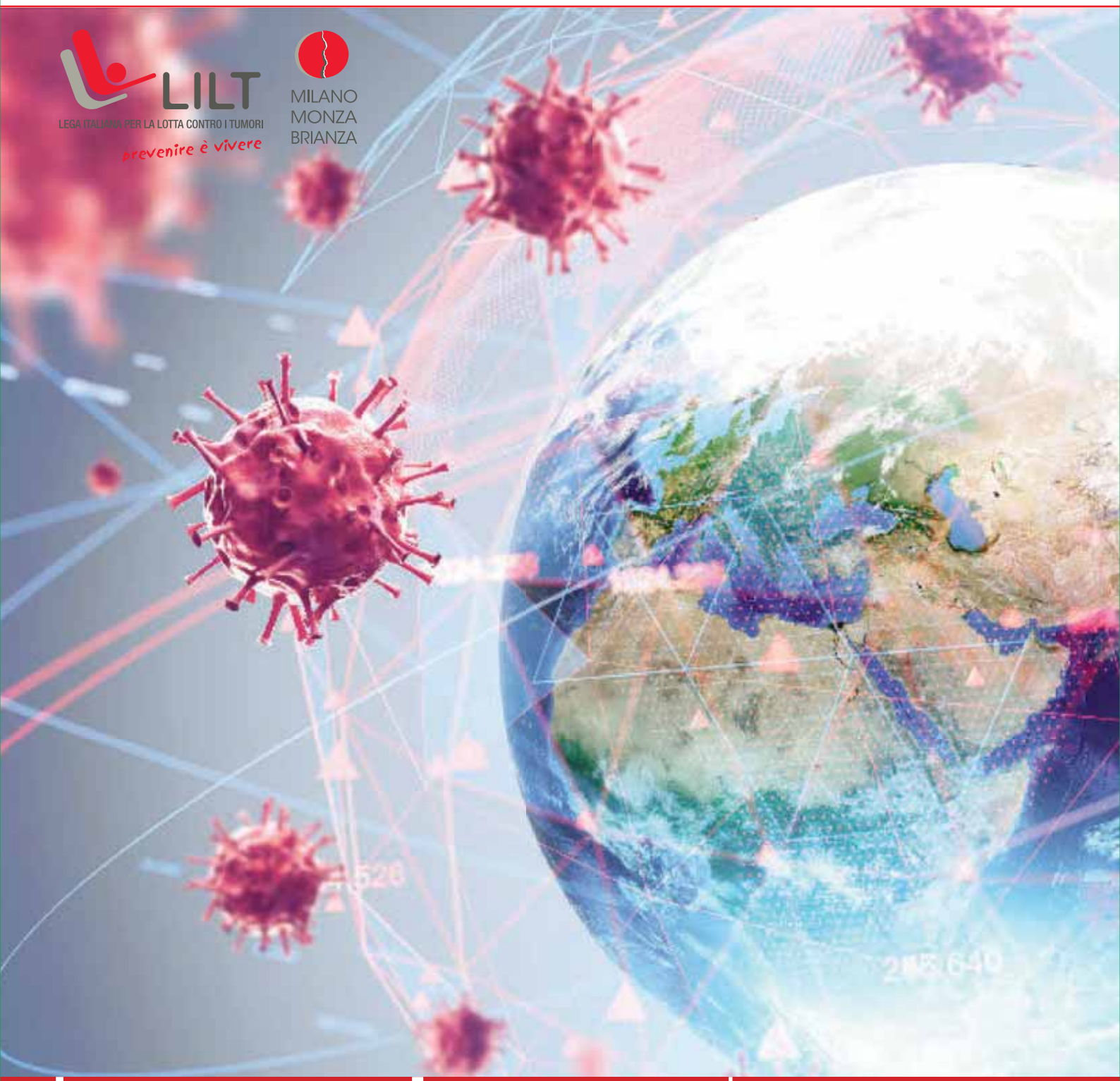
2021

ControCancro

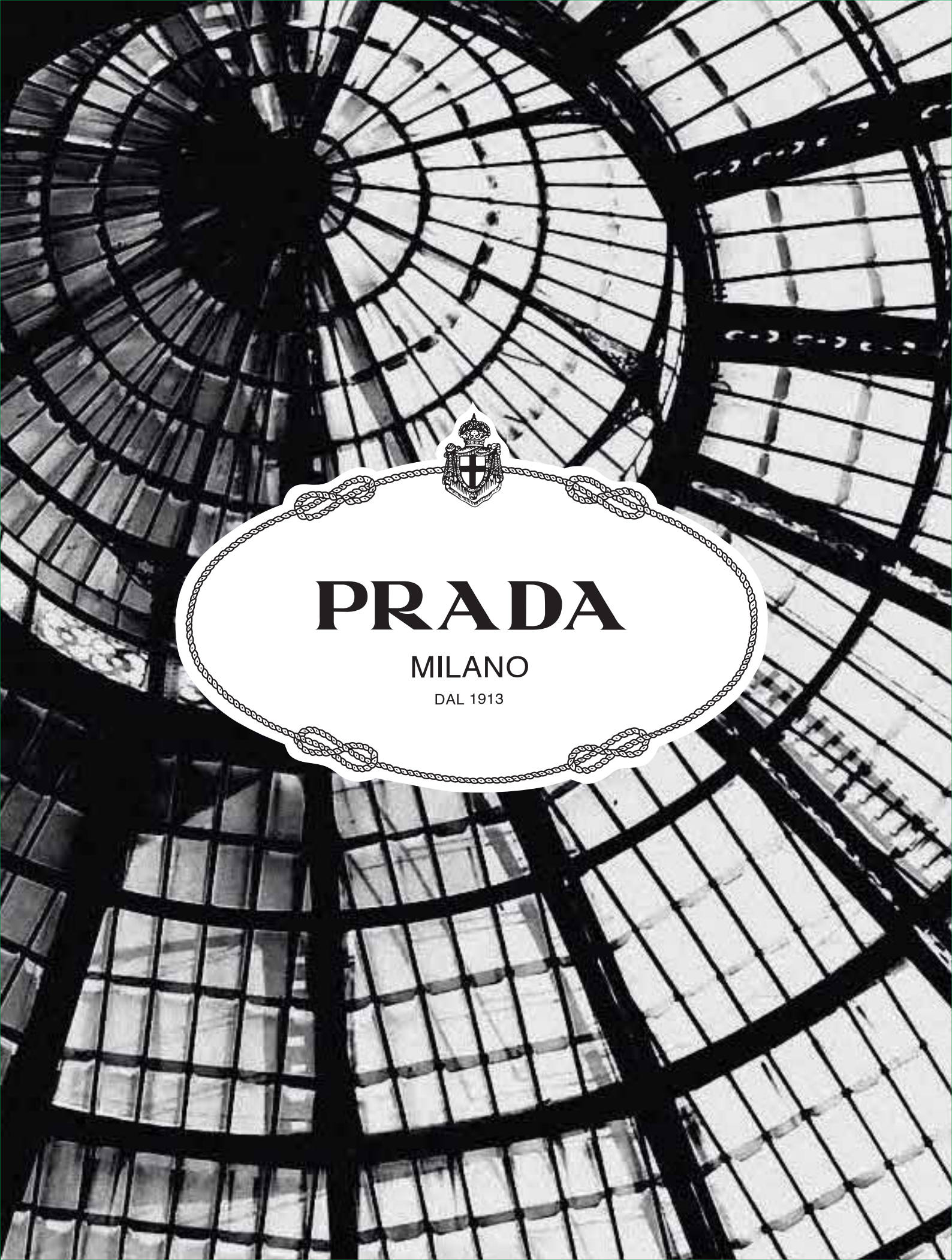
LILT Milano Monza Brianza APS



Battuti sul tempo dalla pandemia

L'immunità che protegge tutti

Alimentare la macchina per alimentare la salute


PRADA
MILANO
DAL 1913

FSI

Dal 2016

MOTORE PER LA CRESCITA SOSTENIBILE
in partnership con le imprese italiane

FSI è il maggior fondo di investimento in capitale di rischio interamente dedicato alle medie imprese italiane con potenziale di crescita

la nostra vision

CREARE VALORE

PERIMETRO

Imprese del mid-market con potenziale di sviluppo e crescita

APPROCCIO

Disciplina d'investimento e focus su operazioni proprietarie

CREAZIONE DI VALORE

Sviluppo delle aziende attraverso crescita organica e acquisizioni

FSI

Via San Marco, 21 A - 20121 Milano
Tel. +39 02 22 60 141
Fax +39 02 22 60 14 222

LILT
LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
prevenire è vivere

MILANO
MONZA
BRIANZA

IL CANCRO
NON SI FERMA
A UN METRO
DI DISTANZA.

MA DI FRONTE ALLA
PREVENZIONE,
SÌ.

L'arma più efficace per combattere il cancro è la prevenzione.
GLI AMBULATORI LILT SONO APERTI IN SICUREZZA PER LA TUA DIAGNOSI PRECOCE.
Prenota subito visite ed esami su **spaziolilt.mi.it**.

ControCancro 2021
Rivista della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori Milano Monza Brianza APS

Editore e Proprietario:
Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori Milano Monza Brianza APS

Direttore Responsabile:
Marco Alloisio

A cura di:
Elena Ilaria Malvezzi
Alessandra Coen
Gianna Tinini

Segreteria di redazione:
Annunziata Asaro

Fotografie:
Adobe Stock

Progetto grafico, impaginazione e ricerca iconografica:
Luisa Torreni

Direzione e redazione:
Via Venezian, 1- 20133 Milano
Tel. 02.4952.1 - Fax 02.266.34.84
www.legatumori.mi.it
info@legatumori.mi.it

Stampa:
Ancora
Via Benigno Crespi 30
20159 Milano

La riproduzione totale o parziale degli articoli e delle notizie contenute nel presente fascicolo è libera - ove non diversamente specificato - ma subordinata alla citazione della fonte

LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI MILANO MONZA BRIANZA APS

Consiglio Direttivo
Presidente
Marco Alloisio
Vice Presidente
Maria Bonfanti
Consiglieri
Enrico Maria Bignami
Marino Busnelli
Ludovica Cofrancesco
Antonella De Martino
Claudio Tatozzi

Organo di controllo
Presidente
Carlo Winkelmann
Revisori
Franco Finollo
Giorgio Santarelli

FSC www.fsc.org MISTO Carta da fonti gestite in maniera responsabile FSC® C108340

ControCancro
LILT Milano Monza Brianza APS

Sommario

5 Avanti con la prevenzione — Marco Alloisio

9 Battuti sul tempo dalla pandemia — Gianluca Dotti

17 Quando la malattia minaccia il lavoro — Lucilla Vazza

23 Alimentare la macchina per alimentare la salute — Cristina Da Rold

49 Un nemico silente ma aggressivo — Mariateresa Truncellito

59 Fattori che cambiano l'espressione dei geni — Cinzia Testa

63 Paziente io ti ascolto — Paola Emilia Cicerone

71 La corsa alle città smoke free è partita — Francesco Brancati

77 Armi intelligenti per la cura di tante malattie — Maurizio Maria Fossati

DOSSIER

31 L'immunità aggiuntiva che ci protegge tutti — di Nunzia Bonifati

La profilassi che potenzia il sistema immunitario **32** | La veloce corsa a vaccinare **39** | Quei linfociti assoldati dal tumore **46**

IN UN MONDO CHE CAMBIA, DECIDI TU IL PALINSESTO DEL TUO ABBONAMENTO SALUTE.

+ APP SERVIZI DI DIGITAL CARE

UNICA BNL

Scopri la polizza assicurativa salute di nuova generazione, per te e la tua famiglia con diverse garanzie da gestire come vuoi: spese mediche, infortuni, visite specialistiche o pediatriche, anche a domicilio. Con l'app UNICA BNL puoi accedere ai servizi a te dedicati in modo semplice e sicuro.

Vai su bnl.it

Download on the App Store | GET IT ON Google Play

BNL GRUPPO BNP PARIBAS

La banca per un mondo che cambia

BNP PARIBAS CARDIF

La copertura assicurativa è facoltativa. Il presente documento ha natura pubblicitaria e viene diffuso con finalità promozionali. Prima della sottoscrizione leggere le Condizioni di Assicurazione disponibili presso le filiali BNL, sui siti www.bnpparibascardif.it e su www.bnl.it. Set informativo disponibile. Polizza unica BNL è emessa da Cardif Assurance Risques Divers-Rappresentanza Generale per l'Italia e distribuita da BNL Gruppo BNP Paribas. Tutti i Clienti di UNICA BNL hanno la possibilità di scaricare l'App gratuita UNICA BNL. Per poterla utilizzare è necessario: 1) essere Assicurato con una Polizza UNICA BNL in corso di validità; 2) scaricare l' App gratuita UNICA BNL dagli Store ufficiali Google Play ed Apple Store inquadrando il QR Code. Successivamente, per poter usufruire dei Servizi inclusi nell' App UNICA BNL, ti invitiamo a leggere con attenzione e ad accettare Termini e Condizioni Generali di utilizzo contenuti nell'App stessa e a prestare il consenso al trattamento dei tuoi dati personali".

Avanti con la prevenzione

Il cancro non aspetta la fine della pandemia

di Marco Alloisio

L'ultimo editoriale, quello del 2019, si intitolava "LILT Avanti tutta!". E quel titolo si riferiva certo all'attività instancabile della nostra LILT, ma anche ai grandi passi avanti fatti dalla ricerca contro il cancro, soprattutto sulla terapia a bersaglio molecolare, mirata in modo specifico contro bersagli presenti solo sulle cellule tumorali. Un titolo che con gli occhi di oggi suona beffardo, dopo che è arrivata, inattesa e spaventosa, la pandemia di Covid-19 che, da un lato, ha causato una frenata brusca sulle nostre attività di assistenza e di stimolo alla prevenzione, oltre che il rinvio di ogni esame di screening e anche di terapie antitumorali dovuto a mesi di lockdown e all'impossibilità di recarsi in ospedale. Ma dall'altro ha anche moltiplicato gli sforzi della Ricerca che ha messo a frutto, nell'intento di fermare il Sars-CoV-2, anni e anni di studi che proprio la lotta ai tumori aveva prodotto.

C'è stato un "prima pandemia" e ci sarà un "dopo pandemia". Tutto si è fermato dal 26 febbraio al 9 maggio del 2020, ma noi non abbiamo mai interrotto la nostra attività. Certo, nei limiti di quello che era possibile fare: ci siamo fermati laddove i nostri volontari non potevano entrare negli ospedali e nelle scuole. O quando agli stessi cittadini era impossibile recarsi in ospedale per gli screening di prevenzione o ai pazienti oncologici per i controlli. Poi anche noi abbiamo avuto i problemi di tutti, vedi l'approvvigionamento di mascherine e il rispetto di tutte le norme di legge, per riorganizzare al meglio la nostra attività. E tutto è andato un po' più a rilento. Certo che oggi per la nostra LILT il "dopo pandemia" è già cominciato e a pieno ritmo, anche se nella società bisognerà ancora attendere prima di poter dire "è finita".

Ora però, con una campagna vaccinale avanzata, quando già la maggioranza dei pazienti oncologici è stata vaccinata e messa in sicurezza dal Covid, non è più lecito rimandare visite e controlli: nel 2020, secondo i dati AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), in Italia sono stati eseguiti più di due milioni e mezzo di esami di screening in meno rispetto al 2019, anche per il timore che molti avevano di contrarre il virus nelle strutture sanitarie. Così le nuove diagnosi di tumore sono diminuite dell'11%. I nuovi trattamenti farmacologici si sono ridotti del 13%, mentre gli interventi chirurgici hanno fatto registrare un -18%. E le conseguenze potrebbero essere molto gravi. Il maggior problema per moltissimi pazienti è stata la difficoltà di raggiungere i luoghi di cura, se per farlo dovevano spostarsi da una regione all'altra quando questo era vietato. Nelle grandi strutture del milanese il 50% dei pazienti arriva proprio da fuori regione, moltissimi dal Sud, da regioni dove è stato ancora più difficile eseguire interventi. E non certo per la mancanza di buoni medici, ma per la carenza di letti di terapia intensiva. Poche terapie intensive e quasi tutte dedicate al Covid.

Secondo uno studio dell'University College di Londra, infatti, in quest'anno e mezzo di Covid vi sarebbe

già stato un aumento di mortalità per cancro del 20% dovuto a ritardi diagnostici e terapeutici. In quest'ultimo caso soprattutto per interventi chirurgici non eseguiti proprio a causa della mancanza di posti in terapia intensiva, per troppi mesi indisponibili a causa del Covid. E l'Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia clinica (AIRO) ci dice che a maggio 2020 la riduzione dell'attività clinica era inferiore al 30% in 9 Centri di radioterapia oncologica su 10. Il National Cancer Institute (NCI) degli Stati Uniti calcola che l'effetto del Covid-19 sugli screening oncologici e sul trattamento dei tumori del seno e del colon-retto potrebbe essere la causa di oltre il 10% in più di decessi, solo per questi due tumori, e che il numero di queste morti dovrebbe raggiungere il suo picco nei prossimi due anni. Per questo non bisogna più indugiare nella prevenzione, negli esami di screening, nelle visite e nei controlli: il cancro non aspetta la fine della pandemia.

E si è anche temuto che la pandemia causasse un'interruzione senza precedenti nella ricerca scientifica sui tumori, con la chiusura di molti laboratori e il rallentamento degli studi clinici, come sottolinea il Direttore del NCI in un editoriale pubblicato su Science un anno fa, nel giugno 2020. Un danno grave, perché gli studi clinici costituiscono l'unico modo per progredire nello sviluppo di terapie contro il cancro e in generale nel progresso della medicina. Ma qualche mese dopo fortunatamente è arrivata una sorpresa capace di compensare in parte questo danno: proprio i risultati di 30 anni di studi sul cancro e sulle terapie oncologiche hanno trovato la loro prima applicazione (e quindi la prima verifica sul campo) nella messa a punto di vaccini a RNA

Una sorpresa rivoluzionaria nata dalla ricerca sui tumori: i vaccini a mRNA

messaggero, una vera rivoluzione che proprio l'emergenza prodotta dalla pandemia ha potuto sdoganare. Si è gridato al miracolo, anche se dietro ci sono appunto anni e anni di studi e ricerche: in soli 11 mesi sono stati sperimentati e prodotti i primi vaccini che portano le informazioni per la sintesi dell'antigene (in questo caso la proteina Spike del Sars-CoV-2) direttamente dentro la cellula senza bisogno di vettori adenovirali. Una tecnica, nata da studi sui tumori che ora tornerà (già sperimentata) agli studi sui tumori, facendo fare un salto di qualità soprattutto alle terapie immuno-oncologiche personalizzate.

Un altro benefit, nella tragedia della pandemia, che non si disperderà ma rimarrà nella cultura del metodo scientifico, è stata la sperimentazione di un modo di revisione molto più veloce da parte delle Agenzie regolatorie, il metodo della rolling review. Erano anni che la comunità scientifica internazionale dibatteva sui modi per rendere più snella e veloce l'approvazione di nuovi farmaci, soprattutto di quelli più innovativi e promettenti rivolti alle patologie più gravi, per i quali bisognava aspettare anni e anni, dalla sperimentazione animale a quella clinica basata su tre lunghe fasi e quindi l'approvazione finale da parte delle Agenzie regolatorie. Finora le società farmaceutiche, completato l'iter di sperimentazione e pubblicati i risultati, dovevano riunire tutto il materiale e i dati di anni e anni di ricerche e consegnarlo in blocco alle Agenzie. Questa volta non è andata così: l'EMA, ad esempio, ha accettato di ricevere e verificare i dati man mano che venivano prodotti tagliando enormemente i tempi dedicati alla revisione. Un metodo, questo della rolling review che, almeno per i farmaci innovativi più promettenti,

resterà nella cultura della metodologia scientifica.
Ma l'accelerazione della ricerca sul Covid-19 non si è fermata ai vaccini: ha sviluppato e fatto produrre a tempo di record nuovi farmaci basati su anticorpi monoclonali, anche questi vecchia conoscenza della ricerca oncologica. Si tratta di anticorpi specifici nei confronti di un particolare antigene (per il Sars-CoV-2 è la proteina Spike) ottenuti selezionando il clone che produce l'anticorpo con le caratteristiche migliori. Sono stati sviluppati per la prima volta a metà degli anni '80, ma solo dopo il 2000 la tecnologia utilizzata per produrli si è notevolmente evoluta. Negli ultimi anni la ricerca ne ha messi a disposizione parecchi per la cura di diversi tipi di tumore. Il principio attivo è in genere l'anticorpo che riconosce una proteina essenziale per la proliferazione, presente sulle cellule tumorali (ad esempio la proteina HER2 in alcuni tumori della mammella, o la EGFR presente in molti tumori del polmone, del colon o della testa-collo) e legandosi a essa impedisce la crescita del tumore. Per intenderci sono tutti quei farmaci biologici dai nomi spesso impronunciabili che terminano con il suono mab, che indica appunto monoclonal antibodies.

