia perniciosa progressiva come una insufficienza epatica, dove il fegato dell'ammalato viene a mancare di quell'azione che nell'embrione rapidamente inibisce l'evoluzione megaloblastica, azione che nell'adulto è costante per tutta la vita, in condizioni normali.

La somministrazione di fegato normale avrebbe per ciò una azione regolatrice, inibendo - come già il primo abbozzo epatico nell'embrione - l'evoluzione megaloblastica delle cellule mesenchimali, caratteristica dell'anemia perniciosa.

Nel 1922 Ferrata venne giudicato maturo nel concorso di Clinica medica dell'Università di Sassari e nello stesso anno si classificò primo nel concorso per la cattedra di Patologia speciale medica dell'Università di Parma. Dopo un altro incarico d'inse-

gnamento di Patologia speciale medica nella Università di Siena, finalmente, dal dicembre 1924 approdò alla sede definitiva con un incarico di Clinica medica a Pavia e dal 1° marzo 1926 con il conseguimento della cattedra³⁶. Nel gennaio di quell'anno assistette Camillo Golgi³⁷ negli ultimi momenti della sua vita: il periodo aureo della patologia generale e dell'istologia consegnava il testimone all'ematologia.

4. Pavia

A Pavia Ferrata continuò le sue ricerche ma il periodo scientificamente creativo era oramai esaurito, poche le ricerche personali³⁸, mentre iniziavano ad afferire molti allievi che costituirono ben presto una "scuola" della quale avrebbero orgogliosamente rivendicato l'appartenenza: la "scuola di Ferrata", appunto³⁹. Uno dei primi fu Giovanni Di Guglielmo il cui nome è rimasto legato all'importante "malattia di Di Guglielmo" (eritemia acuta pura), che fu a Pavia professore di Patologia medica dal 1928 al 1931⁴⁰.

Ogni giorno, compreso il sabato, Ferrata impartiva le sue lezioni che duravano un'ora e mezza "senza mai mancare nè farsi sostituire"⁴¹; dato il loro carattere pratico e la loro utilità venivano seguite anche dagli assistenti e da alcuni medici generici.

Con i suoi allievi era estremamente liberale, non cercava mai di imporre le sue teorie lasciando la più ampia libertà di ricerca, come testimonia Edoardo Storti a proposito di un disaccordo con il maestro sulla natura delle leucemie⁴². Una testimonianza confermata da un altro allievo, Carlo Mauri⁴³:

Nei suoi rapporti con gli allievi Ferrata si astenne sempre dall'ipse dixit. È questo un ulteriore segno dell'intelligenza del Maestro e della nobiltà e lungimiranza del Suo animo. Ciò favorì la libera e originale maturazione scientifica degli allievi più dotati, che dalle concezioni ferratiane trassero ispirazione ma non ne furono succubi. Ne potrei offrire numerosi esempi, ma basterà accennare alla situazione in cui venne a trovarsi Edoardo Storti. A seguito delle sue ricerche sulle leucemie sperimentali, lo Storti negli anni '30 si orientò apertamente verso la natura neoplastica delle leucemie, mentre Ferrata - pur non ostacolando in nessun modo le

indagini dell'allievo - si mantenne fedele, forse con qualche segreta perplessità, ai suoi originari concetti della loro natura iperplastica e della genesi sistemica del processo.

I suoi interessi, che non erano mai rimasti ristretti alla sola ematologia, anche se proprio in questo campo poterono dispiegarsi fruttuosamente, andarono ad investire molti settori della medicina interna su temi quali: le coliti, l'ipertiroidismo, le ematurie, la terapia vaccinica delle malattie infettive (melitense). Con i suoi allievi pose mano a un manuale per medici e studenti sulle nefropatie⁴⁴. Più passavano gli anni, più Ferrata si spostava nei suoi scritti su argomenti clinici⁴⁵ impegnandosi anche nella direzione di un trattato di *Diagnostica medica differenziale*⁴⁶. Tuttavia l'ematologia rimase sempre l'ambito privilegiato della sua attività e ben presto si iniziò a parlare di "scuola ematologica pavese" per indicarne la rilevanza, anche internazionale. Importanti furono i suoi lavori di sintesi sulla classificazione delle malattie del sangue, in particolare le leucemie distinte in acute (granulocitica, linfocitica, monocitica ed emocitoblastica) e croniche (linfocitica, granulocitica, monocitica), sull'indicazione della splenectomia, sulle applicazioni ematologiche dei raggi X e il volume scritto con l'allievo Aminta Fieschi sulle emopatie acute.