Alla fine, che cosa ci ha insegnato questa pandemia? Ci ha insegnato innanzitutto la necessità di applicare in ogni settore riguardante la salute il concetto di prevenzione. A cominciare da quel Piano Nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale, che l'OMS aveva indicato a tutti gli Stati e che in Italia è rimasto fermo al 2006, senza essere mai aggiornato, cosa che ci ha reso più deboli davanti al Covid-19. Ma la parola prevenzione ci ricorda anche i giorni bui del lockdown stretto, per impedire al virus di circolare, o la necessità del distanziamento sociale che, insieme all'utilizzo di mascherine, previene il contagio attraverso il cosiddetto droplet, cioè l'insieme di goccioline di saliva emesse dalla bocca quando si parla. Prevenzione è stato anche il divieto di recarsi al ristorante o quello di rientrare a casa dopo le 22, non perché dopo quest'ora il virus diventa più cattivo o più contagioso, ma sempre per fare in modo di limitarne il più possibile la circolazione.
Prevenzione è quindi una sorta di parola magica che ci aiuta a non ammalarci. E non solo di Covid-19! Il concetto vale infatti in tutti i campi. Pensate alle cosiddette non *communicable diseases*, cioè tutte quelle malattie che, al contrario del Covid non sono trasmissibili da un agente patogeno (sono soprattutto malattie cardiache e polmonari, ictus e diabete, ma anche molti tumori) e che, proprio secondo l'OMS sono responsabili del 71% della mortalità con oltre 41.000.000 di morti all'anno nel mondo. Ebbene, sono malattie che potrebbero essere evitate o ridotte di molto - sottolinea l'OMS - con l'arma della prevenzione, esercitata con alimentazione sana e stili di vita corretti. Parlando di tumori, mai come adesso dobbiamo tutti cercare di intensificare i controlli, che costituiscono la prevenzione secondaria contro il cancro, ma anche tenere comportamenti corretti, che sono la prevenzione primaria, ricordandoci che "prevenire è vivere". Ricordo Umberto Veronesi quando diceva che 4 tumori su 10 possono essere prevenuti, ma è necessario, come per tutte le malattie non trasmissibili, eliminare il fumo di sigaretta, fare attività fisica, adottare una sana alimentazione e un corretto stile di vita. E aggiungeva: "La scienza avrà vinto non quando si potranno guarire i tumori, ma quando non ci si ammalerà più di tumore". ■

La rolling review accorcia i tempi dell'approvazione di vaccini e farmaci

MEDICINA

Armi intelligenti per
LA CURA DI TANTE MALATTIE

Gli anticorpi monoclonali agiscono sul sistema immunitario

di Maurizio Maria Fossati

Intervista a Maurizio Bonati, Capo Dipartimento Salute Pubblica dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano

Biotecnologie, ingegneria genetica. Sono le nuove frontiere che ci permettono di intervenire sul DNA: di isolare, clonare, togliere o aggiungere geni.
Dalla fine dell'Ottocento sappiamo che gli anticorpi, proteine prodotte dal sistema immunitario in risposta alle infezioni, hanno la capacità di legarsi in maniera specifica a microrganismi infettivi come batteri, tossine o molecole estranee all'organismo, i cosiddetti antigeni. Nel 1975, però, la ricerca fece un altro balzo: due scienziati, César Milstein e Georges Köhler, misero a punto la tecnica per la sintesi degli anticorpi monoclonali, aprendo l'orizzonte a nuove applicazioni e terapie.
Ma che cosa sono gli anticorpi monoclonali?
Lo abbiamo chiesto a Maurizio Bonati, Capo Dipartimento Salute Pubblica dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano.
"Un anticorpo monoclonale è una molecola sviluppata in laboratorio progettata per imitare o migliorare la risposta naturale del sistema immunitario del corpo contro un agente estraneo (antigene) prodotto per esempio da un'infezione o da un cancro".
Come indica il nome, gli anticorpi monoclonali sono identici tra loro, ma come vengono prodotti?
"Gli anticorpi monoclonali sono progettati per riconoscere un unico antigene e legarsi a lui, neutralizzandolo. Vengono creati esponendo un globulo bianco a un antigene, quindi, le particolari cellule prodotte vengono coltivate. Dividendosi formano cloni di cellule identiche capaci di produrre quantità illimitate dello stesso anticorpo chiamato, appunto, monoclonale che poi può essere purificato".

Cure mirate e molto efficaci
Professor Bonati, quali malattie vengono combattute e curate con l'impiego degli anticorpi monoclonali?
"Prima della pandemia di Covid-19, sono stati sviluppati anticorpi monoclonali per il trattamento di diverse infezioni virali, come ebola e rabbia, e ancor prima contro malattie infiammatorie su base autoimmune quali, per esempio, l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica. Gli anticorpi monoclonali sono impiegati anche nella prevenzione del rigetto degli organi trapiantati. Le terapie con anticorpi

77

CONTRO CANCRO

SC Johnson
A family company
at work for a better world

INSIEME PER UN MONDO MIGLIORE

Raid · OFF! · Autan · Baygon · glade · Oust · Duck · Mr Muscle · pronto · Shout · Mrs. Meyer's Clean Day · Kiwi

I nostri siti produttivi in Europa*:

Smaltiscono internamente il 100%dei rifiuti prodotti

Utilizzano il 100% di energia eolica

Richiedono ai fornitoridi rispettare il nostro Codice di Condotta

* SC Johnson Europlant e Gorzow.

Battuti sul tempo DALLA PANDEMIA

Nella diagnosi precoce oncologica il Covid-19 ci ha riportato indietro di anni

di Gianluca **Dotti**

Per tre mesi l'Italia si è fermata. Poi ha tentato di ripartire. Poi si è fermata di nuovo, questa volta non del tutto, ma decisamente più a lungo, fino all'arrivo della primavera e oltre. È la storia di un sacrificio collettivo e corale che ha segnato la vita italiana - e non solo - dal marzo del 2020 in poi. Un sacrificio necessario per salvare vite umane e per tutelare la salute delle persone, anche a discapito della tenuta economica, psicologica e sociale. In un contesto in cui, però, l'assoluto protagonismo involontario del nuovo coronavirus Sars-CoV-2 ha finito per oscurare tutto il resto, inclusa anche la stessa salute pubblica per tutto ciò che riguarda le patologie e le condizioni diverse dal Covid-19. Qualcuno l'ha definita *la pandemia silenziosa*, altri l'hanno chiamata *l'altra faccia del coronavirus*, per altri ancora è l'*emergenza invisibile*: le mancate diagnosi, i ritardi negli screening e l'abbattimento delle pratiche virtuose per l'identificazione precoce delle patologie sono le facce di una crisi difficile da riconoscere nell'immediato, trasparente, impercettibile, anonima. Ma che ci sta iniziando a presentare un conto salato, salatissimo, oggi già quantificato in decine e decine di migliaia di vite umane solo per il nostro paese. Con il mondo dell'oncologia che, per le proprie peculiarità intrinseche e per l'importanza dei sistemi di diagnosi precoce, è quello destinato a pagarne il prezzo più alto sul medio e lungo periodo.

Non c'è bisogno di essere raffinati statistici per afferrare il senso e la dimensione del problema: già nel maggio dell'anno scorso, quando avevamo affrontato e superato appena la cosiddetta prima ondata dei contagi, l'Osservatorio nazionale screening stimava che all'appello, solamente per l'Italia, mancassero già quasi 4.000 diagnosi di tumore al colon-retto, più di 2.000 casi di tumore al seno e 1.600 alla cervice uterina, con cifre simili pure per molte altre neoplasie. In termini di screening, il numero complessivo risultava più che dimezzato, con alcuni tipi di test clinici di controllo crollati anche del 70%-75%. Impressionanti i numeri di maggio 2020: appena 5 regioni italiane sono riuscite a mantenere un'attività pari

ad almeno il 20% di quella ordinaria e 13 regioni non hanno portato a termine alcun test di screening mammografico. Sì, avete letto bene, nemmeno uno in un intero mese e in un'intera regione.
Qualche altro dato? Sempre restando entro i confini nazionali, lo scorso novembre la Fondazione Cesare Serono ha mostrato - attraverso l'analisi di una serie di dati pubblici - che l'effetto della pandemia si è fatto sentire quasi con la stessa forza persino nei mesi estivi, quando tra la prima e la seconda ondata c'è stata una fase di rilassamento generale e la paura del Covid-19 sembrava quasi essere solo un lontano ricordo. Ebbene, la riduzione nel numero di test di screening eseguiti è rimasta percentualmente uguale pure tra giugno, luglio, agosto e settembre, ossia anziché recuperare il ritardo accumulato se n'è aggiunto di ulteriore. Dati confermati indirettamente anche dalla Fondazione Umberto Veronesi che, sui mesi centrali del 2020, ha mostrato l'enorme contrazione delle diagnosi oncologiche in età pediatrica. Numeri molto più bassi in termini assoluti, dato che il ritmo delle diagnosi oncologiche è ovviamente inferiore che per gli adulti, ma comunque dimezzati rispetto alla tendenza media seguita negli anni immediatamente precedenti.

Poi sono arrivati i dati di fine anno presentati da Istat, che hanno impietosamente fotografato la situazione. Tra marzo e dicembre 2020, prendendo a confronto lo stesso periodo dei 5 anni precedenti, la mortalità è stata più alta del 21%. Vale a dire, qualcosa come 108.000 decessi in più, di cui il 69% imputabili al Covid-19 come causa o concausa principale, e il restante 31% per persone che non hanno mai contratto l'infezione da Sars-CoV-2. E se buona parte dei primi - morti *di* Covid o *con il* Covid che dir si voglia - erano persone già affette da patologie cardiologiche, ematologiche oppure oncologiche, a maggior ragione i secondi corrispondono a casi in cui a un evento acuto come un infarto non ha fatto seguito un'assistenza adeguata e tempestiva. Lo afferma anche uno studio ospedaliero uscito sul *New England Journal of Medicine*: nelle quattro province lombarde più duramente investite dal contagio pandemico c'è stato, con il primo *lockdown*, un incremento del 58% dei casi di arresto cardiaco non trattati in ospedale.

Di fronte all'emergenza sanitaria che si andava delineando anche al di là del Covid-19 in sé, nel corso del 2020 in Italia si è costituita Foce, la Federazione degli Oncologi, Cardiologi ed Ematologi, con l'obiettivo di riunire le principali società scientifiche italiane che si occupano delle patologie più diffuse e responsabili delle prime due cause di morte nel nostro paese, le malattie del sistema circolatorio e i tumori. La federazione rappresenta 11.000.000 di pazienti italiani, più altri 5-6.000.000 di nostri connazionali che si sottopongono ogni anno agli screening oncologici, e riunisce le società italiane di cardiologia (Sic) e di ematologia (Sie), l'associazione italiana di oncologia medica (Aiom), la fondazione Insieme contro il cancro e la fondazione Il cuore siamo noi. Ad aprile 2021, presentando sul tavolo del Governo un Piano Marshall della

Nel 2020 sono saltati oltre 470.000 screening mammografici

sanità italiana, ha ribadito il proprio allarme: «Temiamo che la situazione [della primavera 2020] si stia riproducendo anche in queste settimane, addirittura in forma più grave, vista la crescente lista di attesa per i ricoveri ospedalieri ordinari e la percentuale di occupazione elevatissima sia delle degenze mediche ordinarie sia delle terapie intensive che si sta evidenziando nella maggior parte delle regioni. Nei prossimi anni assisteremo anche a un consistente aumento di mortalità legata alla mancata assistenza di pazienti affetti da malattie onco-ematologiche, per le quali già si stanno verificando notevoli ritardi diagnostici e quindi malattie molto più avanzate». Da notare, infatti, che le diagnosi mancate sono in un certo senso irrecuperabili. Non perché impossibili da eseguire, ma nel senso che una diagnosi tardiva è comunque una mancata diagnosi precoce, con tutto ciò che ne consegue in termini di difficoltà del percorso clinico e di tasso di sopravvivenza. Insomma, quando si dice che con la pandemia siamo tornati indietro di anni dal punto di vista delle diagnosi oncologiche si intende proprio questo, ossia che a valle del problema del minor numero di diagnosi ci sarà un presumibile abbassamento anche nel tasso di remissione e una contrazione della sopravvivenza media.

Per *Contro Cancro* abbiamo discusso della situazione con il professor Francesco Cognetti, presidente di Foce e direttore dell'Oncologia Medica presso l'IRCCS Regina Elena National Cancer Institute di Roma. «Finora, in termini di misure atte a ridurre i danni di cui sono stati oggetto i pazienti a causa della diminuita assistenza, nulla è cambiato. Non ci sono stati interventi straordinari né a livello ospedaliero né territoriale. Restano i ritardi e le sospensioni che hanno colpito persino molti interventi chirurgici oncologici, come ha sottolineato anche la Società italiana di chirurgia (Sic). In chirurgia oncologica gli interventi urgenti sono il 20% del totale, per emorragie oppure occlusioni intestinali, ma tutti gli altri non sono affatto accessori, bensì fondamentali per la sopravvivenza del paziente».
Se in qualche modo l'effetto della prima ondata è stato misurato e quantificato, a oggi i dati sono invece ancora carenti per quanto riguarda la stagione fredda 2020-2021. Ci sono ovviamente molte analogie con la primavera del 2020, sia in termini di stress complessivo del sistema sanitario sia di timore delle persone nel recarsi nei contesti ospedalieri. Ma ci sono anche differenze: se da un lato è venuto meno l'effetto shock della prima ondata, quindi l'impennata di contagi è stata gestita con più preparazione, è vero anche che l'infezione virale ha investito in modo più uniforme l'intero paese. La prima ondata aveva determinato un effetto più intenso e localizzato, le successive hanno investito sostanzialmente tutto il territorio nazionale.

Con il passare dei mesi, poi, sono arrivati ulteriori dati a dimostrazione di quanto temuto. Il già citato Osservatorio nazionale screening, per esempio, ha calcolato che complessivamente nel 2020 siano saltati oltre 470.000 screening mammografici, con un calo del 53,8% rispetto all'anno precedente. Valori percentuali analoghi a quelli per lo screening del tumore del colon-retto, abbattuto del 54,9% con un calo assoluto di 585.000 test. Ancora peggio, in termini percentuali, per lo screening del cancro alla cervice uterina, con un -55,3% pari a 370.000 test perduti. Il primo rapporto nazionale del sistema di sorveglianza italiano Passi d'Argento, dedicato ai bisogni della popolazione ultra 64enne, ha quantificato nel 28% i servizi che sono stati sospesi a causa della pandemia,

a cui si aggiunge un 16% di casi in cui non ci si è recati all'appuntamento per il timore del contagio e un ulteriore 10% di controlli mancati per ragioni imprecisate. Insomma, a conti fatti è avvenuto solo il 46% delle visite e degli screening medici calendarizzati.

L'impatto della pandemia sui programmi di prevenzione secondaria è stato valutato anche da Aiom. Tra gennaio e settembre del 2020, rispetto allo stesso periodo del 2019, risultano essere mancati oltre 2,1 milioni di esami di screening. Con un conseguente calo stimato di 2.800 casi per la diagnosi del tumore alla mammella, oltre 2.300 per il cancro della cervice uterina, quasi 1.200 per il tumore del colon-retto in stato avanzato e altri 6.600 per lesioni precancerose. Secondo quanto riferito del presidente nazionale di Aiom Giordano Beretta in occasione del convegno nazionale sullo Stato dell'oncologia in Italia nell'ultima Giornata mondiale contro il cancro - 4 febbraio 2021 - il ritardo diagnostico per molte patologie oncologiche si misura in diversi mesi: 4,7 per le lesioni colorettali, 4,4 per quelle della cervice uterina e 3,9 mesi per i carcinomi mammari, con un trend di continuo aumento anche nel periodo successivo. Alla base di questo accumularsi di ritardi c'è una concomitanza di fattori. Non solo è diminuito il numero di appuntamenti prenotabili, ma c'è stata anche una minore adesione, per paura del contagio da Sars-CoV-2. Per di più, le doverose precauzioni igieniche e di sanificazione, l'uso dei dispositivi di protezione e l'obbligo del distanziamento fisico in sala d'attesa hanno rallentato ulteriormente le procedure, determinando una diminuzione del numero di sedute portate a termine. Infine, ma non per importanza, la necessità di arruolare personale extra per l'emergenza sanitaria ha ridotto il già risicato organico dedicato ai programmi di prevenzione secondaria, e il mancato reintegro del personale stesso ha reso impossibile, finora, recuperare il tempo perduto.

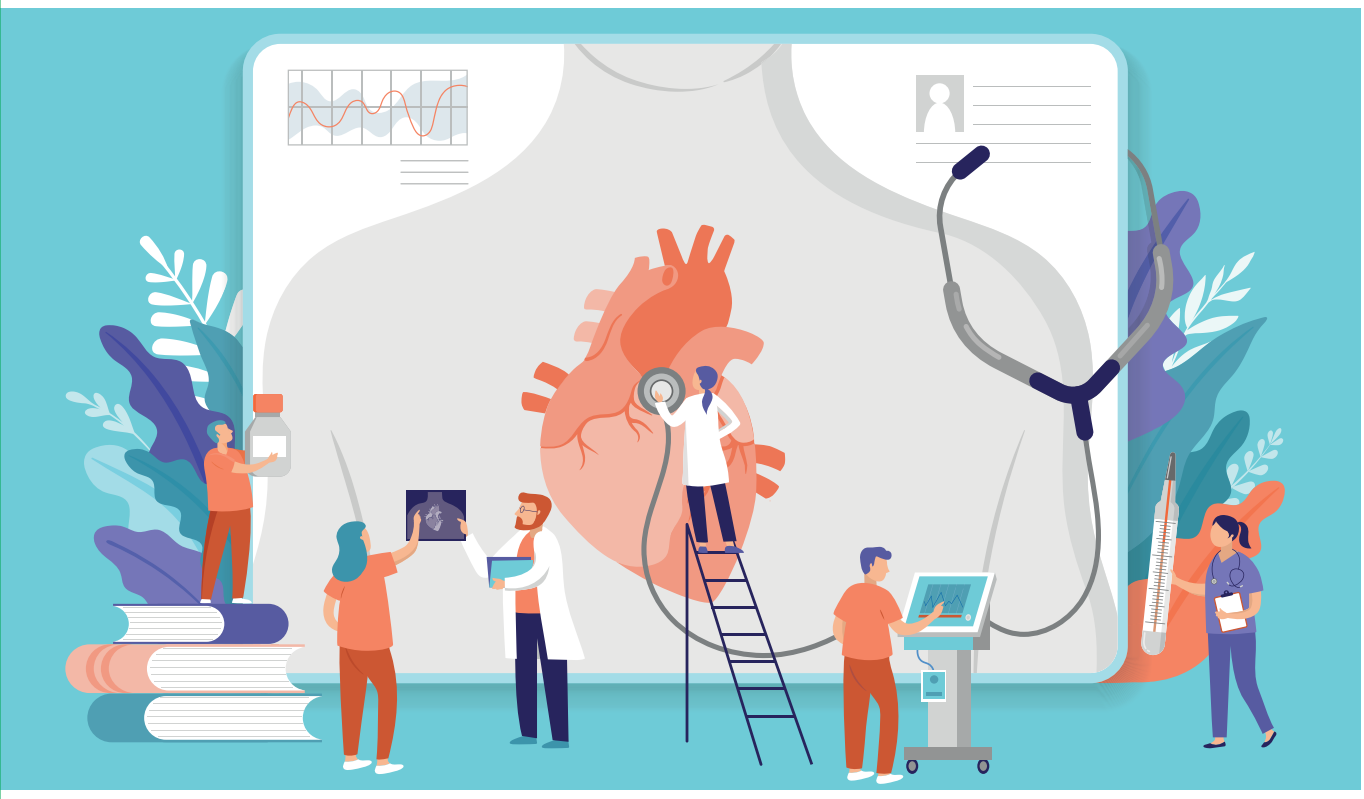
Quantificare gli effetti del gravissimo ritardo accumulato non è semplice, ma ci sono già delle stime. Per esempio, una revisione sistematica della letteratura scientifica pubblicata dal *British Medical Journal* ha mostrato - sulla base di 34 studi e un campione di 1,2 milioni di pazienti oncologici - come il ritardo nei trattamenti abbia una correlazione molto precisa con l'aumento della mortalità. In numeri, un +10% di mortalità ogni 4 settimane di ritardo, apprezzabile già quando i trattamenti slittano di un mese appena. Secondo un articolo pubblicato sulla prestigiosa rivista *Science*, l'effetto dei mancati screening si vedrà per molti anni, almeno fino al 2030. Per i soli Stati Uniti e per la sola prima ondata di contagi, per esempio, si valuta che l'eccesso di mortalità per cancro al seno riguarderà oltre 5.000 persone, più altre 4.500 circa per il tumore al colon-retto.

IL CUORE TRASCURATO

Secondo uno studio scientifico pubblicato alla fine del 2020 sullo *European Heart Journal*, il numero di ospedalizzazioni nel nostro paese a seguito di infarto al miocardio è crollato con l'arrivo della pandemia. In termini percentuali, i ricoveri per infarto diagnosticato sono calati del 48,4%, e in una sola settimana durante il primo picco pandemico il numero assoluto di ospedalizzazioni è sceso da 618 a 319.