Il 23 giugno 1935 Ferrata presiedette la prima riunione della neonata Società Italiana di Ematologia nell'aula della Clinica medica pavese. Fu anche presidente della Società Medico-Chirurgica di Pavia, della Società Lombarda di Medicina Interna, membro del Consiglio Nazionale delle Ricerche e della commissione per la riforma universitaria. Per la sua fama veniva spesso chiamato a tenere consulti in Italia, ma anche in Svizzera, in Francia e per ben tre volte a Bucarest, per la regina-madre.

Pavia gli era congeniale per la sua tradizione scientifica e per quanto poteva offrire sul piano clinico, soprattutto dopo lo spostamento nella nuova sede del Policlinico San Matteo, che assegnava ampi spazi per la degenza e la ricerca alla Clinica medica. Pavia, poi, gli rendeva facilmente accessibile il suo "rifugio" per le vacan-

ze, la bellissima villa di Montisola sul lago d'Iseo, dove la sua figura la si vedeva camminare sulle colline, la mano sul bastone, con indosso un maglione e il cappello floscio in testa⁴⁷. Là andava a caccia di uccelli di passaggio, salendo sul crinale della collina dov'era il roccolo con il richiamo, talvolta accompagnato da Storti che nei mesi di settembre, prima dell'annuale congresso della Società Italiana di Medicina Interna, era sempre ospite per 10-12 giorni, provvisto di un'ampia documentazione bibliografica.

Ferrata era un uomo molto vitale, ricordato con rimpianto e ammirazione dai suoi allievi⁴⁸:

Sulla soglia di una sala affollata di congressisti ecco apparire la sua bella persona: alta, eretta, sicura, impeccabile nella distinzione dell'abito, dignitosa come sempre, quasi spavalda nell'immane farfallino al collo, ma subito mitigata, nella immediata padronanza esercitata sull'ambiente, da un tranquillo, benevolo, largo sorriso, da un affabile saluto della mano. Un attimo di arresto sulla soglia, poi entra: la sua presenza in quel luogo non è quella di uno dei tanti alti personaggi, è un «ecco Ferrata» mormorato qua e là con rispetto. [...]

Esprimeva una felicità che non era soltanto fisica, ma era pienezza sensitiva di libertà nella natura esuberante e gioia della ospitalità, che esercitava sempre generosamente e con semplicità, e che in quelle circostanze si esprimeva in quei suoi occhi azzurri da biondo, sempre per verità benevoli e lucenti di sincera esultanza.

A chi non lo conosceva bene appariva "di temperamento propenso [...] ai piaceri del buon vivere, così da essere ritenuto da molti incline verso una concezione edonistica della vita. Aveva infatti una forte esigenza del bello, dalle arti figurative alle arti minori, specie di antiquariato. Era sua consuetudine, nei tardi pomeriggi e con la compagnia di un fedele amico, visitare gli antiquari e arricchire spesso di qualche buon acquisto l'arredo di casa. Voleva la casa bella e ricca, oltrechè confortevole al massimo [...]. Indulgeva alla caccia e agli inviti, apprezzava la buona cucina, curava il vestir bene"⁴⁹. Amava la sua tenuta agricola di Travagliato dove si recava spesso "vigilando sul buon andamento del podere, sulle semine, sui raccolti, sulla tenuta del bestiame, su acquisti e

vendite, nonché sul benessere dei dipendenti". Non si trattava soltanto di affari, della gestione di un accorto investimento patrimoniale; infatti per Ferrata "la terra era una espressione essenziale e quasi mitica della vita dell'uomo, della realtà esistente, fondamento di salute fisica e psichica per l'uomo"⁵⁰.

Tuttavia sotto questa apparenza di grande vitalità e vivacità, Ferrata nascondeva un animo profondamente malinconico, che solo i più intimi dei suoi amici e collaboratori conoscevano realmente. Era un profondo travaglio esistenziale "quasi una *tristezza cosmica*, che attingeva avidamente anche dal Leopardi, il suo più congeniale e preferito autore. Con il passare del tempo il fascino della solitudine si insinuava man mano nel suo spirito pur senza alterare sensibilmente i rapporti con l'ambiente: scelse infatti il motto *Beata solitudo, sola beatitudo* per un magnifico servizio da tavola per la campagna". Amava anche Foscolo, Manzoni e Fogazzaro e tenne una conferenza commemorativa a Recanati, sulle malattie che avevano afflitto Leopardi.

Il 9 marzo 1946, nelle prime ore del mattino, Ferrata moriva improvvisamente nella Clinica medica di Pavia. Poco dopo la sua scomparsa uscì il manuale *Le malattie del sangue* pubblicato da Storti (1946) e il grande *Trattato delle malattie dell'apparato digerente* (1947).

Con Ferrata scompariva la figura dell'Università di Pavia di forse maggior prestigio internazionale, dopo Golgi, nella prima metà del Novecento. Il termine *emoistioblasto*, e quello da esso derivato *emoistiocita*, utilizzati come sinonimi di *Ferrata cells*, passarono nella letteratura internazionale⁵¹. Le sue teorie ematogenetiche hanno subito revisioni, anche terminologiche, nel corso degli anni, ma non sono mai state realmente confutate, e anzi hanno ricevuto recentemente, con gli sviluppi delle ricerche sulle cellule staminali, importanti apprezzamenti e talvolta significative conferme più o meno dirette.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. MAZZARELLO P., CALLIGARO A.L., CALLIGARO A., *Giulio Bizzozero: a pioneer of cell biology*. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2001, 2:776-781, part. p. 780.
2. FERRATA A. *Curriculum vitae*. Tipografia Turbanti, Siena, 1924. Da ora in avanti CV. Ringrazio il Prof. Edoardo Ascari che mi ha fornito una copia di questa pubblicazione. Negli uffici amministrativi dell'Università di Pavia risulta smarrito il fascicolo personale di Ferrata.
3. Elenchi delle pubblicazioni di Ferrata si trovano in: CRESPI M., *Ferrata Adolfo*. Dizionario Biografico degli Italiani Roma, Istituto della Enciclopedia Italiana, Treccani, vol. 46, pp.752-755 e in: MAURI C., *Adolfo Ferrata istologo, ematologo, immunologo, internista*. Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia 1996; 110 (suppl. 1):27-41.
4. Cfr. FERRATA A., *Alcune particolarità istologiche sulla capsula del Bowman in via di sviluppo*. Rendiconti dell'Associazione Medico-Chirurgica di Parma 1903; 4:25-26; ID., *Contributo allo studio della fisiologia del rene: ricerche microscopiche*. La Riforma Medica 1903; 19:872-875; ID., *Sui fenomeni di secrezione della cellula renale*. Archivio di Fisiologia 1905; 2:581-588; ID., *Sull'anatomia, sullo sviluppo e sulla funzione del rene*. Archivio Italiano di anatomia e Embriologia 1905; 4:505-550.
5. INTROZZI P., *Adolfo Ferrata e gli sviluppi dell'ematologia*. In: STORTI E., ASCARI E. (a cura di), *Onoranze ad Adolfo Ferrata nel centenario della nascita*. Istituto Lombardo - Accademia di Scienze e Lettere, Incontro di Studio (1980) p. 12; cfr. ID., *L'oeuvre hematologique d'Adolfo Ferrata*. Scientia Medica Italica 1958; 7:71-79 part. p. 73; ID., *Figure illustri della clinica medica e della ematologia dell'università di Pavia*. In: *Discipline e maestri dell'ateneo pavese*. Milano, Mondadori e Università di Pavia, 1961, pp. 321-335, part. pp. 330-334.
6. FERRATA A., *Sulla base anatomica della tetania infantile*. La Pediatria 1905; 13:537-544.
7. FERRATA A., *Sul nucleolo della cellula nervosa*. Monitore Zoologico Italiano 1905; 16:170-171; ID., *Sul nucleolo della cellula nervosa*. Rendiconti dell'Associazione Medico-Chirurgica di Parma 1905; 6:47-55; ID., *Sulla struttura del nucleolo*. Archivio di Fisiologia 1906; 3:303-308; ID., *Sulla struttura del nucleolo*. Atti della IV riunione della Società Italiana di Patologia (Supplemento del Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia), Pavia, Tipografia e Legatoria Cooperativa, 1906, pp. 226-228; ID., *Rapporti fra nucleolo, nucleo e granulazioni del protoplasma*. Monitore Zoologico Italiano 1906; 17:326-327.