Al contempo, come è facile immaginare, è aumentata drasticamente la mortalità per infarto, passata dal 2,8% del pre-pandemia fino a sfiorare un caso su dieci (il 9,7%, per la precisione) nei mesi del primo *lockdown*. Si stima che, complessivamente, a causa del timore di recarsi in ospedale tutti i tipi di ricovero per motivi cardiovascolari siano crollati. Oltre a essersi dimezzati quelli per infarto, sono scesi di un quarto quelli dovuti a malfunzionamenti del pacemaker, di oltre la metà quelli per fibrillazione atriale e quasi del 60% quelli per embolia polmonare. Non a caso è stata fortissima, in Lombardia, la correlazione tra il numero di casi Covid-19 ogni 100.000 abitanti e il numero di arresti cardiaci che hanno richiesto un intervento medico extra-ospedaliero perché non riconosciuti e trattati per tempo.

Sono diminuite il numero di visite prenotabili, ma c'è stata anche una minore adesione, per paura del contagio da Sars-CoV-2.



«Per l'Italia possiamo prevedere che nei prossimi anni aumenterà la mortalità oncologica e che le morti per tumore cresceranno complessivamente di decine di migliaia di casi, con un effetto che si protrarrà per diversi anni», ha spiegato Cognetti. «Le scale temporali non sono le stesse del Covid-19, per il quale terminata la pandemia si arresteranno i decessi. Per l'oncologia l'aumento di mortalità di decine di migliaia di persone si distribuirà nel lungo periodo».
E se per la prima ondata la fotografia di quanto accaduto comincia a essere nitida in tutti i suoi aspetti, per descrivere quello che è accaduto nei primi mesi del 2021 servirà ancora tempo. «La prima ondata è stata un duro colpo, la seconda forse è stata un tantino inferiore in termini di intensità perché c'era un po' di preparazione in più, ma è stata altrettanto pesante: soprattutto, si è andata a sommare all'effetto della prima ondata e - dal punto di vista di screening e controlli - abbiamo sofferto allo stesso modo», ha sottolineato Cognetti.

Cosa fare allora? Proporre di intensificare gli screening e l'attività di assistenza è una soluzione decisamente semplicistica, dato che tra il dire e il fare c'è di mezzo l'organizzazione e l'assetto di un intero sistema sanitario. Il primo passo riguarda senz'altro le vaccinazioni: «Come Foce abbiamo fortemente richiesto priorità per i pazienti oncologici, ma ad aprile solo tre regioni in tutta Italia - Veneto, Lazio e Calabria - si erano mosse per favorire queste vaccinazioni, tanto che a livello nazionale aveva ricevuto il vaccino solo l'8% dei pazienti oncologici» ha denunciato Cognetti. Nel mese di maggio la situazione ha iniziato a migliorare sensibilmente, con il numero di vaccinazioni in forte risalita su tutto il territorio nazionale.
Man mano che la campagna vaccinale procede, diventa decisivo ritornare quanto più possibile verso la normalità di assistenza sanitaria per tutti i pazienti che soffrono di patologie diverse dal Covid-19. La stessa Foce lo ha fatto definendo un vero e proprio Piano Marshall della sanità italiana, che possa agire su diversi livelli su scale temporali differenti.
Nel breve termine, la proposta è quella di una campagna di sensibilizzazione

Allo studio una campagna di sensibilizzazione rivolta a tutti sulla necessità di riprendere le cure e tornare in sicurezza negli ospedali

rivolta a tutti i cittadini, lanciando messaggi chiari, tranquillizzanti ma forti sulla necessità di riprendere le cure, non abbandonare i piani terapeutici, tornando in sicurezza negli ospedali, riprendendo esami e visite, sottolineando l'importanza dell'aderenza alle terapie. Un'azione congiunta a livello nazionale e regionale per la ripresa degli screening, la pianificazione degli interventi necessari a recuperare i mesi perduti e un impegno straordinario focalizzato sulle patologie croniche.

Nel medio termine, invece, si tratta anzitutto di colmare le lacune storiche in termini di investimenti in strutture. «A livello macro serve mettere mano al portafoglio e, anzitutto, sistemare gli ospedali», ha spiegato Cognetti a *Contro Cancro*. «Con l'arrivo della pandemia siamo partiti in grande debolezza sia come posti letto per 100.000 abitanti, molto al di sotto degli altri grandi paesi europei, sia come numero di medici ospedalieri e come finanziamenti per la sanità. La spesa corrente è minima dal punto di vista pubblico. I provvedimenti previsti nel Piano nazionale di ripresa e resilienza (Pnrr) sono parziali per la sanità, che riceve l'8% appena dei finanziamenti complessivi, nonostante tutto sia nato da una crisi sanitaria. Si è deciso di investire molto per la medicina di territorio, ed è una buona notizia, ma poco o nulla sugli ospedali. Soprattutto, i miliardi di euro stanziati sono 15, contro gli oltre 30 di cui si era parlato inizialmente: nel nostro paese ci sono da ricostruire gli ospedali, che sono tutti datati, perché l'innovazione ospedaliera non può essere fatta su strutture vecchie».

Insomma, in termini pratici si tratta di ottenere, per esempio, un maggior numero di posti letto di degenza ordinaria e di terapia intensiva, dove questi ultimi sono passati da 8,6 a 14 ogni 100.000 abitanti durante la pandemia, ma sono ancora nettamente al di sotto di paesi come Germania (34), Austria (29) e Francia (16). Poi, servirebbe un aumento numerico del personale medico e sanitario in generale e un potenziamento di tutto il sistema ospedaliero già indebolito nel pre-pandemia e ora messo a dura prova dall'emergenza sanitaria.

Naturalmente l'urgenza è di insistere sulla prevenzione secondaria, riprendendo e intensificando gli screening oncologici e cardiologici. Visto che non ci sono dati esatti, è difficile capire a oggi quale sia la situazione e il ritardo complessivo potrebbe essere addirittura dell'ordine dei 2-3.000.000 di controlli tra screening oncologici (Pap-test, mammografie, ricerca del sangue occulto nelle feci) e visite cardiologiche per disturbi come ipertensione e ipercolesterolemia. Ma non va scordata nemmeno l'aderenza terapeutica, tra visite di *follow-up*, interventi chirurgici posticipati o cancellati e visite di controllo periodiche saltate. Addirittura, si calcola che un buon 40% dei pazienti non stia seguendo adeguatamente le terapie prescritte dal medico, che abbia saltato o rimandato le visite con gli specialisti e che abbia preferito affidarsi al fai da te. E infine c'è l'emergenza nell'emergenza rappresentata dalla prevenzione primaria: dopo un anno di chiusure a fasi alterne, gli effetti della permanenza in casa e della riduzione dell'attività fisica e sportiva si fanno sentire a tutte le età, tanto che la frazione di persone sovrappeso, obese o che conducono una vita esageratamente sedentaria - con disturbi alimentari e abbandono della dieta mediterranea - è di molto aumentata. Un effetto che si è fatto sentire, peraltro, soprattutto fra gli adolescenti.

Mentre l'Italia continua a essere prima in Europa per mortalità da Covid-19 tra i contagiati - e seconda in assoluto nel Vecchio continente per numero di vittime - due questioni più particolari restano aperte. La prima è l'adesione alla campagna vaccinale da parte dei pazienti oncologici. Secondo i dati preliminari raccolti a marzo, circa l'11% ha rifiutato di sottoporsi alla vaccinazione: la motivazione principale resta un generico timore degli effetti avversi (48%), a cui fa seguito la paura che la soluzione vaccinale possa interferire con le terapie oncologiche (27%) o possa provocare reazioni allergiche gravi (11%). Un ulteriore 7%, poi, ha dichiarato di non essersi sottoposto alla vaccinazione perché l'appuntamento era in sovrapposizione con una terapia oncologica già calendarizzata.

L'altro grande tema, contingente, è l'estate. Perché nei mesi in cui il virus allenta la sua morsa c'è l'occasione di recuperare terreno, nonostante la voglia collettiva di vacanze. «Certamente c'è bisogno di fare qualcosa per mantenere anche a livello estivo gli stessi ritmi di lavoro raggiunti in primavera, soprattutto in termini di screening», ha confermato Cognetti. E, più in generale, ha concluso: «È giustissimo continuare a prestare attenzione alla diffusione del contagio, nonostante i risultati finora non siano stati ottimali come sperato, ma qualcosa bisogna fare pure su tutti gli altri fronti. Il sistema sanitario nazionale e, soprattutto, i pazienti sono abbandonati e trascurati, e per questo occorre al più presto diminuire i danni, per quanto possibile». ■

L'adesione alla campagna vaccinale da parte dei pazienti oncologici è condizionata da molti timori

ph. davide lovatti
MERIDIANI
amsterdam dallas dubai london malta miami milan moscow munich paris rome singapore tokyo
norton sofa design andrea parisio info@meridiani.it - meridiani.it

Quando la malattia MINACCIA IL LAVORO

Lavoratori fragili, una categoria da salvaguardare

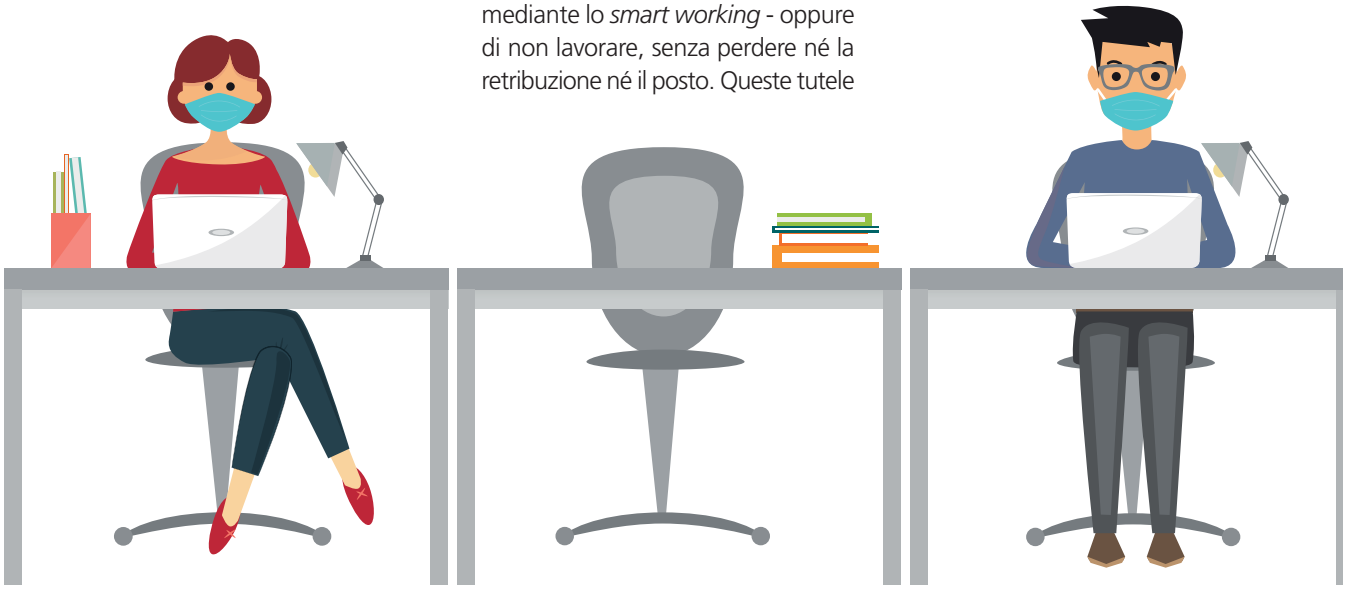
di Lucilla **Vazza**

Se c'è un'ingiustizia che appare ulteriormente iniqua e insostenibile nella non semplice esistenza di un malato oncologico è la difficoltà legata al rientro lavorativo e al mantenimento stesso del posto di lavoro. Perché nonostante norme, appelli, richiami di ogni genere, c'è ancora una larga fetta di pazienti che deve lottare ogni giorno per vedere riconosciuti i suoi diritti garantiti dalla nostra Costituzione a mantenere il posto di lavoro e a continuare le cure. L'emergenza Covid ha perfino peggiorato la situazione, ampliando la fetta di chi si è visto costretto a dover scegliere tra salute e lavoro, aggravando la condizione lavorativa dei malati di cancro, acuti e cronici e, in particolare, per quelli che effettuano terapie oncologiche al punto che taluni si sono trovati nella condizione di dover rinunciare al lavoro. «Il Covid - spiega l'avvocato Elisabetta Iannelli, vicepresidente dell'Associazione Italiana Malati di Cancro parenti e amici-AIMaC - ha messo in crisi il nostro sistema sociale, economico e lavorativo ma, nel caso delle persone in terapia, minaccia la stessa tutela del lavoro e la situazione rischia di esplodere in tutta la sua gravità adesso, in questa fase post emergenza quando verrà meno anche il blocco dei licenziamenti».

Finora hanno funzionato le tutele giuridiche ed economiche introdotte durante il lockdown: provvedimenti straordinari e temporanei che hanno protetto questi lavoratori, consentendo loro di lavorare da casa - mediante lo *smart working* - oppure di non lavorare, senza perdere né la retribuzione né il posto. Queste tutele però non sono state prorogate, nonostante il prolungamento dello stato di emergenza.

«I lavoratori malati di cancro - prosegue Iannelli - sono costretti a utilizzare i mezzi ordinari di tutela (giorni di malattia, giorni di terapia salvavita, congedi ex lege 104 o ferie) e quando finirà il divieto di licenziamento e i giorni di ferie e permessi saranno esauriti, i lavoratori più fragili saranno quelli più a rischio di perdita del posto di lavoro».

La situazione è ancora più critica per chi lavora in proprio, per le partite Iva, lavoratori autonomi e liberi professionisti ancor meno tutelati nel caso di patologia oncologica, e in questo periodo di pandemia ha visto praticamente azzerate le possibilità di guadagno. L'avvocato Iannelli è autrice della pubblicazione sui diritti



del malato di cancro, scaricabile gratuitamente dal sito dell'associazione, https://www.aimac.it/libretti-tumore/diritti-malato-cancro.
I diritti negati ai cittadini fragili in generale già in tempo ordinario, rischiano di vaporizzarsi in questi mesi di passaggio tra la fine della pandemia e l'attuazione delle prime misure concrete del Recovery Plan, che dovrebbe portare i pazienti fuori dalle sacche dell'immobilismo e dell'incertezza di questo ultimo anno e mezzo.
Al momento restano valide le indicazioni per i lavoratori fragili fino al 30 giugno 2021, ma dopo che succederà?
Procediamo con ordine. Fin dall'inizio dell'emergenza Covid il mondo dell'associazionismo oncologico e delle disabilità si è mobilitato per chiedere alla politica di rivedere le norme a tutela delle assenze dei cosiddetti lavoratori fragili, persone particolarmente a rischio in caso di contagio da Covid-19, che necessitano di particolari forme di tutela durante l'emergenza sanitaria.
E da allora si sono susseguiti numerosi interventi di legge per rispondere alle esigenze dei lavoratori più deboli.
L'ultimo aggiornamento significativo in ordine cronologico è l'articolo 15 della legge n. 69/2021, di conversione del cosiddetto decreto Sostegni (Decreto-Legge 22 marzo 2021, n. 41, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 21 maggio scorso). La norma precisa che non sono computabili nel periodo di comporto le assenze dal lavoro effettuate da lavoratori fragili anche per l'anno 2020, estendendo tale diritto fino al 30 giugno 2021.
Questa norma si è resa necessaria perché precedentemente, l'articolo 26 del decreto-legge Cura Italia, nella sua formulazione originaria, dava luogo a equivoche interpretazioni che, secondo le associazioni pazienti, ne rendevano di fatto pressoché impossibile la concreta applicazione. La critica riguardava la mancanza di attribuzione della responsabilità su chi dovesse certificare lo stato di fragilità del paziente. Un difetto che ha dato luogo, per mesi, a un ping pong tra medici di famiglia, ASL e specialisti dei centri clinici di riferimento. Il nodo da risolvere riguardava la possibilità che le assenze dal lavoro per Covid dovessero essere equiparate ai ricoveri ospedalieri, senza incidere sul comporto. Questa incertezza ha messo a rischio migliaia di posti di lavoro di quei soggetti più fragili, inclusi i pazienti oncologici, che hanno superato il numero di giorni di assenza per malattia e, quindi, il periodo di comporto, rischiando il licenziamento.

Con il Covid sono stati molti gli interventi di legge a tutela dei lavoratori fragili

Attualmente dunque, è prevista la proroga fino al 30 giugno 2021, dell'equiparazione del periodo di assenza dal lavoro al ricovero ospedaliero per tutti i lavoratori dipendenti pubblici o privati in condizioni di particolare fragilità e quindi: lavoratori in possesso del riconoscimento di handicap grave e lavoratori in possesso di certificazione attestante una condizione di rischio derivante da immunodepressione o da esiti da patologie oncologiche o dallo svolgimento di relative terapie salvavita.
Si chiarisce espressamente che i periodi di assenza dal servizio dei lavoratori fragili, giustificati dalla necessità di prevenire il rischio di contagio da Covid-19, non sono computabili nel periodo di comporto, scongiurando, in tal modo, il rischio di licenziamento per giusta causa conseguente al prolungarsi delle assenze dal lavoro.
Inoltre, si esclude che l'assenza dal servizio (equiparata al ricovero) sospenda il pagamento dell'indennità di accompagnamento per quei lavoratori gravemente disabili che ne hanno diritto. Il lavoratore che dimostra

I lavoratori con malattia oncologica conservano il posto di lavoro in base al tipo di contratto

di rientrare nella categoria fragile può dunque chiedere di non recarsi al lavoro e che la sua assenza venga equiparata al ricovero ospedaliero, il cui trattamento economico, però, normalmente è inferiore alla retribuzione ordinaria che, invece, verrebbe mantenuta in caso di *smart working*.

Ma sono interventi che hanno bisogno di volontà politica per diventare strutturali e allargare la propria portata ai lavoratori autonomi con fragilità attualmente sospesi in una sorta di limbo tra il mondo che ha diritto ai ristori e quello dei fragili che hanno necessità speciali.

«Sono necessari interventi straordinari e strutturali per il sostegno, la tutela e l'inclusione lavorativa dei malati di cancro, vittime indirette del Covid" ribadisce l'avvocato Iannelli. "Non è accettabile che siano i più fragili a essere lasciati indietro. Il Governo deve intervenire per evitare che si verifichi una vera e propria catastrofe sociale ed economica come effetto ulteriore dello tsunami che ha terremotato la sanità. Il piano oncologico europeo pone l'attenzione anche alla qualità della vita dei malati oncologici e l'Italia deve prendersi cura di queste persone in tutte le espressioni della vita, compresa la tutela del lavoro che è sostegno economico ma, soprattutto, dignità della persona», prosegue Iannelli.

Il decreto Sostegni esclude che l'assenza dal servizio (equiparata al ricovero) sospenda il pagamento dell'indennità di accompagnamento per quei lavoratori gravemente disabili che ne hanno diritto, per questo chi dimostra di rientrare nella categoria di lavoratore fragile può dunque chiedere di non recarsi al lavoro e che la sua assenza venga equiparata al ricovero ospedaliero, il cui trattamento economico, però, normalmente è inferiore alla retribuzione ordinaria che, invece, verrebbe mantenuta in caso di *smart working*, "Opzione certamente preferibile ove possibile", hanno spiegato in una nota le associazioni FAVO, FISH, AIL e UNIAMO, che hanno promosso questo intervento normativo.

Ricordiamo però che, al di là delle nuove indicazioni nate nel periodo pandemico, il lavoratore oncologico ha la possibilità di accedere a tutele e agevolazioni garantite dall'INPS con lo scopo di ridurre il peso degli adempimenti amministrativi o degli oneri economici nei periodi in cui le condizioni psico-fisiche non sono ottimali.

Innanzitutto, va sempre ribadito che la nostra legge prevede che i lavoratori colpiti da malattia oncologica abbiamo diritto alla conservazione del posto per il periodo cosiddetto di comporto, la cui durata è definita dai singoli contratti collettivi di lavoro. In particolare, nel caso dei lavoratori pubblici, i giorni di assenza dal lavoro per sottoporsi alle cure non vengono considerati nel conteggio della malattia fruita.

I malati oncologici cui sia stata riconosciuta **un'invalidità civile con riduzione della capacità lavora-**

tiva superiore al 50%, possono ottenere un congedo straordinario dal lavoro pari a 30 giorni, con retribuzione a carico dell'azienda calcolata secondo i criteri previsti per gli eventi di malattia.
Un'altra importante conquista è **il congedo retribuito** di durata non superiore a due anni nell'arco dell'intera vita lavorativa, **concesso ai lavoratori dipendenti per assistere un familiare gravemente disabile ai sensi della legge 104/1992**, quale può essere un malato oncologico. Questo congedo è quindi destinato ai *caregiver*: a coloro che prestano assistenza (coniuge o parte dell'unione civile convivente; genitori naturali, adottivi o affidatari; figlio convivente; fratelli o sorelle conviventi; parenti o affini entro il terzo grado conviventi).
Nel corso del congedo, all'interessato spetta **un trattamento economico**

a carico dell'INPS, pari alla retribuzione percepita nell'ultimo mese di lavoro che precede il congedo.
I malati oncologici o loro familiari possono assentarsi dal lavoro per un periodo non superiore a 2 anni nell'arco dell'intera vita lavorativa. Nel corso dell'assenza, il dipendente ha diritto alla conservazione del posto senza tuttavia percepire retribuzione: il congedo non retribuito, previsto dalla legge n. 53/2000, è concesso per gravi motivi riguardanti la situazione personale del dipendente o di un proprio familiare.

Ai pazienti oncologici (così come a tutti i titolari della Legge 104 per grave disabilità) la 104 riconosce la possibilità di assentarsi da lavoro per giorni oppure ore frazionate per: tre giorni al mese, frazionabili in ore; in alternativa, due ore al giorno, ridotte a una se l'orario è inferiore a sei ore.
Il diritto ai permessi Legge 104 spetta anche al familiare che presta assistenza nel limite di tre giorni al mese, frazionabili in ore.
L'assegno ordinario di invalidità (non reversibile ai superstiti) spetta a coloro che hanno diritto all'assegno ordinario quindi lavoratori dipendenti privati, autonomi o iscritti alla Gestione separata. La prestazione ha durata triennale. Nel semestre precedente il termine del triennio,

Il congedo retribuito si estende a chi assiste un familiare disabile

Il Covid ha confermato la necessità di agevolare l'assistenza domiciliare dei caregiver

l'interessato può chiedere la proroga della prestazione. Dopo tre riconoscimenti consecutivi l'assegno viene prorogato automaticamente.
Non ci inerpichiamo ulteriormente nel sentiero tortuoso di tutte le specifiche situazioni che possono toccare la vita lavorativa del paziente oncologico e che danno diritto a pensioni o indennità, facilmente recuperabili sui siti web dell'INPS, dell'INAIL (portale SuperAbile) o su altri siti specializzati.
In conclusione, però vale la pena richiamare una situazione evidenziata di recente dall'AIMaC, nel suo 13° Rapporto annuale sulla condizione assistenziale dei malati oncologici dedicato, quest'anno, alle difficoltà finanziarie dei *caregiver*, che spesso sono familiari dei pazienti, di sesso femminile e con un'età media di 52 anni. "I prestatori di cura sono spesso parenti dei pazienti. Il 36% di coloro che manifestano gravi problemi di budget è costituito da lavoratori flessibili. Il 40% dei *caregiver*, cioè dei prestatori di cura dei pazienti oncologici, subisce un disagio economico, che diventa rilevante per specifiche categorie: innanzitutto i liberi professionisti e i disoccupati o in cassa integrazione, ma anche i lavoratori fragili, cioè coloro che hanno contratti a tempo determinato o forme flessibili e, per ragioni diverse, anche casalinghi e pensionati. Il 36% dei *caregiver* che manifestano un disagio economico grave appartiene proprio alla categoria dei lavoratori flessibili, il 31% sono inattivi, il 24% dipendenti privati e solo il 9% dipendenti pubblici" si legge nel Rapporto.
La Legge di Bilancio per il 2021 ha previsto un Fondo con una dotazione di €30.000.000 per ciascuno degli anni del triennio 2021-2023, destinato alla copertura finanziaria di interventi legislativi finalizzati al riconoscimento del valore sociale ed economico dell'attività di cura non professionale. Gli interventi legislativi in materia dovrebbero consentire di dare una compiuta e stabile disciplina alla materia, fornendo un quadro di interventi statali di base omogenei su tutto il territorio nazionale.
«È necessaria una visione più avanzata del contributo dei *caregiver* in termini di impatto sociale nell'ambito del sistema sanitario e sociosanitario integrati, che non si limiti a premiare la volontarietà delle attività svolte dal prestatore di assistenza, a discapito di quanti, costretti dalla carenza di servizi alternativi e dalla mancanza di adeguate risposte, debbono intervenire per assistere una persona bisognosa di assistenza mettendo in gioco la propria vita privata e professionale. In altre parole, è decisamente inadeguato il modello che non tiene conto delle disparità di trattamento, legato anche alla tipologia di lavoro che il prestatore di assistenza è costretto ad abbandonare» spiega la ricercatrice **Carla Collicelli del Cnr**, che ha curato il Rapporto.

La tragica esperienza dell'emergenza Covid ha ulteriormente confermato la necessità di incrementare e agevolare le funzioni di assistenza domiciliare, di cui la rete di supporto informale costituita dai *caregiver* ha da sempre assunto l'onere. «Ricevere cure palliative al domicilio, oltre a rispondere alle preferenze di pazienti e familiari, favorisce una migliore qualità di vita e costituisce una scelta assistenziale più sostenibile dal punto di vista economico. Incentivare questo tipo di setting non può non rappresentare una priorità delle politiche sanitarie della maggior parte dei Paesi occidentali» conclude la vicepresidente AIMaC, Iannelli. ■

E’ ora di pianificare il miglior scenario possibile.

Trova il tuo agente
su Zurich.it

ZURICH®

Alimentare la macchina PER ALIMENTARE LA SALUTE

Il computer nutrito di dati darà informazioni importanti in medicina

di Cristina **Da Rold**

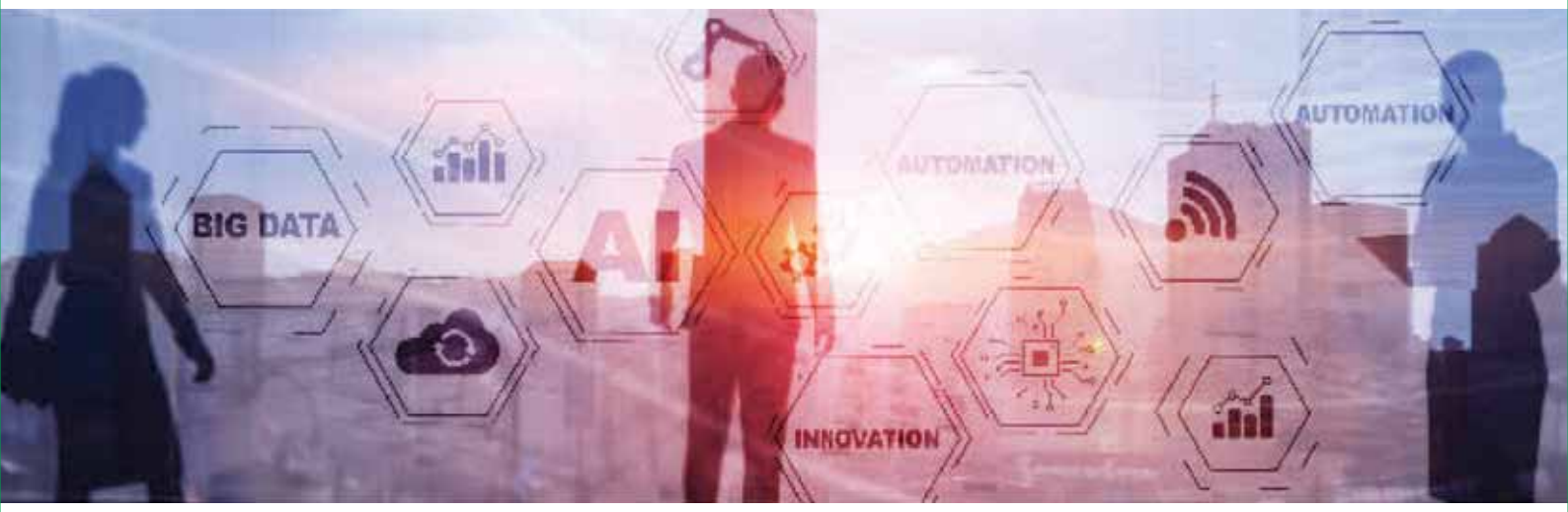
Da qualche anno si parla di medicina delle 4P: prevenzione, predizione dell'evoluzione della malattia e della risposta alla terapia, personalizzazione della stessa e partecipazione del paziente alla cura. Sembra un ritorno a una medicina più vicina alle specifiche esigenze del paziente, ma si tratta di un obiettivo che difficilmente potremo raggiungere a breve termine senza il supporto di alcuni aspetti della cosiddetta Intelligenza Artificiale, cioè senza strumenti di raccolta, condivisione e analisi dei *big data*, intesi come grande mole di dati.

La medicina delle 4P e la medicina personalizzata dovranno integrare sempre di più una buona tecnologia nella prassi clinica, nell'ottica di fornire terapie efficaci ed efficienti in termini di costi, perché cucite sulle condizioni cliniche del paziente specifico che abbiamo davanti. Riducendo così l'incidenza delle malattie e quindi migliorando la sostenibilità dei sistemi sanitari.

L'idea di allenare una macchina

L'idea di fondo dell'Intelligenza Artificiale applicata alla medicina è quella di insegnare a una macchina ad analizzare grandi flussi di dati, a riconoscere gli elementi che descrivono uno stato clinico, a individuare le correlazioni fra loro e dunque a imparare a notare ciò che a occhio nudo non vediamo, cioè i segnali della malattia prima che si presenti o del suo prossimo aggravarsi prima che avvenga. O ancora, segnali che la terapia che stiamo somministrando darà i suoi benefici oppure no, prima di iniziare il protocollo. Insomma: avvicinarci sempre di più a un concetto di medicina predittiva, che preveda e prevenga prima di

L'intelligenza artificiale è la capacità di un sistema informatico di automatizzare dei compiti



curare. Il *Machine Learning* (l'apprendimento automatico) è un sistema che consente di insegnare a una macchina, cioè a un computer, a svolgere dei compiti, allenando la macchina a riconoscere delle cose. Alla base del processo di allenamento c'è un algoritmo che viene nutrito dandogli in pasto tanti dati, su cui lui si allena a riconoscere dei *pattern*, per esempio gli indicatori che insieme determinano un rischio cardiovascolare alto o il rischio di sviluppare osteoporosi.
Questo approccio computazionale può essere applicato prima di tutto alle tecniche di rilevazione di immagini (*imaging*), ma anche per la comprensione dei dati genetici, che non sono leggibili a occhio nudo. Algoritmi di *Machine Learning* potrebbero essere impiegati per lo sviluppo dei farmaci, rendendo più efficaci le simulazioni *in silico* (cioè al computer).

Big Data o Small Data?

"In realtà dobbiamo fare chiarezza terminologica" dichiara Federico Cabitza, professore associato di Interazione Uomo-Macchina e Information Systems presso il Dipartimento di Informatica dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca e consulente presso l'IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano. L'espressione *big data* in ambito medico va utilizzata con estrema cautela, così come intelligenza artificiale, poiché evocano scenari e metodi che non rappresentano invece in modo puntuale la rivoluzione che sta avvenendo in medicina. Va chiarita una differenza importante: con il temine *big data* si intendono moli enormi di dati, sostanzialmente provenienti dai social media o da sistemi informativi collegati ad ampie reti di sensori (la cosiddetta *Internet of Things*) che non stanno in un foglio Excel. "Chi si occupa come me di analisi di dati applicati alla medicina predittiva con sistemi di *Machine Learning*, oggi lavora invece molto spesso con quantità di dati che stanno in una classica matrice di dati da decine di colonne e migliaia di righe, come in un normale foglio di calcolo" spiega Cabitza. "La definizione classica, ingegneristica, di Intelligenza Artificiale è la capacità di un sistema informatico di automatizzare dei compiti che richiedono in un essere umano una certa intelligenza. La nuova Intelligenza Artificiale, anche chiamata Sub-simbolica, per distinguerla da quella dei sistemi basati su semplici regole, elabora grandi quantitativi di dati per trovare appunto correlazioni e schemi latenti a cui applicare modelli matematici che vengono ottimizzati, cioè resi progressivamente più accurati e precisi con tecniche di *Machine Learning*".

La frontiera dell'imaging

Uno dei momenti più importanti in diagnostica è l'analisi degli esami specialistici. L'*imaging*, cioè la refertazione di ecografie, risonanze, tac, è il primo ambito che beneficia degli algoritmi di *Machine Learning*, per l'estrema variabilità delle letture, che dipendono dallo sguardo dei singoli patologi. Anche solo l'osservazione delle feci dà esiti molto diversi a seconda del patologo e, spesso, sono necessari diversi consulti per giungere a un referto condiviso, ed è un processo che richiede molto tempo. I sistemi di *Machine Learning*, invece, sono allenati a riconoscere un'ampia quantità di variabili, che sono diffi-

SODDISFATTI O RIMBORSATI

Le ripercussioni di una medicina sempre più personalizzata si riflettono anche sulla gestione economica dei servizi sanitari. Si parla in questo caso di *value-based healthcare*. Un esempio sono i rimborsi delle prestazioni sanitarie. Oggi una prestazione viene rimborsata a tutti, indistintamente qualora sia previsto e si sia in possesso di determinati requisiti (età, condizioni economiche, soffrire di certe patologie). "Con la *value-based healthcare* si potrebbe pensare di gestire i rimborsi anche sulla base dello stato di salute del paziente. Cioè se il protocollo non si rivela efficace o adatto al paziente e, quindi, l'esito è inferiore alle aspettative, il sistema sanitario rimborsa solo parte della spesa sostenuta dal provider, come leva per una maggior appropriatezza. È proprio il caso di dire: soddisfatti o non rimborsati" conclude Cabitza.

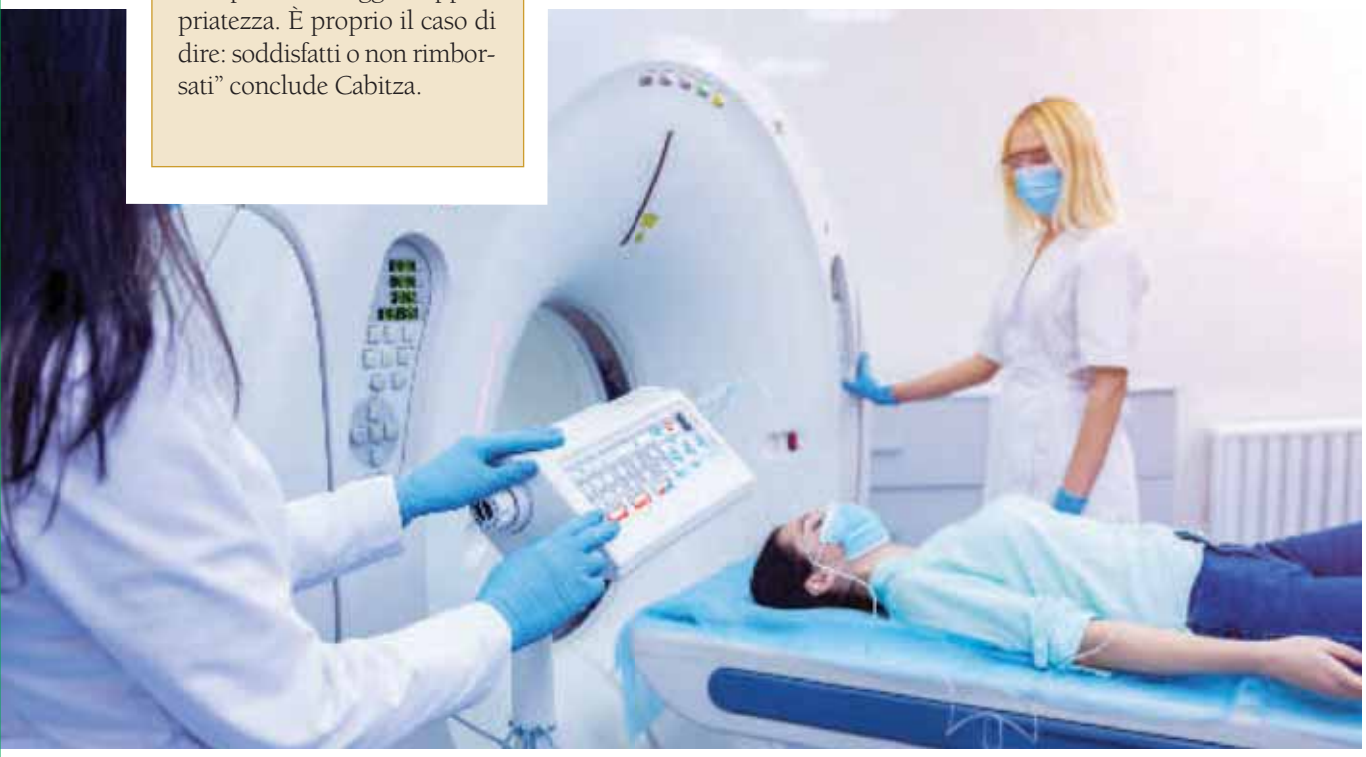
cilmente riscontrabili nello sguardo di un unico medico, e riescono a processare enormi quantità di dati in pochi secondi. Dall'immagine di una risonanza, per esempio, in pochi secondi un buon modello riesce a descrivere tutti i dettagli che possono essere utili al medico per capire lo stadio della malattia e orientarlo nella scelta del protocollo più indicato.

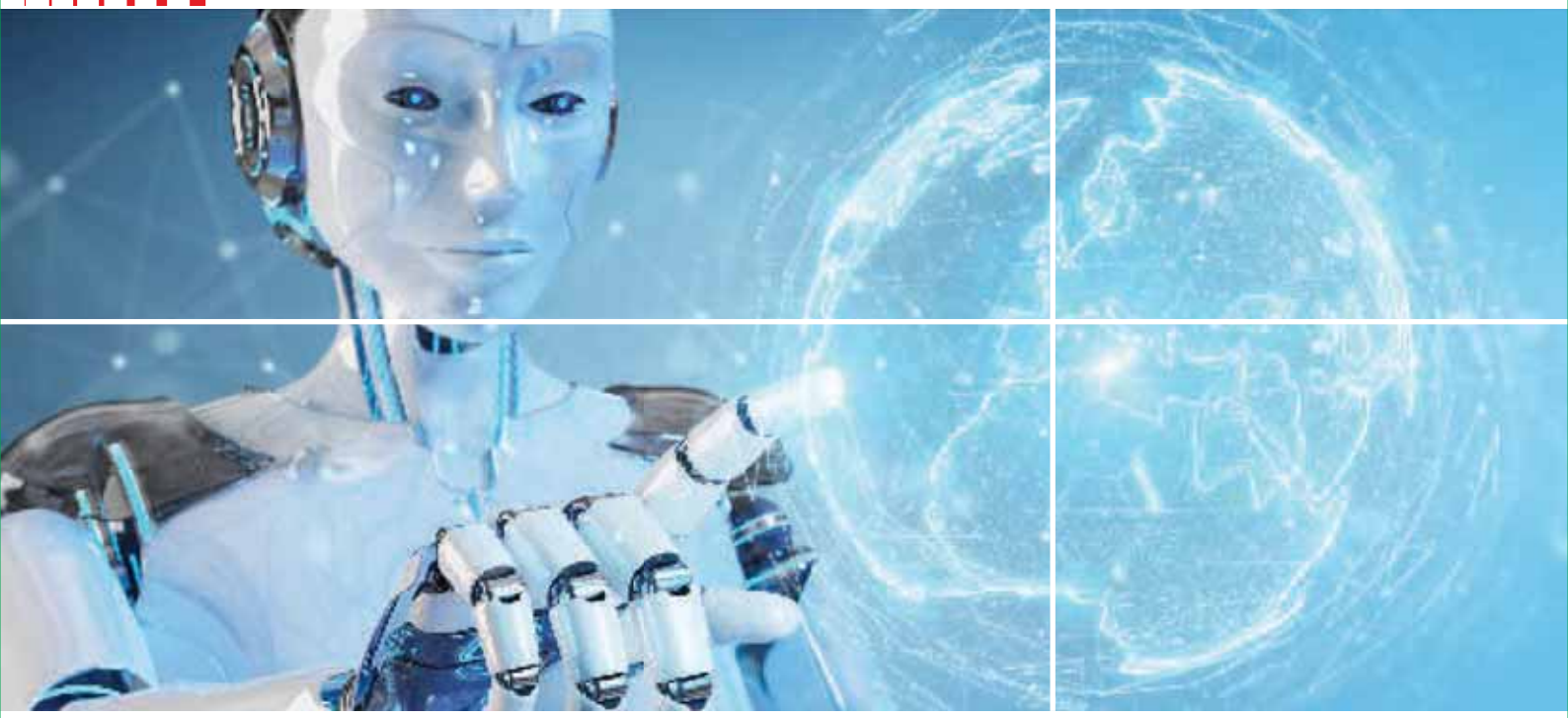
Qualche applicazione in oncologia

In ambito oncologico uno dei tumori dove la ricerca in questa direzione sta procedendo maggiormente in ambito internazionale è quello mammario, sia per quanto riguarda la diagnosi che la prevenzione secondaria mediante diagnosi precoce.

Al centro c'è, come si diceva, il potenziamento dell'*imaging*, cioè della capacità di leggere una mammografia o un'ecografia mammaria o una risonanza magnetica riducendo il margine di incertezza nell'interpretazione.