8. FERRATA A., MORUZZI G., *Studio istologico e chimico della mucosa intestinale*. Atti della IV riunione della Società Italiana di Patologia (Supplemento del Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia), Pavia, Tipografia e Legatoria Cooperativa, 1906, pp. 307-315.
9. Ferrata smentì la teoria del clinico medico di Siena, Vincenzo Patella, secondo cui i globuli bianchi mononucleati "sono cellule necrotiche cadute dall'intima vasale"; cfr. FERRATA A., *Sui globuli bianchi mononucleati*. Archivio per le Scienze Mediche 1906; 30:217-249.
10. Ivi, p. 246.
11. Ivi, p. 247.
12. Cfr. FERRATA A., *Über die plasmosomischen Körper und über eine matachromatische Färbung des Protoplasmas der uninucleären Leukocyten im Blut und in den blutbildenden Organen*. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 1907; 187:351-360.
13. CV p. 1; cfr. ASCARI E. *Clinici e patologi medici dell'Università di Pavia*, 1883-2003. Pavia, Fondazione Ferrata-Storti, 2004, p. 39.
14. FERRATA A., *Die Unwirksamkeit der komplexen Hämolsine in salzfreien Lösungen und ihre Ursache*. Berliner klinische Wochenschrift 1907; 44 (13):366-372.
15. BASERGA A., *Il contributo di Ferrata all'Immunologia*. In: STORTI E., ASCARI E. (a cura di), *Onoranze ad Adolfo Ferrata nel centenario della nascita*. Istituto Lombardo - Accademia di Scienze e Lettere, Incontro di Studio (1980) pp. 23-24.
16. Ferrata non abbandonò comunque del tutto lo studio del complemento tornando ad occuparsene otto anni dopo; cfr. FERRATA A., GUGLIELMO G., *Sul meccanismo di azione del complemento*. Folia Medica 1915; 1:308-321.
17. FERRATA A., *Über die Klassifizierung der Leukozyten des Blutes*. Folia Haematologica 1908; 5:655-675; ID., *Können die polynucleären Leukozyten auch von den uninucleären des Blutes abstammen?* Folia Haematologica 1908; 6:160-164.
18. CV *op. cit.* nota 2, p. 1; Cfr. ASCARI *Clinici e patologi medici ... op. cit.* p.39.
19. MAURI C., *Adolfo Ferrata istologo, ematologo ... op. cit.* p.30.
20. PAPPENHEIM A., FERRATA A., *Über die verschiedenen lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Blutes, mit spezieller Berücksichtigung der grossen Mononucleären des Normalblutes und ihrer Beziehung zu Lymphocyten und myeloidischen Lymphoidzellen. Am Meerschweinchen demonstriert*. Folia Haematologica 1910; 10:78-208. In aggiunta Ferrata pubblicò, in quel periodo, altri lavori su questa importante rivista tedesca; cfr. FERRATA A., *Über die klinische und morphologische Bedeutung der vitalfärbbaren Substanz und die basophile Punktierung der Erythrozyten*. Folia Haematologica 1910; 9:253-277; FERRATA A., ROBERT-TIS-