"Il *Machine Learning* potrebbe funzionare nel contesto dello screening mammografico" spiega Francesco Sardanelli, responsabile del servizio di diagnostica per immagini dell'IRCCS Policlinico San Donato di Milano. Oggi lo screening mammografico, che appartiene ai LEA, cioè ai Livelli Essenziali di Assistenza, prevede che la mammografia sia letta da due radiologi indipendenti, modalità che comporta un incremento dei tumori diagnosticati del 5-15% di incertezza. Ciò accade perché le nostre reti neurali biologiche sono diverse da persona a persona e ogni lettore umano può cogliere aspetti diversi in un'immagine. "Nel caso della mammografia sono principalmente tre gli aspetti che indaghiamo: i reperti che possono indurre a sospetto di tumore quindi masse, distorsioni strutturali e calcificazioni. Soprattutto l'identificazione di segni minimi è un compito difficile e due lettori indipendenti garantiscono migliori risultati rispetto a un lettore singolo. Algoritmi di *Machine Learning* potrebbero svolgere il ruolo di secondo lettore, lasciando poi al





radiologo la decisione relativa all'effettuazione delle procedure di approfondimento".
Serviranno dunque meno medici radiologi? Affatto. "Il radiologo senologo potrà avere più tempo per svolgere il suo lavoro principale, per la comunicazione con le pazienti, in particolare del sospetto e della diagnosi, e l'interazione multidisciplinare, soprattutto particolare con l'anatomopatologo. Proprio nell'ambito della diagnosi mediante agobiopsia, l'Intelligenza Artificiale potrebbe consentire di ridurre il numero di tali procedure. Lo stesso vale per gli interventi chirurgici esplorativi, che in diversi casi non erano necessari perché si scopre che la lesione incerta non era maligna".
Sarà sempre più cruciale avere sistemi diagnostici in grado di dirci non solo se c'è un tumore, e di che tumore si tratta, ma il suo specifico tipo molecolare. Oggi sappiamo che anche all'interno dello stesso tipo di tumore ci sono proprie peculiarità genetiche, che sono le responsabili del maggiore o minore impatto

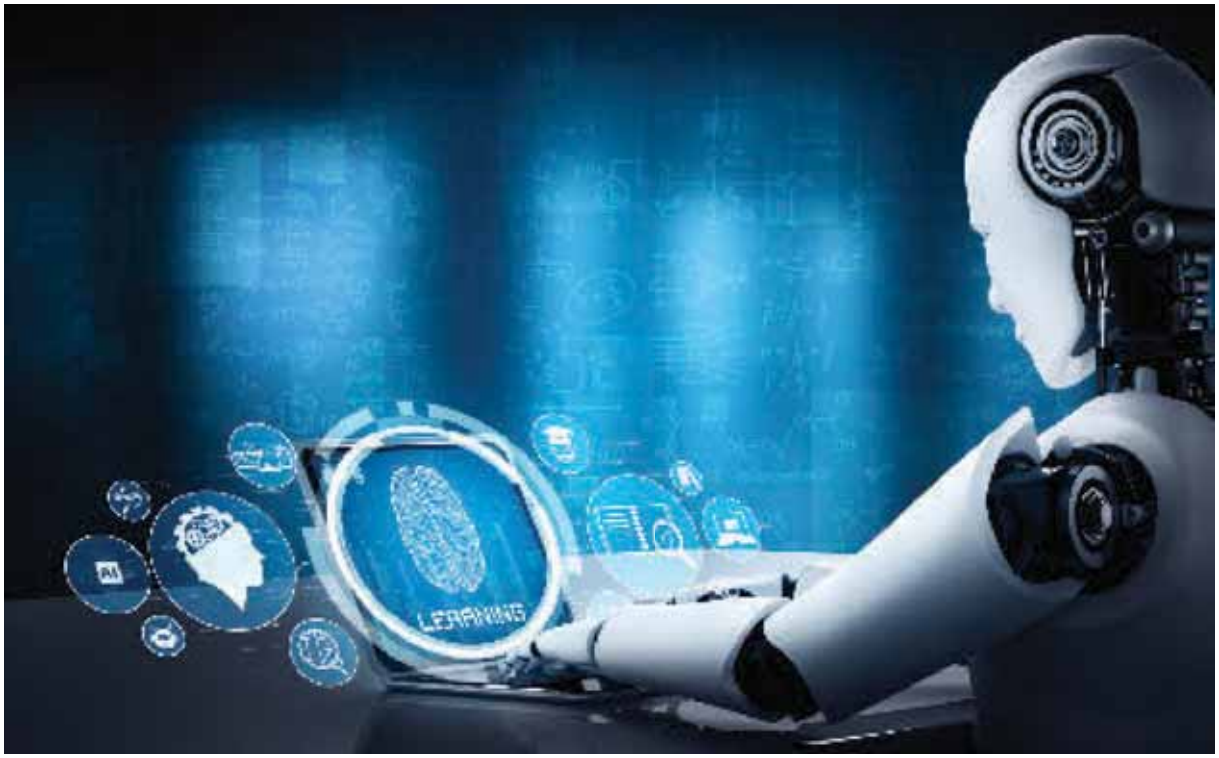
Questa rivoluzione applicabile in molte specialità mediche è ancora in fase di studio

della terapia. In alcuni pazienti la chemioterapia funziona meglio che in altre persone, anche a fronte dello stesso tumore. Questo perché a livello molecolare i tumori sono tutti diversi e, oggi, in Italia vengono esaminati a livello genetico. Ma ce ne facciamo ancora relativamente poco di questi dati. In alcuni casi i pazienti possono essere indirizzati verso trial clinici, ma non sempre. La medicina personalizzata sarà sempre più *target-therapy*, cioè questi dati saranno usati per capire le correlazioni fra tipo molecolare di tumore e *output* terapeutico, per progettare sistemi in grado di predire l'evoluzione della malattia in pazienti che presentano quelle specifiche caratteristiche molecolari.
L'idea di fondo da sviluppare è quella della prevenzione a più ampio spettro, andando oltre i limiti degli screening già in atto. Come? Utilizzando i sistemi di *Machine Learning* che potrebbero valutare il rischio di altre malattie ad alto impatto nella popolazione femminile, quali ad esempio le malattie cardiovascolari o l'osteoporosi. "Per fare un esempio, sono state dimostrate correlazioni chiare fra alcune caratteristiche delle immagini mammografiche e il rischio cardiovascolare. C'è ancora moltissimo lavoro da fare, ma le prospettive sono molto interessanti".

A che punto siamo davvero in Italia?

Oggi questa rivoluzione sta trovando applicazione in gran parte delle specialità mediche, ma siamo ancora in una fase di ricerca, di studio, di sperimentazione di questo modello ai vari settori. "I metodi di *Machine*

Ad oggi sono sessantaquattro i metodi di *Machine Learning* certificati



Learning per la medicina certificati dalla FDA sono attualmente 64, ma solo 10 di questi riguardano l'ambito oncologico e quasi tutti riferiti al cancro della mammella e a tecniche di analisi di immagini. Pochi sono usati nella clinica. Con il mio gruppo stiamo facendo una ricognizione per capire in Italia qual è la reale diffusione di queste tecniche. Da quello che stiamo rilevando, se ne parla molto ma l'implementazione è ancora al minimo" spiega Cabitza.
Il nodo per far partire finalmente questo settore è la disponibilità di dati di elevata qualità da analizzare. Senza un'ampia base di dati sui quali applicare i modelli di *Machine Learning*, non si possono raggiungere risultati significativi. "Il problema è che in Italia l'utilizzo dei dati, anche se anonimizzati, è rallentato da complesse procedure autorizzative. Spesso con richiesta di consenso specifico anche per studi retrospettivi, ossia relativi a dati già esistenti nei nostri sistemi informativi" afferma Sardanelli. "È evidente che la privacy va tutelata al massimo, ma dobbiamo sviluppare normative e procedure che facilitino l'utilizzo dei dati per le applicazioni dell'intelligenza artificiale che possono migliorare la pratica medica".

Non solo oncologia

La diabetologia è un contesto dove il *Machine Learning* sta dando buoni risultati, proprio per la presenza di una rete nazionale di condivisione dei dati messa in piedi dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) che connette più di 250 centri diabetologici italiani sia ospedalieri sia territoriali. "Abbiamo un grande database clinico con oltre 500.000 pazienti visti ogni anno, per un totale di più di un milione e mezzo di persone con diabete, di cui abbiamo dati sul metabolismo, dati clinici, di esito delle terapie e dati che descrivono il percorso di cura" racconta Paola Ponzani co-coordinatrice del Gruppo Nazionale Intelligenza Artificiale dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). "Sfruttando gli algoritmi di *Machine Learning*, il nostro obiettivo è quello di individuare le variabili cliniche che correlano e spiegano un determinato fenomeno e che ci consentano di capire se una persona è a rischio di sviluppare il diabete, quanto è a rischio di sviluppare le temibili complicanze di questa patologia, quali caratteristiche dei pazienti si associano ad una migliore risposta ad un farmaco". Oltre a questo, grazie all'intelligenza artificiale e all'uso di questi algoritmi è possibile analizzare i comportamenti e le scelte terapeutiche del medico nel tempo, ragionando su grandi numeri, per migliorare l'appropriatezza delle terapie e i risultati

clinici grazie a una maggiore personalizzazione della cura.
"Il nostro sogno un domani è riuscire a mettere in connessione i dati sanitari che sono presenti nelle nostre cartelle diabetologiche con quelli amministrativi, cioè i dati ospedalieri, quelli sulle esenzioni, i dati provenienti dalla farmaceutica. E in futuro anche dati destrutturati provenienti da internet e dai social, creando un unico grande database la cui analisi con strumenti all'avanguardia, come gli algoritmi di *Machine Learning*, potrebbe permettere una vera svolta nella sanità, descrivendo a tutto tondo l'intero percorso di cura, consentendo così di individuare le strategie più efficaci e i modelli organizzativi più efficienti. Questo è ancora più utile e importante se pensiamo alla calamità che ci ha colpito, la pandemia di Covid-19". A tal proposito gli informatici che collaborano con AMD hanno già creato spazi dedicati nelle nostre cartelle per inserire i dati clinici sul Covid dei pazienti seguiti presso i Centri diabetologici italiani. Unire questi dati clinici a quelli istituzionali sui tamponi eseguiti, a quelli dei ricoveri ospedalieri e ai decessi per Covid consentirebbe di comprendere meglio il fenomeno, individuare i soggetti più a rischio e definire strategie di monitoraggio e cura più mirate. Questo desiderio si scontra con la realtà di un sistema informatico spesso obsoleto e a problemi di privacy. I dati si abbinano attraverso il Codice Fiscale dell'assistito, ma quando si parla di dati sanitari questi devono essere anonimizzati prima di essere condivisi. "È necessario mettere in piedi dei protocolli sicuri per il match dei dati, che permetta una corretta anonimizzazione e nello stesso tempo un *linkage* possibile dal punto di vista informatico tra banche date differenti, ma questo sistema non esiste ancora in Italia" spiega Ponzani.
Al momento l'Associazione sta lavorando in due direzioni. "Utilizzando i modelli predittivi dell'Intelligenza Artificiale trasparente, si vuole estrarre conoscenza nascosta dai dati, individuando le variabili che predicono maggiormente il raggiungimento degli obiettivi di cura, in modo da poter prendere decisioni migliori nel presente, basate sui dati e poter orientare i comportamenti, simulando diversi scenari futuri. Un secondo ambito di studio è il fenomeno dell'inerzia clinica: abbiamo iniziato a studiare sia le tempistiche sia le modalità di intensificazione delle terapie, cercando di capire cosa spinge il diabetologo a fare determinate scelte o a rimanere più attendista, soprattutto nell'area della terapia insulinica, con l'obiettivo di mettere successivamente in campo azioni correttive mirate, anche sfruttando la presenza di alert in cartella per superare l'inerzia e migliorare gli *outcome* clinici".
Anche in diabetologia al momento si tratta di ricerca. "Il *Machine Learning* non è ancora prassi clinica per tutti, ma credo che nei prossimi 2-3 anni assisteremo a un cambiamento importante e l'intelligenza artificiale supporterà il diabetologo nella sua attività clinica, lo aiuterà nella gestione della complessità della malattia diabetica, consentendogli di fare scelte più appropriate, sfruttando i vantaggi della tecnologia coniugati alla potenzialità umane" continua Ponzani.

Su che cosa si discute?

Il primo limite di questi sistemi di analisi è quello della validazione dei modelli. Non basta che un'azienda crei il proprio algoritmo di *Machine Learning*: questo deve essere appro-

In Italia è partito un progetto pediatrico per creare percorsi diagnostici predittivi

vato dalle autorità competenti per l'uso clinico. Ma c'è un ulteriore problema: anche una volta validato, non è detto che lo stesso modello di *Machine Learning* funzioni allo stesso modo in tutte le realtà per esempio ospedaliere. Questo perché l'algoritmo per funzionare fa uso di dati raccolti da macchinari fisici in uso in quel preciso reparto, che non sono tutti uguali.

Un altro aspetto cruciale è la cosiddetta *utility* dello strumento, cioè la natura degli errori che l'algoritmo ci aiuta a evitare o compie esso stesso. "Si è stati a lungo ossessionati dal concetto di accuratezza, che è un concetto statistico che esprime la percentuale di errori compiuti in un processo decisionale e classificatorio, per esempio nella refertazione di un'immagine diagnostica o da risonanza o da ecografia" prosegue Cabitza. "Diversi studi, anche recenti, stimano che un radiologo possa sbagliare fino al 15% delle refertazioni, con una grande variabilità, anche dovuta a condizioni contestuali, come la durata del turno di lavoro. I sistemi di *Machine Learning* sono mediamente più precisi e soprattutto più costanti nelle loro prestazioni, ma non è detto che siano accurati per la cosa giusta. Gli errori non sono tutti uguali: il peso di un falso negativo e di un falso positivo cambia a seconda della specialità e della condizione medica. In ambito oncologico, con il falso negativo la persona torna a casa malata, con il falso positivo torna a casa angosciata e con un percorso che costerà a se stesso e al sistema sanitario tempo e soldi che saranno sostanzialmente sprecati".

Quindi, in oncologia un buon algoritmo diagnostico dovrebbe prima di tutto ridurre i falsi negativi, cioè essere sensibile, ma non solo. Un buon algoritmo ai giorni nostri dovrebbe anche spiegare al medico il perché del risultato che gli offre, essere cioè spiegabile. La differenza si coglie facilmente pensando alla diagnostica relativa al Covid-19 o alla prognosi dei malati affetti da tale malattia. "Un conto è un sistema che è in grado di dire soltanto se una persona è positiva o negativa analizzando una serie di fattori (sistema a black box, scatola nera) come un oracolo, altra cosa è un algoritmo che permette al medico che analizza i risultati di comprendere anche quali fattori sono stati determinanti per la diagnosi di positività o negatività" spiega Cabitza. "Sul piano prognostico essere a conoscenza degli indicatori che portano una persona positiva ad aggravarsi ci può permettere di prevedere di che tipo di risorse per esempio ospedaliere avremo bisogno nelle settimane successive, in relazione ai pazienti che abbiamo davanti".

Le frontiere della pediatria

In ambito pediatrico il *Machine Learning* è ancora poco studiato, ma in Italia è partito da poco un progetto unico in Europa che si chiama *Cloud platform for intelligent prevention and diagnosis supported by artificial intelligence solutions* (CADUCEO), che vede coinvolta l'Università di Messina con il partenariato di Nexera (Capofila), TIM, l'Università La Sapienza di Roma e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. La rete ha ottenuto un finanziamento dal MISE (Ministero dello Sviluppo Economico) di €5,5 milioni per implementare una piattaforma basata su sistemi di reti neurali in grado di analizzare dati di immagini diagnostiche, dati rilevati da sensori biomedici e dati clinici ricorrenti per profilare i pazienti pediatrici ed elaborare percorsi diagnostici predittivi per patologie gastrointestinali pediatriche, anche a rischio neoplastico.

"Il nostro modello intende applicarsi a immagini di endoscopia digestiva e procede immagazzinando immagini, esaminandole, cercando correlazioni cliniche e istologiche" spiega Claudio Romano, Professore Associato di Pediatria dell'Università di Messina. Infine, una volta allenato l'algoritmo, la piattaforma dovrebbe supportare il clinico nella descrizione della malattia e nella predittività della sua evoluzione nel bambino, da affiancare quindi all'esame dei sintomi e alle analisi di laboratorio. "Il nostro desiderio è predire quando una patologia si aggraverà, in relazione a una serie di fattori questo dovrebbe rendere più semplice impostare una terapia specifica" continua Romano.

Si tratta di uno dei pochi progetti di *Machine Learning* in ambito pediatrico e l'unico in ambito gastrointestinale in Europa. "Al momento il progetto è appena partito, si è nella fase di costruzione del campione e di reclutamento dei pazienti. Successivamente ci sarà la fase di raccolta immagini, di analisi e di validazione del modello". ■

ERGOSTYLE®

Ergonomia e design

- Presa ergonomica e confortevole.
- Disponibili anche nella versione in elesatomero SOFT-Touch, per una presa morbida al tatto e sicura in presenza di umidità o sudore delle mani.
- L'uso del colore offre la possibilità di differenziare le funzioni di macchina e di permettere un perfetto abbinamento estetico.

CLEAN

Colore bianco RAL 9002, massima pulibilità

- Il bianco offre un'immediata rilevazione delle tracce di sporco assicurando un'ideale percezione di pulizia.
- Inserti in acciaio INOX AISI 303 o 304.

SAN - ANTIMICROBIAL

Autosanificazione contro le infezioni batteriche

- Lo speciale additivo antimicrobico previene la proliferazione di microbi, batteri e funghi sulla superficie del prodotto. Attività antimicrobica testata in accordo con lo standard tecnico ISO 22196:2011.
- Colore grigio-nero RAL 6021 o bianco RAL 9016.
- Inserti in acciaio INOX AISI 304 contro la corrosione.

ELESA anche per il medicale

Componenti standard per attrezzature per disabili e per la riabilitazione, strumenti di precisione e apparecchiature medicali e espedaliere.

ELESA presenta una vasta gamma di componenti progettati per applicazioni in ambienti ove, in aggiunta alla garanzia delle prestazioni tecnico-funzionali, devono essere offerte anche ergonomia, pulizia e massima igiene per salvaguardare la salute e la sicurezza dei pazienti e degli operatori.

ACQUISTA ONLINE

per i tuoi acquisti online
EXTRA SCONTO 2%

Seguici su

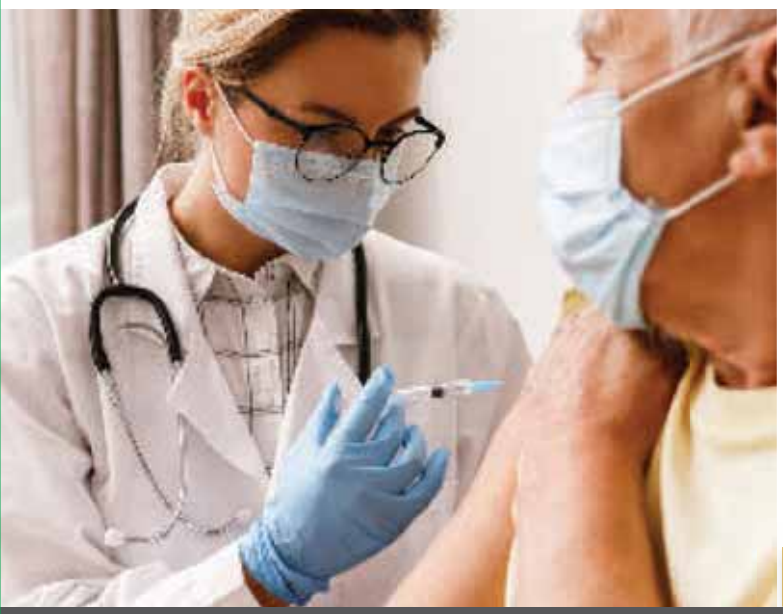
ELESA S.p.A.
Tel. +39 039 2811 1
info@elesa.com