- SOT C., *Einige Feststellungen über die Vorstufen der Granulozyten*. Folia Haematologica 1910; 9:549-552; FERRATA A., BOSELLI, ROBERT-TISSOT E., *Über die basophilen Substanzen, welche in den Erythroblasten und Erythrozyten in frischen und in fixierten Trockenpräparaten enthalten sind*. Folia Haematologica 1910; 10:451-458; FERRATA A., VIGLIOLI G., *Über die Cabotschen Ringkörper, die azurophilen Granulationen und die azurophilen Polychromatophylie der Erythrozyten*. Folia Haematologica 1911; 11:315-326.
21. FERRATA A., *Le emopatie*. Milano, Società Editrice Libreria, 1918, p. 446. Il testo ebbe una rapida risonanza internazionale, cfr. ad esempio SABIN F.R., *The vitally stainable granules as a specific criterion for erythroblasts and the differentiation of the three strains of the white blood-cells as seen in the living chick'syolk-sac*. John Hopkins Hospital Bulletin 1921; 368 (October):314-321.
22. STORTI E., *Attualità dell'opera ematologica di Adolfo Ferrata*. In: STORTI E., ASCARI E. (a cura di), *Onoranze ad Adolfo Ferrata nel centenario della nascita*. Istituto Lombardo, Accademia di Scienze e Lettere, Incontro di Studio (1980) p. 18.
23. FERRATA A., *La morfogenesi dei leucociti in condizioni normali e nelle leucemie*. Atti dell'VIII riunione della Società Italiana di Patologia, Firenze, Società Tipografica Fiorentina, 1913, pp. 346-355, part. p. 347; cfr. ASCARI E., *Clinici e patologi medici ... op. cit.* p. 41.
24. FERRATA A., *Le emopatie, op. cit.* p. 447.
25. FERRATA A., NEGREIROS RINALDI, *Sulle cellule linfoidi a tipo proeritroblastico e promegaloblastico nell'embrione, nell'animale adulto, in condizioni normali e patologiche*. Il Tommasi, Giornale di Biologia, Medicina e Chirurgia 1913; 8:1-23 (estratto); FERRATA A., *Le emopatie, op. cit.* p. 129 e p. 459. Cfr. FERRATA A., *La morfogenesi dei leucociti ... op. cit.* p. 347.
26. ASTALDI G., *L'emocitoblasto di Adolfo Ferrata*. Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia 1996; 110 (suppl.1):15-25, part. p. 21.
27. Ivi.
28. ASCARI E., *Clinici e patologi medici ...* p. 43.
29. CV *op. cit.* p. 2; cfr. INTROZZI P., *Adolfo Ferrata e gli sviluppi ... op. cit.* p. 12.
30. FRANCO E.E., FERRATA A., *Cellule istioidei (emotioiblasti) e loro derivati nel sangue circolante*. Archivio per le Scienze Mediche 1919; 42:109-115.
31. Una seconda edizione ampliata, scritta con la collaborazione degli allievi, vedrà la luce negli anni 1933-35.
32. FERRATA A., *Le emopatie, op. cit.*
33. FERRATA A., *Sulla patogenesi e sulla essenza delle anemie a tipo pernicioso*. Haematologica 1920; 1:48-60.