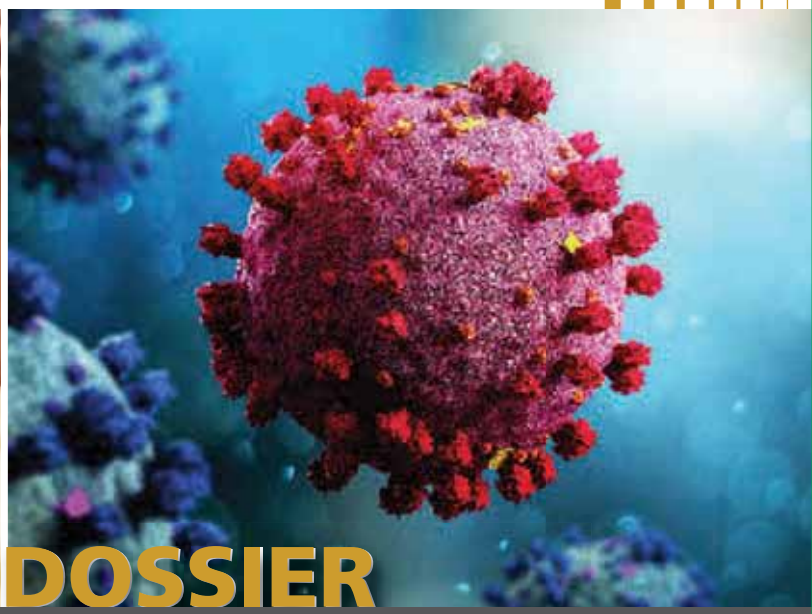
Servizio Vendite
Tel. +39 039 2811513

elesa.com

STANDARD MACHINE ELEMENTS WORLDWIDE

elesa®





DOSSIER

L'immunità aggiuntiva che ci protegge tutti

di Nunzia Bonifati

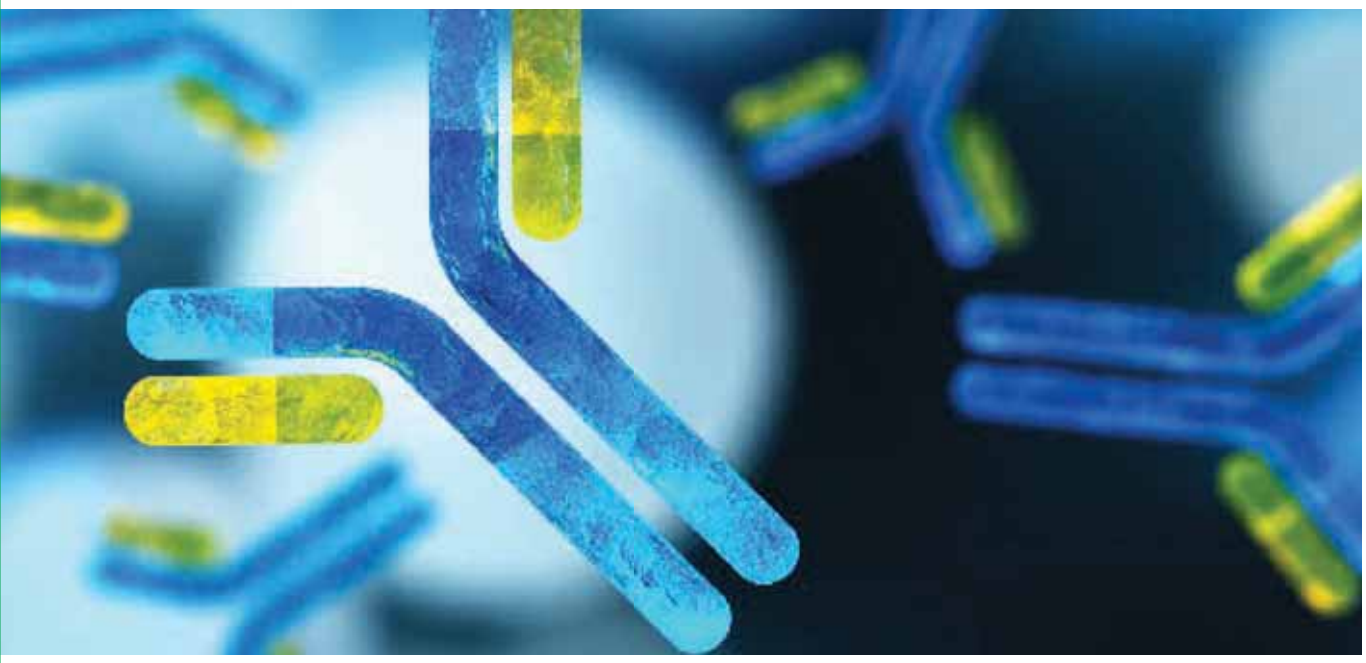
La pandemia ha reso evidente la reale portata dei vaccini nel controllo di malattie infettive capaci di mettere in ginocchio il mondo. Questi potenti strumenti di prevenzione sfruttano precisi meccanismi del sistema immunitario per indurre il nostro organismo a difendersi da solo dagli agenti patogeni. Una panoramica sull'immunità e i vaccini, con l'occhio puntato sugli anti Covid e sui pazienti oncologici.

La profilassi che potenzia il sistema immunitario

Grazie ai vaccini siamo protetti da molte malattie infettive tenute sotto controllo dalla vaccinazione di massa

A difesa del nostro organismo c'è un esercito di cellule, organi e proteine capaci di svolgere funzioni specializzate su più fronti. L'armata è sempre all'erta, usa precise strategie e gioca di squadra. È il sistema immunitario, la cui funzione fisiologica è la protezione dagli agenti estranei, tra cui quelli infettivi, come virus e batteri. Dalla sua azione deriva la nostra immunità. Quella che ci permette di resistere ai microrganismi dannosi e mantenerci sani. Un'immunità aggiuntiva ci viene dai vaccini, che nascono dalla manipolazione in condizioni controllate delle funzioni del sistema immunitario. Grazie a loro siamo protetti da molte malattie infettive, tenute sotto controllo con la vaccinazione di massa. Ora che la pandemia ci ha riportato ai tempi della peste forse ne capiamo meglio la vitale importanza.

Quando un agente infettivo oltrepassa le barriere naturali di cute, mucose o vie respiratorie ed entra nell'organismo si attiva subito la cosiddetta risposta immunitaria. Questa è di due tipi: umorale (anticorpi circolanti) e cellulare (linfociti T e B). A dirigerla come si fa con un'orchestra sono le citochine, piccole molecole proteiche che impartiscono istruzioni alle cellule. Ed ecco che all'ingresso del microbo, lo chiamiamo antigene, segue l'ordine tassativo di annientarlo. Tutto dipende dal sistema immunitario: «è costituito da una rete di cellule, tessuti e organi che lavorano insieme per proteggere il nostro organismo. Gli organi coinvolti nel



sistema immunitario sono chiamati organi linfoidi. Questi influenzano la crescita, lo sviluppo e il rilascio delle cellule specializzate del sistema immunitario, i globuli bianchi, che circolano nel sangue e nei tessuti e che a loro volta si suddividono in altre cellule, come i monociti e i linfociti. Il sistema è formato anche dai linfonodi, che sono gli organi linfatici principali insieme al timo, il midollo osseo, per poi arrivare alla milza e a tutto il tessuto linfoide, le tonsille e le piccole placche di Peyer nell'intestino» spiega l'epidemiologa delle malattie infettive, Caterina Rizzo, dirigente Area funzionale di percorsi clinici ed epidemiologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Questo lavoro è all'ordine del giorno, altrimenti non saremmo vivi. Tuttavia, per avere di sicuro la meglio su un agente infettivo il sistema immunitario deve averlo già incontrato. Quando si ripresenta lo riconosce, e ha armi ben affilate per ucciderlo. Ed è qui che entrano in gioco i vaccini. Secondo la definizione dell'AIFA, l'Agenzia italiana del farmaco, sono «medicinali biologici che hanno lo scopo di prevenire una o più malattie infettive attraverso la stimolazione del sistema immunitario e la conseguente acquisizione della cosiddetta immunità attiva». Detto in termini pratici «con il vaccino si inietta il microrganismo reso innocuo, o solo delle componenti di esso, al fine di stimolare il sistema immunitario a produrre anticorpi verso il vero agente infettivo, capace di provocare la malattia. Quando questo entra nell'organismo gli anticorpi lo riconoscono e lo bloccano» spiega Antonio Clavenna, responsabile del Laboratorio di farmacoepidemiologia dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano.

> I vaccini, medicinali biologici per prevenire una malattia

Per capire quale meccanismo del sistema immunitario il vaccino sfrutta bisogna guardare la risposta umorale (linfociti B) e cellulare (linfociti T). «La risposta dei linfociti B al vaccino dà luogo sia alla produzione di anticorpi specifici contro gli antigeni espressi dal virus o dal batterio, sia alla produzione di linfociti B della memoria. Quando gli anticorpi finiscono, i linfociti B che sono andati nei linfonodi sono pronti a reagire contro la malattia. D'altra parte, ci sono i linfociti T, anche questi specializzati a riconoscere gli antigeni. Quando ci vacciniamo, oppure entra nell'organismo un nuovo microbo, si attivano solo quei linfociti T che, per caso, sanno riconoscere la proteina dell'agente infettante o del vaccino. Inizialmente sono pochi, ma dopo aver colonizzato i linfonodi e i tessuti diventano tantissimi. Ed è allora che sono pronti a impedire all'agente patogeno di duplicarsi» spiega Giuseppe Nocentini, componente della SIF, Società italiana di farmacologia, e docente di farmacologia all'Università degli Studi di Perugia. Ecco perché dopo la vaccinazione bisogna attendere qualche giorno per avere l'immunità. Questa memoria protettiva attivata dal vaccino dovrebbe in teoria

rimanere per sempre. Ma cambia secondo i vaccini e in alcuni casi è necessario rinfrescarla con un richiamo. «E ciò vale innanzitutto per le malattie infettive la cui immunità ha una durata limitata e che pertanto possono presentarsi più volte, come la pertosse» precisa Rizzo.

Alcuni vaccini proteggono anche dalle complicanze della malattia, da altre patologie o dai loro esiti. Il morbillo, di origine virale, riduce a tal punto le difese immunitarie da lasciare l'ammalato senza protezione: «può dare complicanze come la polmonite o l'encefalite, talvolta entrambe, e quest'ultima può causare danni permanenti a carico del sistema nervoso centrale. Se colpisce bambini piccoli può dare ritardo cognitivo e deficit dello sviluppo motorio» spiega Clavenna.

È dimostrato che i vaccini contro l'epatite B (HBV) e il papilloma virus umano (HPV) proteggono dal cancro. «Gli esiti dell'epatite B, malattia virale quasi scomparsa grazie alla vaccinazione, erano la cirrosi epatica e poi il cancro al fegato, malattie delle quali non ci si ammala più, quando causate dall'infezione da HBV» precisa Rizzo. Stessa cosa per il papilloma virus, responsabile del cancro all'utero, all'ano e dei tumori di testa e collo. In uno studio condotto in Australia, primo paese ad aver introdotto nel 2007 la vaccinazione anti-HPV come profilassi del cancro all'utero, si stima che «mantenendo la copertura vaccinale e lo screening a un livello tale per cui il numero di casi di tumore all'utero sia ogni anno minore o uguale a 4 casi ogni 100.000 donne, entro i prossimi 20 anni in Australia questo tumore potrebbe dirsi eliminato» (Michaela T Hall e altri, *The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study*, in The Lancet, Vol 4 January 2019). Esiste anche una protezione aspecifica. «Il vaccino antitubercolare, che si usa poco perché reattogeno e non molto efficace, è stato studiato anche come possibile protezione nei confronti del Covid-19» dice Clavenna. Ciò è dovuto per l'appunto alla risposta immunitaria cellulare, non specifica: «stimolarla significa dare la possibilità alle cellule del sistema immunitario di essere pronte a reagire contro le aggressioni di un agente patogeno» conclude Clavenna.

> Alcuni vaccini proteggono anche dalle complicanze delle malattie

Il grado di protezione dalla malattia offerto dal tipo di vaccino dipende dalla tecnica usata per realizzarlo e da fattori soggettivi, come l'età e lo stato di salute. «I bambini rispondono molto bene ai vaccini perché il loro sistema immunitario è in continuo allenamento dalla nascita. Man mano che l'età avanza la sua capacità si riduce. E con l'invecchiamento non si risponde in modo ottimale all'antigene introdotto nell'organismo con il vaccino» spiega Rizzo.

Ragione in più per vaccinarsi quando si è anziani, perché nella misura in cui si risponde meno ai vaccini si è maggiormente esposti alle malattie. Hanno un livello di difesa di molto inferiore le persone immunodepresse, come gli ammalati di AIDS o chi è sottoposto a trattamenti attivi che interferiscono con il sistema immunitario. «Il paziente con specifici tumori e che segue determinate terapie ha un sistema immunologico talvolta compromesso al punto da non garantire la stessa efficacia dei vaccini, che agiscono su un sistema immunitario già reso meno efficace dalla stessa malattia. In assenza di specifiche controindicazioni, l'indicazione è quella di vaccinare per evitare, per esempio, che un'influenza, che non è mai banale, possa rappresentare un evento maggiore in un paziente che le terapie o le malattie pregresse possono aver reso più sensibile agli effetti di un'infezione» spiega Giovanni Apolone, direttore scientifico dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Non a caso con la pandemia per evitare i rischi di co-infezione l'AIOM, l'Associazione italiana di oncologia medica, ha raccomandato ancora più fortemente la vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica ai pazienti oncologici, che rischiano più di altri complicanze come le polmoniti batteriche e il peggioramento delle patologie pregresse o in corso, respiratorie e cardiovascolari, in particolare se hanno neoplasie polmonari.

Talvolta il vaccino può essere meno protettivo per ragioni esterne: «quando il microrganismo responsabile della malattia contro cui si è vaccinati va incontro a mutazioni, il sistema immunitario non lo riconosce perfettamente e il grado di protezione diminuisce» spiega Rizzo. È il problema delle varianti che si sta valutando anche per il Sars-CoV-2, il virus responsabile del Covid-19.

Il fatto che le vaccinazioni potenzino il sistema immunitario non significa che sia utile farle tutte. Basta attenersi al calendario vaccinale previsto dal Piano nazionale di prevenzione vaccinale. Ne prevede venti, di cui sedici da 0 a 16 anni (dieci obbligatorie e quattro raccomandate) e quattro per gli adulti (anti Covid compresa). «Tutte le altre vaccinazioni sono per situazioni specifiche. Alcune vanno fatte solo quando si va in alcune aree del mondo, come l'anti febbre gialla, obbligatoria in alcuni paesi e raccomandata dove c'è un rischio endemico dell'infezione. Prima di partire per il Sudamerica, l'Africa o il Sud-Est asiatico è bene

Come nasce un vaccino

Lo sviluppo di un vaccino, il cui intero iter può durare 10 anni, segue la regolamentazione del farmaco europea e nazionale. Come per tutti i medicinali, gli studi prodotti devono rispondere agli standard internazionali di etica e qualità scientifica previsti dalle norme di buona pratica clinica, Good Clinical Practice, codificate a livello globale. Dall'idea alla farmacovigilanza, ecco le tappe che portano alla loro commercializzazione in Italia.

- Idea e sviluppo del vaccino con una delle tecniche in uso.
- Sperimentazione preclinica di laboratorio, in vitro e sull'animale, per valutare efficacia, sicurezza, risposta immunitaria (Autorizzazione del Ministero della Salute).
- Sperimentazione clinica sull'essere umano di fase 1, 2 e 3, con un numero crescente di volontari arruolati (da poche decine a decine di migliaia). Si studiano tollerabilità, effetti avversi e capacità di indurre la risposta immunitaria (Autorizzazione dell'AIFA, Agenzia italiana del farmaco o dell'EMA, l'Agenzia europea dei medicinali).
- Fine del trial clinico, raccolta dei dati di studio e del rapporto tra benefici e rischi, efficacia e sicurezza, legati all'uso del vaccino nell'essere umano.
- Invio dei dati scientifici all'AIFA e/o all'EMA, che valutano i requisiti di qualità, efficacia e sicurezza.
- In caso di valutazione positiva, l'AIFA rilascia l'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). L'EMA segue la procedura centralizzata e rilascia l'approvazione per i paesi comunitari e per i vaccini biotecnologici.
- Commercializzazione e inizio della fase 4, la sperimentazione sul campo su milioni di persone.
- Farmacovigilanza: segnalazioni all'AIFA di sospette reazioni avverse (spontanee e non) da parte di medici e cittadini; studi clinici; letteratura scientifica; rapporti delle industrie farmaceutiche; ecc.
- Stesura e pubblicazione dei rapporti di farmacovigilanza dell'AIFA.

Fonte: AIFA, Agenzia italiana del farmaco - EpiCentro - Istituto Superiore di Sanità.

vaccinarsi contro l'epatite A, malattia che in Italia è diffusa in misura minore» dice Maurizio Orso, responsabile dei centri vaccinali dell'Ospedale Niguarda di Milano. Come per tutti i medicinali non mancano le reazioni avverse, di molto inferiori rispetto a quelle dei farmaci. E così deve essere perché servono a prevenire non a curare. «Le più frequenti interessano il 10-20% delle persone vaccinate, sono per lo più lievi e scompaiono in un paio di giorni: si può avere febbre, dolore, arrossamento, gonfiore nella sede di iniezione, malessere come mal di testa o inappetenza. I sintomi che possono dare preoccupazione hanno una frequenza più bassa. I casi gravi, quelli cioè che possono mettere a rischio la vita di una persona, hanno una frequenza di circa uno su un milione, e sono principalmente di tipo anafilattico. Se trattati tempestivamente si risolvono senza rischi» conclude Clavenna. E difatti i rapporti di farmacovigilanza dell'AIFA non segnalano casi di morte in seguito a reazioni anafilattiche. «I sintomi non dipendono da un'infezione, ma dall'attivazione del sistema immunitario e tra gli elementi attivati alcuni possono condizionare, per esempio, l'insorgenza della febbre, che però è benigna. Il fatto che solo alcune persone li manifestino può dipendere dal livello individuale di tollerabilità della sintomatologia, dalle condizioni in cui si trova il sistema immunitario, di come sta lavorando in quel momento, ma anche da fattori ambientali, come lo stress» conclude Orso. «Sia chiaro però che i vaccini, approvati dalle agenzie regolatorie del farmaco, sono tutti sicuri e ciò indipendentemente dalla tecnologia più o meno avanzata con cui sono preparati. Alcuni sono solo più reattogeni, cioè stimolano maggiormente il sistema immunitario, ma non vuol dire che siano meno sicuri» conclude Rizzo.

Oltre l'immunità individuale, che è importante, il grande valore dei vaccini è nell'uso collettivo. L'obiettivo è proteggere la salute di tutti tenendo sotto controllo le malattie. Lo vediamo adesso con la pandemia. Ma ciò è possibile solo con una copertura vaccinale alta, che secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), deve giungere al 95% della popolazione. Con questa soglia è garantita l'immunità di comunità. Fanno però eccezione il tetano e la difterite, malattie infettive provocate dalle tossine del microrganismo. «La vaccinazione mira a contrastare l'effetto delle tossine, perciò solo chi è vaccinato è protetto. Ciò vale anche con lo pneumococco: sono presenti molti ceppi e la vaccinazione ne copre solo alcuni, quindi non si riesce a raggiungere una protezione di comunità. La speranza è arrivare a sviluppare un vaccino che li copra tutti» continua Clavenna.

Per capire quanto sia potente l'impatto della vaccinazione basta ricordare la scomparsa del vaiolo, una malattia infettiva di origine virale che fino a 50 anni fa era tra le principali cause di morte. Quando il 1° gennaio 1967 partì il programma di vaccinazione dell'OMS, il vaiolo in un solo anno aveva col-

> Le reazioni provocate dai vaccini sono molto inferiori a quelle dei farmaci

pito in 43 paesi 10.000.000 di persone, con 2.000.000 di morti (dati OMS). L'ultimo caso fu registrato in Somalia nel 1977. L'8 maggio 1980 la *World Health Assembly* lo dichiarava eradicato. Erano trascorsi solo dieci anni. Un altro esempio di successo è la poliomielite: «sono stati eradicati due ceppi su tre, e ora i casi di polio da virus selvaggio sono limitati al Pakistan e all'Afghanistan, dove è difficile intervenire» dice Clavenna. Il morbillo, che è tra le malattie infettive più contagiose e uccide 1 persona ogni 3.000 casi, in Italia è quasi sotto controllo. Ma nelle nazioni a basso reddito, soprattutto in Africa, resta la principale causa di morte dei bambini.

Si stima che dal 2000 al 2018 la vaccinazione abbia evitato più di 23.000.000 di morti nel mondo. Con una riduzione del 73% della malattia (dati OMS).

Eppure, c'è chi non si fida dei vaccini e rinuncia alla loro protezione nonostante la pandemia. «I dubbi delle persone sono legittimi e richiedono ascolto da parte dei pediatri, dei medici di medicina generale e delle istituzioni, che devono informare in modo corretto e non contraddittorio, altrimenti le persone non capiscono» dice Rizzo. «Spesso è la paura, dettata dalla scarsa conoscenza e da certe notizie senza fondamento che circolano sul web e che spesso provengono da fonti che hanno interesse a divulgarle» aggiunge Orso, che in 35 anni da infettivologo ha visto morire persone giovani di meningite, encefalite da morbillo, varicella e da influenza, tutte morti evitabili con la vaccinazione. Quanto alla minoranza rumorosa degli antivaccinisti, che pare non superi l'1%, la loro posizione pregiudizievole non è ad oggi sostenuta da argomenti sostanziali. Ma non sembra che si riesca a convincerli. ■

> Il vaccino per il morbillo ha evitato 23.000.000 di morti

Obbligatorie e molto raccomandate

BAMBINI E ADOLESCENTI DA 0 A 16 ANNI

Obbligatorie:
- Anti-difterica
- Anti-poliomielite
- Anti-tetanica
- Anti-epatite virale B
- Anti-pertosse
- Anti-Haemophilus influenzae tipo b
- Anti-varicella
- Anti-morbillo
- Anti-parotite
- Anti-rosolia

Raccomandate
- Anti-meningococcica B
- Anti-rotavirus
- Anti-pneumococcica
- Anti-meningococcica C
- Anti-HPV
- Anti-meningococcica (tetravalente)

ADULTI
- Anti-pneumococcica
- Anti-zoster
- Anti-influenzale
- Anti Covid (previsto dal piano vaccini anti Covid)

Fonte: Calendario vaccinale del Ministero della Salute

Dal vaiolo al Covid

Tante tecniche stesso obiettivo

Dopo aver osservato che le mungitrici guarite dal vaiolo bovino non prendevano la più grave forma umana della malattia, il medico inglese Edward Jenner iniettò un preparato a base di pustole di vaiolo di vacche ammalate nel braccio di un bambino di 8 anni. Poi lo espose al contagio del vaiolo umano, per verificare la sua ipotesi. Non fu etico, ma funzionò. Il ragazzino aveva sviluppato immunità e non prese il vaiolo umano. Da quando nel 1798 Jenner pubblicò i risultati del suo celebre studio, che ora nessun comitato etico approverebbe, la vaccinazione (dal latino *vaccinus*, vacca) è accettata come profilassi delle malattie infettive. Ad oggi sono disponibili tantissimi vaccini per circa 30 malattie, sviluppati su piattaforme tecnologiche distinte. Queste danno forme diverse di immunità, ognuna delle quali adatta per contesti ambientali e umani diversi. I preparati hanno tutti lo scopo di stimolare il sistema immunitario a produrre anticorpi specifici contro l'agente patogeno per cui sono stati studiati. Vediamo le tecniche in uso, a cominciare dalle più recente a RNA messaggero, la star della pandemia.

RNA MESSAGGERO: studiata come terapia del cancro per alcuni tipi di tumori è una tecnica biotecnologica usata per la prima volta dalle industrie Pfizer e Moderna per i vaccini anti Covid. Si usano molecole di acido ribonucleico messaggero (mRNA) che contengono le istruzioni affinché le cellule della persona vaccinata sintetizzino le proteine Spike presenti sulla superficie (la corona) del coronavirus che provoca la malattia. Il procedimento consiste nell'inserire all'interno di un liposoma (palline colesterolo o sostanze similari) l'mRNA che codifica la proteina Spike del virus. Iniettate nel corpo umano queste arrivano nelle cellule, si fondono con la loro membrana e liberano l'mRNA che hanno al loro interno. Le cellule riconoscono l'mRNA come proprio e cominciano produrre le proteine Spike del virus. La tecnica, molto promettente, consente di fare grandi quantità di vaccino in poco tempo (Moderna ha dichiarato di averlo realizzato in 42 giorni) ed è quindi adatta alla vaccinazione di massa in caso di pandemie. Inoltre, dà la possibilità di fare vaccini efficaci per infezioni anche batteriche per le quali ancora non ne esistono. D'altra parte, l'mRNA ha poca stabilità e quindi il vaccino va conservato a basse temperature (da -20°C) in speciali frigoriferi.

VETTORE VIRALE: usata per prima volta nel 2018 per il vaccino anti-ebola è una tecnica biotecnologica impiegata per sviluppare i vaccini anti Covid (come AstraZeneca, Johnson&Johnson, Sputnik). Si usa un adenovirus reso innocuo (scimpanzé, gorilla, umano o altro) come vettore per trasportare nelle cellule umane il DNA (acido desossiribonucleico) che codifica la proteina Spike del virus responsabile della malattia. Dopo la vaccinazione il DNA trasportato dall'adenovirus entra nel nucleo della cellula, diventa mRNA e produce la proteina anti Spike, che poi va in circolo. Anche questa tecnica, come la precedente a mRNA, ha lo scopo di indurre le cellule dell'organismo a produrre le proteine Spike del coronavirus. La tecnica permette di realizzare grandi quantità di vaccino stabile (il DNA è molto resistente), ma in tempi un po' più lunghi.

DNA RICOMBINANTE: è una tecnica biotecnologica usata la prima volta nel 1986 per il vaccino anti-epatite B, in sostituzione delle problematiche gammaglobuline. Consiste nel coltivare in un comune lievito, come *saccharomyces ceredivie*, porzioni di DNA del patogeno che codificano per un determinato antigene. La tecnica permette di produrre grandissime quantità di vaccino ed è utile per la vaccinazione di massa. Esempio d'uso: epatite B, pertosse, meningococco B, papilloma virus (HPV). **ANTIGENI PURIFICATI**: sono prodotti attraverso raffinate e attente tecniche di purificazione delle componenti del batterio o del virus. Hanno avuto un notevole sviluppo. Esempio d'uso: meningococco, influenza (Hib), pneumococco. **INATTIVATO**: i virus o i batteri sono coltivati e poi uccisi con sistemi fisici o chimici. È un processo che richiede estrema attenzione perché il microrganismo deve essere inattivato sia per garantire la sicurezza, sia per non danneggiarne le proteine. Esempio d'uso: Covid-19 (Sinovac e altri), epatite A, poliomielite (Salk), antinfluenzale a virus frammentato, rabbia. **ANATOSSINE**: specifici per le malattie infettive non contagiose causate dalle tossine prodotte dai microrganismi, come i batteri *Clostridium tetani* (tetano) e *Corynebacterium diphtheriae* (difterite). La proteina della tossina viene resa innocua, in modo che mantenga la capacità di stimolare la produzione di anticorpi protettivi. **VIVO ATTENUATO**: è una tecnica usata dagli anni '50 del secolo scorso. I microrganismi sono indeboliti con opportuni trattamenti e procedure di laboratorio. Mantengono la propria forma, ma non sono in grado di causare la malattia. I vaccini così realizzati funzionano molto bene e garantiscono un'immunità solida e molto duratura. Ma non sono adatti ai pazienti immunodepressi. Esempi d'uso: morbillo, rosolia, parotite, varicella, febbre gialla e micobatterio della tubercolosi, poliomielite (Sabin).

Fonte: Accademia Nazionale dei Lincei, Vaccini COVID-19: Rapporto Autunno 2020 Documento della Commissione Covid-19; Giuseppe Nocentini, componente SIF, Società italiana di farmacologia, docente di farmacologia all'Università degli studi di Perugia; Maurizio Orso, responsabile dei centri vaccinali dell'Ospedale Niguarda di Milano; Caterina Rizzo, dirigente Area funzionale di percorsi clinici ed epidemiologia dell'Ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma; AIFA, Agenzia italiana del farmaco; EpiCentro, Istituto superiore di Sanità.

La veloce corsa a vaccinare

Se oggi vediamo una via d'uscita dal Covid-19 è solo grazie alla vaccinazione di massa

Sembra un'eternità da quando il 9 gennaio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riferiva di un nuovo coronavirus individuato il 31 dicembre 2019 dalle autorità sanitarie cinesi. Classificato di lì a poco col nome Sars-CoV-2, il virus si associava a polmoniti anomale registrate nella città di Wuhan, Cina centrale, con focolaio nei pressi del mercato del pesce. Scartata l'ipotesi della trasmissione del virus da animale a uomo, il 20 gennaio la Cina annunciava il salto di specie, il contagio tra esseri umani. Il 22 gennaio Wuhan entrava in *lockdown*. A noi giungeva notizia di disperazione, decessi e strutture sanitarie al collasso. Sembrava lontano. Ma il 30 gennaio 2020 l'Istituto Superiore di Sanità conferma i primi due casi in Italia. L'11 febbraio l'OMS dà il nome alla malattia: Covid-19. Il resto è scritto nella conta dei casi e dei morti. Nella corsa al vaccino. Nei sacrifici che l'umanità sta ancora affrontando. E se ora vediamo la via d'uscita è solo grazie alla vaccinazione.

Le date di avvento della pandemia, che finora ha tolto la vita a oltre 3,5 milioni di persone nel mondo, di cui 126.000 in Italia (dati 31 maggio OMS e Ministero

della Salute), rendono l'idea di quanto sia veloce la diffusione di una malattia trasmessa da un virus nuovo. Che trova una popolazione del tutto sprovvista di immunità per proteggersi. «L'unico modo per rendere inoffensivo il Sars-CoV-2 è la vaccinazione di massa nel mondo, in modo che la sua circolazione sia tanto contenuta da non risultare più una minaccia» dice l'infettivologo Maurizio Orso, responsabile dei centri vaccinali dell'Ospedale Niguarda di Milano. Le nostre autorità sanitare dicono di immunizzare almeno il 70% della popolazione, entro il più breve tempo possibile. «Ma se l'immunità è solo in Italia le persone infette che provengono da altri Paesi possono diffondere il virus e trasmetterlo a chi ne è privo, che ha un rischio relativo molto più alto di infettarsi» continua Orso. È vero che le campagne nazionali di immunizzazione ci danno una protezione contro la malattia. «Ma occorre fare in modo che tutte le nazioni accedano ai vaccini, perché c'è sempre la possibilità che nella trasmissione del virus tra persona e persona si selezionino varianti contro le quali potrebbero non essere attivi» spiega Antonio Clavenna, responsabile del Laboratorio di farmacoepidemiologia dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano.

Del resto, il problema delle varianti è connaturato ai virus, parassiti di dimensioni nanometriche che hanno l'unico scopo di replicarsi. Lo spiega la virologa Ilaria Capua (dirige il Centro di eccellenza *One Health* dell'Università della Florida) nel suo libro, che suggeriamo di leggere, "Il viaggio segreto dei virus" (De Agostini, 2021). «Mentre il virus si replica e si moltiplica, può accadere che una parte del suo genoma muti, cioè si modifichi. (…) Queste mutazioni possono avere conseguenze diverse. Alcune sono silenti, cioè non hanno alcun effetto. Altre sono molto più rilevanti: può accadere che a seguito di una mutazione un virus diventi più o meno contagioso oppure più o meno letale». Le mutazioni di Sars-CoV-2 che finora abbiamo incontrato sono quella inglese, sudafricana, brasiliana e indiana. «I vaccini sembrano in parte efficaci nei confronti della variante inglese, meno rispetto alla sudafricana e alla brasiliana e dell'efficacia nei confronti della indiana attendiamo conferme» dice Orso. Ulteriori mutazioni di questo virus potrebbero ridurre la risposta anticorpale dei vaccini anti Covid. «Siamo ottimisti, ma bisogna fare presto a vaccinare tutti, altrimenti i nostri sforzi non saranno serviti a niente» dice Caterina Rizzo, dirigente medico Area funzionale percorsi clinici ed epidemiologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Il nazionalismo vaccinale frena l'equa distribuzione delle dosi anti Covid alle nazioni che da sole non ce la fanno, con conseguente aumento della mortalità e delle varianti del virus. Contro la tendenza ad accaparrarsi i vaccini è attiva da inizio pandemia la rete Covax (*Covid-19 Vaccine Global Access*) sostenuta dalle Nazioni Unite, da CEPI, Coalizione delle innovazioni per la preparazione alle epidemie, GAVI, l'ente di cooperazione internazionale sui vaccini, e Unicef. L'obiettivo è distribuire, entro la

Farmaco vigilanza Covid 19

I dati del 5° rapporto AIFA sulla sorveglianza dei vaccini COVID-19 rilevati tra il 27 dicembre 2020 e il 26 maggio 2021 per i quattro vaccini in uso parlano di 66.258 segnalazioni di sospette reazioni avverse su un totale di 32.429.611 dosi somministrate (204 ogni 100.000 dosi). Il 90% riguarda eventi non gravi, come dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, dolori muscolari e sindrome simil-influenzale. Il 10,4% del totale sono gravi (21 ogni 100.000 dosi somministrate) indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose e dal possibile ruolo causale della vaccinazione. I sintomi sono più frequenti dopo la seconda dose dei vaccini a mRNA e dopo la prima dose di Vaxzevria (AstraZeneca). Quanto ai casi di trombosi venosa intracranica e atipica nei vaccinati con Vaxzevria il tasso di segnalazione è 1 caso ogni 100.000 dosi dopo la prima dose e nessuno dopo la seconda, prevalentemente sotto i 60 anni. I dati sono registrati dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza e riguardano le segnalazioni e non il nesso causale. L'approfondimento di queste segnalazioni è condotto con il supporto di un "Gruppo di Lavoro per la valutazione dei rischi trombotici da vaccini anti-COVID-19", costituito da alcuni dei massimi esperti nazionali di trombosi ed emostasi.

Il problema delle varianti è connaturato ai virus che hanno l'unico scopo di replicarsi

fine del 2021, 2.000.000.000 di dosi anti Covid ai Paesi che vi partecipano, di cui almeno 1,3 miliardi alle economie a basso reddito. Ma la rete non decolla. «Il 75% di tutti i vaccini è in soli 10 Paesi nel mondo, mentre il numero di dosi a disposizione di Covax è inadeguato» ha dichiarato il 24 maggio alla riunione annuale dell'OMS il direttore generale Tedros Adhanom Ghebreyesus. Che ha aggiunto: «un

Pazienti fragili e vaccini anti Covid

I pazienti fragili, tra cui gli ammalati di cancro, rispondono poco ai vaccini, anti Covid compresi. Per capire che protocollo adottare sono state avviate molte ricerche scientifiche. Tra queste c'è uno studio osservazionale multicentrico a carattere nazionale finanziato dal Ministero della Salute. L'indagine è sulla capacità dei vaccini anti Covid di indurre una risposta immunitaria umorale e cellulare in popolazioni fragili selezionate *(National Project on Vaccines, COVID and frail patients. A multicentric observational prospective study to assess the immune response of COVID-19 vaccination in frail patients*). La ricerca coinvolge dodici Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS), tra cui l'Istituto per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, dove si condurranno le analisi in modo centralizzato, e l'Università La Sapienza di Roma. Il coordinamento è dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, dell'Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia e dell'Istituto Humanitas di Milano. «Le informazioni raccolte ci diranno di più sul funzionamento del sistema immunitario dei pazienti fragili, tra cui gli oncologici. Sono dati importanti che potrebbero aiutarci a trovare protocolli di vaccinazione più efficaci e nuove terapie» dice Giovanni Apolone, direttore scientifico dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. In sintesi, si cercherà di capire se la vaccinazione produce anticorpi, se attiva il sistema immunitario non mediato dagli anticorpi, ma dai linfociti T (funzione importante della risposta anticorpale) e se questi anticorpi sono in grado di neutralizzare il virus Sars-CoV-2. La ricerca sarà condotta su 1300 pazienti con tumori del sangue, tumori solidi, malattie immunoreumatologiche e neurologiche.

piccolo gruppo di Paesi che produce e acquista la maggior parte dei vaccini nel mondo controlla il destino del resto della Terra».

Nel momento in cui scriviamo ci sono nel mondo 17 vaccini anti Covid approvati con procedura d'urgenza dalle agenzie del farmaco delle rispettive nazioni. Ma presto ne arriveranno tanti perché in fase di sperimentazione clinica se ne contano 116 (dati 31 maggio, team di monitoraggio vaccini Covid-19, McGill University, covid19.trackvaccines.org). In Italia ne abbiamo quattro: Comirnaty di Pfizer/BioNTech, Vaccine Moderna di Moderna, Vaxzevria di AstraZeneca e Janssen di Johnson&Johnson. Approvati dall'EMA, Agenzia europea dei medicinali, e dalla nostra AIFA hanno il comune scopo di indurre le cellule del nostro organismo a produrre la proteina Spike del coronavirus. Sono stati tutti sviluppati a partire dalla sequenza genetica del virus, messa a diposizione della comunità scientifica su piattaforme online. Non c'è quindi bisogno di maneggiare il microrganismo, di ucciderlo o inattivarlo. Anche tutte le varianti vengono sequenziate e pubblicate. Pfizer e Moderna hanno usata la tecnologia a RNA messaggero. AstraZeneca e Johnson&Johnson quella a vettore virale. Sono allo stesso modo efficaci? I trial clinici dimostrano differenze nella risposta immunitaria: quelli a mRNA sono più efficaci. Ma «studi successivi hanno evidenziato che già dopo la prima dose offrono tutti un'efficace protezione rispetto allo sviluppo di patologia Covid-19 grave in un'elevata percentuale di casi, anche se questa non è immediata dopo l'inoculazione del vaccino, ma si sviluppa progressivamente dopo almeno 7-14 giorni dall'iniezione. La seconda dose del vaccino ha il compito di rinforzare la protezione e renderla più prolungata» si legge nelle informazioni messe a disposizione dal Ministero della Salute (www.salute.gov.it) per chiarire i dubbi sulla vaccinazione anti Covid.

Possiamo fidarci di vaccini la cui procedura di approvazione è stata ridotta da 10 anni a pochi mesi? «Sì, come tutti i vaccini, altrimenti le agenzie regolatorie non li avrebbero approvati» assicura Rizzo. E non si creda che gli eventuali sintomi dopo la vaccinazione siano indice di ridotta sicurezza. «Gli effetti, assimilabili a quelli degli altri, sono per lo più lievi e soggettivi, sia nella reazione sia nella entità da persona a persona. Le uniche reazioni forse peculiari, ma assai rare, sono il senso di nausea e il vomito» dice Orso. Non ci sono precauzioni da prendere né prima né dopo la vaccinazione: «l'importante è non avere una malattia infettiva febbrile o di altra natura in corso, nel qual caso l'appuntamento va rimandato a quando si sia risolta. Solo agli anziani è suggerito il riposo dopo la vaccinazione. In caso di effetti collaterali lievi le indicazioni sono sempre le stesse: paracetamolo se c'è febbre o dolore osteoarticolare e ghiaccio o arnica in gel localmente se si ha gonfiore dolore o rossore nella zona dell'inoculazione» conclude Orso.

In Italia la vaccinazione anti Covid è prevista dai 12 anni, da quando l'EMA ha dato il via libera alla vaccinazione con Pfizer anche per questa fascia d'età. Ora il vaccino anti Covid a mRNA si sta sperimentando dai 6 mesi agli 11 anni e forse avremo presto l'autorizzazione. Perché è importante immunizzare i bambini? «Sebbene un minor numero di bambini si sia ammalato di Covid-19 rispetto agli adulti, anche loro possono essere infettati

Da leggere

Roberta Villa, con la collaborazione di Antonino Michienzi, "Vaccini. Mai così temuti, mai così attesi", Chiarelettere editore, Milano, 2021

Nel caos informativo che accompagna la pandemia è un piacere godersi la lettura di un libro che tratta la complessità dei vaccini senza clamore. Con linguaggio semplice e autorevolezza e nel rispetto del lettore che sa poco sul tema, ma vuole capirne di più. Per esempio, com'è stato possibile sviluppare i vaccini anti Covid in pochi mesi. Oppure, cosa c'è all'origine della confusione sul vaccino AstraZeneca, sospeso per casi sospetti di trombosi, reintrodotto con restrizioni, ma non da tutti Paesi. E se è facile, dati alla mano, spiegare che i vaccini sono la più potente arma di prevenzione delle malattie infettive, è difficile far capire che tra varianti e capacità di mietere vittime, questo virus stiamo imparando a conoscerlo solo adesso. In "Vaccini. Mai così temuti, mai così attesi" (Chiarelettere editore, 2021) la giornalista scientifica Roberta Villa (laurea in medicina e chirurgia), con l'aiuto del collega Antonino Michienzi, anche lui esperto, riesce in questa straordinaria impresa da equilibrista della comunicazione. E la promessa di dirci "tutto quello che c'è da sapere sui vaccini anti Covid" viene mantenuta, con una narrazione che va dalla storia affascinante e di successo della vaccinologia alla ricostruzione della pandemia. E così, nel pieno della guerra di opinione tra esperti veri e improvvisati il caos informativo prende ordine. E riusciamo finanche a dargli un senso.

dal Sars-CoV-2, possono ammalarsi e possono diffondere il virus ad altri. Inoltre, non è escluso che l'anno prossimo osserveremo un aumento di casi Covid-19 nei giovani, come peraltro sta sperimentando l'Inghilterra» dice Rizzo.

Il Piano vaccini anti Covid-19 prevede i noti ordini di priorità che conosciamo. Le persone fragili sono tra le prime a essere vaccinate perché «affette da specifiche patologie valutate come particolarmente critiche in quanto correlate al tasso di letalità associata a Covid-19 per danno d'organo preesistente o compromessa capacità di risposta immunitaria a Sars-CoV-2» si legge nelle raccomandazioni *ad interim* sui gruppi target della vaccinazione anti Sars-CoV-2/Covid-19. «Dare priorità alle persone più vulnerabili, per età e patologia, consente di ridurre il numero di morti, di ricoveri ospedalieri e di alleggerire il sovraccarico sul Servizio Sanitario Nazionale» precisa Clavenna.

Tra i fragili, ai quali sono offerti vaccini a mRNA perché più efficaci, ci sono gli ammalati di cancro. «Per un paziente oncologico una malattia sistemica, come l'influenza, la polmonite o il Covid-19, determina un sovraccarico che indipendentemente dall'età lo espone a un rischio documentato maggiore di morire rispetto ad assenza dell'infezione» spiega Giovanni Apolone, direttore scientifico dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Una revisione sistematica di letteratura che ha preso in esame 52 studi condotti sui pazienti oncoematologici ha quantificato nel 25,6% il tasso di mortalità nei pazienti con cancro ammalati di Covid-19 (*Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies,* "European Journal of Cancer" 139 - 2020). Il punto è che i pazienti fragili non sono stati inclusi nei trial clinici dei vaccini anti Covid. «La loro efficacia in queste categorie non è quindi documentata, né in termini di risposta immunologica (la produzione di anticorpi) né di protezione dal contagio» precisa Apolone. Per colmare il vuoto informativo sono stati attivati molti studi, condotti sia dall'industria farmaceutica, sia dagli istituti indipendenti. Si pone anche il problema di coloro che, con tumore del sangue e tumori solidi, forse non risponderanno alla vaccinazione. «Stiamo valutando la possibilità di attivare uno studio su questa categoria di pazienti, per ipotizzare una terza dose aggiuntiva dello stesso vaccino anti Covid» anticipa Apolone.