34. INTROZZI P., *Adolfo Ferrata e gli sviluppi ... op. cit.* p. 16; cfr. INTROZZI P., *Adolfo Ferrata*. Università degli Studi di Pavia - Annuario per gli anni accademici 1944-47, Pavia, Tipografia Mario Ponzio, 1947, pp. 399-404, in part. p. 401.
35. FERRATA A., *La teoria epatica e suo probabile meccanismo d'azione nelle anemie a tipo pernicioso*. Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia 1929; 43:171-182, part. pp. 181-182.
36. CV *op. cit.* nota 2 pp. 2-3; Sulle date dell'assunzione in carico a Pavia si veda: Regia Università degli Studi di Pavia, Registro dello Stato di Servizio del Personale Insegnante ed Amministrativo in Funzione n. 4; cfr. MAURI C., *Adolfo Ferrata istologo, ematologo ... op. cit.* p. 33.
37. MAZZARELLO P., *La struttura nascosta. La vita di Camillo Golgi*. Bologna, Cisalpino Istituto Editoriale Universitario - Monduzzi, 1996, p. 506.
38. MAURI C., *Adolfo Ferrata istologo, ematologo ... op. cit.* p. 34.
39. Fra gli allievi diretti di Ferrata ricordiamo: Giovanni Di Guglielmo, Edoardo Storti, Vittorio Malamani, Luigi Villa, Aminta Fieschi, Giovanni Astaldi, Paolo Introzzi, Angelo Baserga, Giuseppe Pellegrini, Carlo Mauri, Paolo Larizza; cfr. FIESCHI A., *La scuola di Adolfo Ferrata*. In: DI STORTI E., ASCARI E. (a cura), *Onoranze ad Adolfo Ferrata nel centenario della nascita*. (Istituto Lombardo - Accademia di Scienze e Lettere, Incontro di Studio (1980) pp. 29-34.
40. BAIN B.J., *Di Guglielmo and his syndromes*. British Journal of Haematology 2003; 120:939-943.
41. FIESCHI A., *La scuola di Adolfo Ferrata ... op. cit.* p. 29.
42. STORTI E., *Adolfo Ferrata - Il ricordo di un allievo*. Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia 1996; 110 (suppl. 1): 7-10, part. pp. 8-9; cfr. MAURI C., *Adolfo Ferrata istologo, ematologo ... op. cit.* p. 34.
43. MAURI C., *Adolfo Ferrata istologo, ematologo ... op. cit.* p. 34.
44. FERRATA A. (a cura di), *Le nefropatie. Manuale per medici e studenti*. Bergamo, Istituto italiano di arti grafiche, 1940.
45. Su Ferrata clinico medico cfr. PELLEGRINI G., *Adolfo Ferrata clinico-medico*. In: STORTI E., ASCARI E. (a cura di), *Onoranze ad Adolfo Ferrata nel centenario della nascita*. Istituto Lombardo - Accademia di Scienze e Lettere, Incontro di Studio (1980) pp. 25-28 e MALAMANI V., *Ferrata clinico*. Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia 1996; 110 (suppl. 1):11-14.
46. FERRATA A. (a cura di), *Diagnostica medica differenziale*, Milano, Wassermann, 1929, II ed. 1939.
47. STORTI E., *Adolfo Ferrata ... op. cit.* p. 10; VILLA L., *La figura umana di Adolfo Ferrata*. In: STORTI E., ASCARI E. (a cura di), *Onoranze ad Adolfo Ferrata nel cen-*

- tenario della nascita*. Istituto Lombardo - Accademia di Scienze e Lettere, Incontro di Studio (1980) pp. 4-9; part. p. 5.
48. VILLA L., *La figura umana ... op. cit.* pp. 4-5.
 49. Ivi, p. 7.
 50. Ivi, p. 8.
 51. Cfr., ad esempio, i classici testi di ematologia: BESSIS M., *Cellules du sang normal et pathologique*. Paris, Masson, 1972, p. 140; WILLIAMS W.J., BUTLER E., ERSLEV A.J., RUNDLES R.W., *Hematology*. New York, McGraw-Hill Book Company, 1972, p. 560 e p. 680 plate 5 (5-1, 2).

Correspondence should be addressed to:

Paolo Mazzarello, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Patologia Generale "C. Golgi", Piazza Botta 10, 27100 Pavia - I.
e-mail: paolo.mazzarello@unipv.it