> Il Covid, la causa del 25,6% di morte nei malati di tumore

La buona notizia è la riduzione progressiva delle incertezze su questi nuovi vaccini. «I dati dei maggiori studi scientifici convergono sulla loro efficacia e sappiamo che proteggono sia dalla malattia che dall'infezione. Ora attendiamo conferme sulla durata della loro protezione, sia per i vaccinati sia per chi ha sviluppato la malattia» dice Rizzo. Anche sui tempi di risposta dopo l'immunizzazione i dati sono rassicuranti ma si ipotizza un richiamo.

Non resta quindi che attendere i nuovi dati scientifici, soprattutto quelli sull'efficacia nei confronti delle varianti del virus. Senza mai trascurare le misure di controllo della sua diffusione, come il lavaggio accurato delle mani, l'uso delle mascherine, il distanziamento fisico. ■

L'Intervista

Silvio Garattini: se manca una cultura scientifica

Efficaci e sicuri i vaccini. Sono le più potenti armi di prevenzione delle malattie infettive. Abbiamo il dovere di svilupparli anche per i paesi più poveri. Ma l'Italia stenta a produrli. Le ragioni sono culturali. Le stesse che alimentano la sfiducia.

Ne abbiamo parlato con il farmacologo Silvio Garattini, fondatore già direttore e ora presidente dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano.

Professore, da dove nasce il bisogno di sviluppare i vaccini?
Dalla necessità di prevenire le malattie contro le quali mancano farmaci efficaci. La prevenzione dovrebbe essere la principale preoccupazione della medicina, il cui compito prioritario è quello di evitare le malattie, che creano sofferenza e pesano sul Sistema Sanitario Nazionale. Basti pensare che ogni anno in Italia muoiono circa 10.000 persone solo a causa della resistenza agli antibiotici. Se non ne troviamo di nuovi attivi contro i batteri resistenti, avremo bisogno di sviluppare vaccini per molti di essi.

Vaccinarsi è un impegno morale?
È un dovere per la propria salute e per quella degli altri. Se non mi vaccino finisco infatti per influenzare la salute di coloro che non possono vaccinarsi per ragioni mediche. O delle persone che, anche se vaccinate, rischiano di contagiarsi perché sottoposte a trattamenti immunosoppressori.

Le nuove tecnologie stanno rendendo più sicuri i vaccini?
I vaccini erano sicuri anche in passato, come l'antipolio che ha fatto sparire la poliomielite dai paesi occidentali. I loro benefici superano di gran lunga i rischi e sono superiori a quelli di qualsiasi farmaco. Sono attivi nella stragrande maggioranza delle persone e in molti casi hanno il vantaggio di durare per tutta la vita dopo la somministrazione. Ma non si può pensare che siano senza effetti collaterali, non esistono farmaci che non ne diano.

Presto avremo anche vaccini ad aerosol nasale e a cerotto, più facili da somministrare?
Ci sono più di 60 vaccini di questo tipo in fase tre, cioè in sviluppo avanzato clinico. Quindi presto ne avremo molti a disposizione. Ce ne saranno di più adatti per gli anziani e i bambini. Ma solo quando saranno disponibili potremo fare dei paragoni, perché è difficile prevedere gli sviluppi di questa ricerca in corso.

L'obiettivo principale delle vaccinazioni di massa è far sparire una malattia infettiva?
È raggiungere un livello di vaccinazione tale per cui il virus o il batterio responsabile della malattia non abbia più lo spazio per circolare. Fermo restando che si tratta di due situazioni diverse. Il batterio vive al di fuori delle cellule umane, mentre il virus ha bisogno di entrare nelle cellule umane o animali, perché altrimenti non si potrebbe dividere e proliferare.

Per ridurre la circolazione del Sars-CoV-2 dobbiamo quindi raggiungere l'immunità di comunità.
Esatto. Ma dev'essere in tutto il mondo. Perché se il virus non circola più da noi, ma continua a farlo in altre aree geografiche anche lontane, tenderà comunque sempre più a mutare. Siamo in epoca di globalizzazione: alcune varianti che giungessero a noi potrebbero essere insensibili ai vaccini in uso. Ecco perché vaccinare i paesi poveri non è un atto di beneficienza, ma è nel nostro interesse. Se non provvediamo a loro ne saremo influenzati anche noi.

A proposito di vaccini anti Covid, com'è stato possibile realizzarli e approvarli in pochi mesi, quando in genere servono 10 anni?
Fondamentalmente per tre fattori. Il più importante riguarda le nuove tecnologie di cui disponiamo. Quella a RNA messaggero, che deriva da altre aree della medicina e in particolare dallo studio sui tumori, consente di fare tutto in tempi brevi, perché è sufficiente indentificare l'RNA del virus, per poi usarlo per sintetizzarne le proteine. Con il metodo del virus attenuato - e si deve essere sicuri che lo sia davvero - serve più tempo perché si devono fare tantissime prove.

Ma allora perché non si è investito subito vaccini a mRNA?
Non sapevamo che sarebbero stati efficaci e sicuri. Finora nessuna industria aveva mai sviluppato un vaccino a mRNA per un uso importante come questo. E poi, ognuno ha seguito le sue idee.

Qual è il secondo fattore che ha contribuito a battere i tempi?
La disponibilità economica. I paesi nel mondo hanno finanziato la realizzazione dei vaccini anti Covid con decine di miliardi di dollari. Sviluppare un vaccino comporta un grande investimento da parte dell'industria farmaceutica, che per cautela impegna inizialmente pochi soldi, valuta la prima fase di lavoro svolto, lo discute, e solo se i risultati sono buoni prosegue al passo successivo.

Il terzo fattore?
È la semplificazione della burocrazia. Con centinaia di migliaia di persone che si ammalavano in tutto il mondo le autorità regolatorie dei medicinali hanno dovuto procedere rapidamente nell'approvazione della sperimentazione animale e poi clinica. È stato veloce anche il reclutamento delle persone coinvolte nei trial clinici. Inoltre, le industrie farmaceutiche hanno contribuito fornendo man mano la documentazione relativa ai risultati del loro lavoro alle agenzie regolatorie, anticipando così i tempi della valutazione.

Possiamo fidarci di tempi così rapidi?
È stato fatto tutto il necessario per identificare l'efficacia e la sicurezza dei vaccini approvati. Ma qualcosa è mancato rispetto a ciò che gli si chiede normalmente. Non c'è stato tempo di stabilirne la durata. Non sappiamo ancora se c'è bisogno di una vaccinazione annuale. Inoltre, lo sviluppo di varianti del virus nel mondo può dar luogo alla necessità di modificare i vaccini o di trovarne di nuovi. Abbiamo molte incognite. Perciò è importante che si sviluppino anche farmaci efficaci contro la malattia, per curare gli ammalati.

Le incognite alimentano i dubbi sulla sicurezza di alcuni di questi vaccini.
Se la gente perde fiducia è anche colpa di chi non dà le corrette informazioni. Che devono provenire dalla fonte primaria, dal Governo, che ogni giorno dovrebbe dire esattamente cosa si sa e cosa non si sa, di cosa ci si può fidare, facendo capo a persone che sanno comunicare. Ma se ogni giorno c'è un primario diverso che dice la sua, sui giornali o in televisione, la gente lo percepisce come contraddizione. Inoltre, la stampa dovrebbe far parlare i giornalisti scientifici, che hanno le giuste competenze, non chi non sa nulla di vaccini.

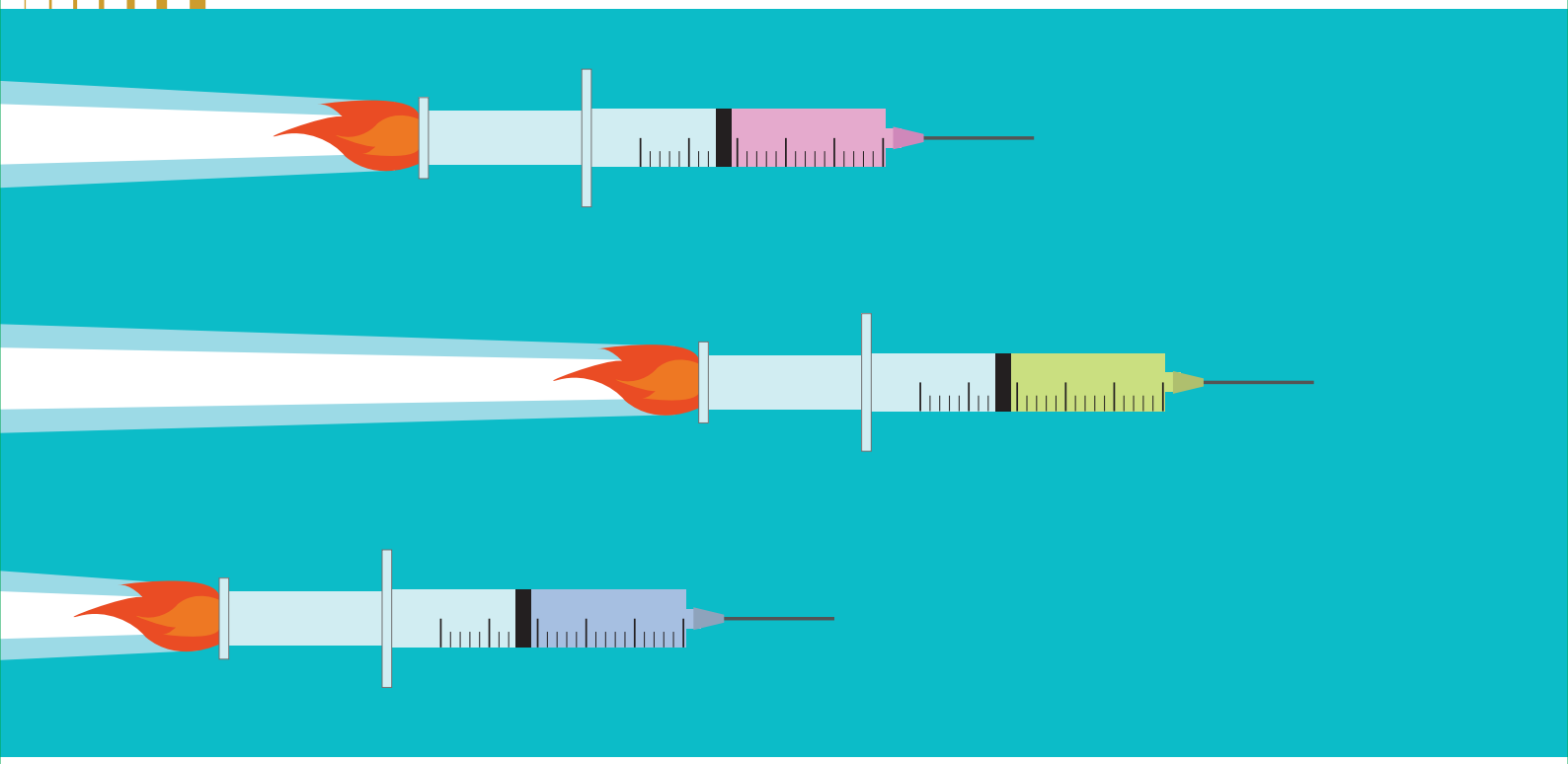
Caos informativo a parte da dove nasce la sfiducia nei vaccini?
Il vero problema è la scarsa cultura scientifica nel nostro paese. Perché la scienza, intesa come fonte di conoscenza con una sua metodologia, non è ancora entrata nella scuola, che non ne recepisce l'importanza. Lo studio delle materie scientifiche riguarda solo i contenuti. Certo, la cultura umanistica è importante, ma per sapere se una sostanza fa bene o male alla salute non posso chiederlo alla filosofia, al greco o all'arte. Questa è una grave mancanza della scuola che si ripercuote nel modo di pensare della gente.

Per esempio?
Nessuno, salvo qualche pazzo, nega che Dante sia un grande poeta. È perché l'abbiamo studiato. Ci formiamo le idee in base a ciò che studiamo. Invece in molti parlano di temi di scienza come ne sapessero tutto. Ma è proprio perché non l'hanno studiata. Ci vuole uno sforzo da parte della politica per inserire la ricerca scientifica nella formazione scolastica.

E in attesa che questa si consolidi attraverso quali altre forme bisognerebbe alimentare le conoscenze?
Campagne di vaccinazione di valore culturale, come forma di educazione. Invece vediamo solo raccomandazioni, programmi, annunci. Manca anche una cultura sanitaria, perché deriva da quella scientifica. Se la situazione è questa non possiamo lamentarci se le persone non vogliono vaccinarsi.

Che cosa stiamo imparando da questa pandemia?
Che dobbiamo essere pronti ad affrontare le pandemie che verranno in futuro. E che non solo i vaccini vanno prenotati in tempo, ma dobbiamo produrli noi. Anche per i paesi poveri.

L'Italia è pronta?
Le idee possono venire. Ma per realizzare un vaccino servono masse critiche di ricercatori e tanti soldi. Il problema è che, rispetto alla media europea, noi abbiamo la metà dei ricercatori e spendiamo la metà in ricerca scientifica, rispetto al PIL. Solo per avvicinarci alla Francia dovremmo spendere 20 miliardi di euro l'anno. Ma il problema è sempre la mancanza di cultura scientifica: in Italia la scienza è ritenuta una spesa, non un investimento come di fatto è. Se non cambiamo registro non possiamo essere ottimisti.



Quei linfociti assoldati dal tumore

Il tumore per sopravvivere chiama in sua difesa i linfociti che avrebbero avuto il compito di ucciderlo

I vaccini terapeutici anticancro erano stati pensati per addestrare il sistema immunitario del paziente a reagire contro quelle caratteristiche del tumore che lo rendono estraneo all'organismo, ma che sfuggono alla sua attività di difesa. Ma questa linea di ricerca che sembrava promettente non decolla. «Per adesso non abbiamo vaccini terapeutici contro tumori solidi. Ci sono le Car T cell, che portano dei linfociti carichi di anticorpi contro antigeni che sono specifici in questo momento soprattutto dei tumori ematologici. Ma con un vaccino è molto più difficile aver ragione di un tumore, che è un tessuto complesso. Ci sono anche molti imbrogli in circolazione, che catturano la disperazione dei malati gravi» dice il farmacologo Silvio Garattini, presidente dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano. «Questi farmaci erano stati studiati per alcuni tumori di cui si aveva evidenza che fossero sensibili alle variazioni del sistema immunologico, come il tumore del rene e il melanoma. E difatti sono stati i primi a rispondere a queste terapie, da soli o in combinazione con chemioterapia. Ma ci sono stati tanti

fallimenti» afferma Giovanni Apolone, direttore scientifico dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Dati utili per andare avanti arriveranno dalle tante ricerche in corso sugli effetti ancora poco conosciuti delle vaccinazioni anti Covid. «Grazie a questi studi si stanno accumulando evidenze sulla complessità del nostro sistema immunologico. E queste potrebbero riaprire alcune linee di ricerca sulle terapie anticancro che nella sperimentazione preclinica sembravano funzionare, ma in fase clinica non davano risultati» continua Apolone.

Ostacolare il successo di questi e altri farmaci anticancro è la complessità del tumore, che è un sistema vivente che muta nel tempo, con cloni cellulari diversi uno dall'altro, come un'infezione con ceppi batterici differenti. È troppo sfuggente. «Il profilo genetico molecolare del tumore è diverso nelle sue varie sedi e nelle sue varie metastasi e sono dunque diversi anche i recettori. Se poi si aggiunge la complessità dell'interazione tra il tumore e il microambiente, cioè quella zona in cui il nostro sistema immunitario e i farmaci attaccano il tumore, capiamo bene che è agire è difficilissimo» conclude Apolone.

> Il tumore è un sistema vivente che muta nel tempo

Nel microambiente tumorale accade l'inverosimile, che tuttavia torna utile alle terapie. «Durante il suo lungo processo di adattamento il tumore cerca di fare due cose: rendersi meno capace di provocare una reazione immunitaria; coltivarsi le sue cellule T regolatorie. Presenti in tutti i tessuti del nostro organismo, queste ultime sono deputate a informare i linfociti T che l'agente esterno che stanno attaccando non c'è più e devono quindi fermarsi. Sono le stesse cellule che impediscono l'autoaggressione da

> Gli studi sui vaccini anti Covid potrebbero riaprire la ricerca sulla terapia anticancro

parte del sistema immunitario, poco presenti nelle persone con malattie autoimmuni. Ebbene, il microambiente tumorale (parliamo di tumori solidi) è pieno di cellule T regolatorie di vario tipo a guardia del tumore» spiega Giuseppe Nocentini componente della SIF, Società italiana di farmacologia, e docente di farmacologia all'Università degli Studi di Perugia. Ma il tumore si spinge oltre: assolda in sua difesa anche i linfociti che avrebbero avuto il compito di ucciderlo, come *natural killer*. È un esercito di traditori al suo servizio. E ci sono anche i prigionieri. «Nel microambiente i linfociti T ci sono e sarebbero ben capaci di attaccare il tumore se non fossero stati "addormentati" dal tumore stesso» continua Nocentini. E qui entra in gioco l'immunoterapia, che è un cambio di paradigma rispetto al passato. Perché non si pone l'obiettivo di uccidere le cellule maligne, ma di risvegliare il sistema immunitario locale addormentato. «I linfociti liberati dal sonno si rimettono subito al lavoro e man mano che si moltiplicano rompono l'equilibrio che il tumore si era creato in molti anni di lavoro, e colpiscono sia il tumore primitivo sia le metastasi» continua Nocentini. I primi farmaci immunologici capaci di risvegliare questi linfociti intrappolati nel sonno sono stati testati sul melanoma non operabile e che non rispondeva nemmeno ai trattamenti: «nel 30% dei pazienti cui sono stati somministrati si è osservato non solo il prolungamento della vita ma anche la guarigione. In seguito, sono stati usati con successo in alcune altre forme neoplastiche, tra cui i tumori della testa e del collo. Ma soprattutto in alcuni sottotipi del tumore del polmone, che viene diagnosticato tardivamente e quando non è asportabile chirurgicamente la chemioterapia è palliativa» spiega Apolone.

Solo i tumori "caldi", che si innalzano una fortezza sfruttando gli attori del sistema immunitario, rispondono per ora all'immunoterapia. E invece di andare a peggior prognosi, come purtroppo accade, ora possono in parte essere trattati. ■

Grazie all'immunoterapia i linfociti si rimettono a lavorare e a combattere il tumore

Un nemico silente MA AGGRESSIVO

Spegnere l'infiammazione per una vita sana e lunga

di Mariateresa **Truncellito**

Qual è la marcia in più dei centenari? Esiste una ricetta segreta per spegnere cento e passa candeline? Il segreto - svelato dalla scienza, e non dalla magia - è tenere spento sempre, fin dalla giovinezza, un altro tipo di fuoco: quello dell'infiammazione. L'infiammazione è una reazione di difesa dell'organismo a stimoli irritativi, ferite, infezioni: un meccanismo fondamentale per la riparazione dei tessuti, messo in atto dal sistema immunitario per il tempo necessario a risolvere il problema. Ma se lo stato infiammatorio si prolunga diventa tutt'altro che benefico. La sindrome metabolica - ipertensione, glicemia alterata, insulino-resistenza, dislipidemia - e l'eccesso di calorie causano all'organismo un lieve stato infiammatorio cronico che favorisce la comparsa di malattie come il diabete, le patologie cardiovascolari, la demenza e i tumori maligni. Non per caso, sempre più spesso descritte come malattie infiammatorie. Come facciamo a sapere se il nostro organismo è infiammato? Ci sono alcuni segnali misurabili: per esempio, la concentrazione plasmatica di proteina C-reattiva (PRC).

Per arrivare a cent'anni dribblando le malattie serve un giusto mix tra geni e stile di vita. I geni ereditati dalla famiglia aiutano: nei centenari sono stati individuati meccanismi molecolari che cercano di correggere danni sopraggiunti per i casi della vita al patrimonio genetico, e che quindi consentono ai fortunati che li possiedono di vivere più a lungo. Ma le abitudini e l'ambiente - alimentazione, attività fisica, controllo dello stress, qualità dell'aria - modulano l'attività del genoma, allungando l'aspettativa di vita attraverso l'epigenetica, cioè modificando il modo in cui i geni implicati nella longevità si esprimono. In altre parole, la salute potrebbe comunque dipendere da una buona manutenzione delle cellule e degli organi e, quindi, della loro attività. Proprio come un'automobile tenuta bene - in garage e non parcheggiata sulla strada, con tagliandi regolari e guida corretta - rimane affidabile a lungo a prescindere dalla sua tecnologia di partenza.

Non tutti possiamo scegliere dove nascere, crescere e abitare: respirare sostanze chimiche in una città molto inquinata o maneggiarle quotidianamente durante il lavoro può essere molto pericoloso. Ma esiste un ambito nel quale le nostre scelte sono possibili e fanno la differenza: a tavola. È ormai noto che un'alimentazione squilibrata, in quantità calorica e in qualità di nutrienti, può attivare i geni che, a loro volta, attivano nell'organismo l'infiammazione cronica, un 'surriscaldamento' perenne che potrebbe aprire la strada alle già citate malattie infiammatorie. Fame e malnutrizione aumentano la suscettibilità alle infezioni, ma anche l'eccesso di nutrizione e l'obesità favoriscono le malattie: l'obesità addominale in particolare è caratterizzata da uno stato

UN MENÙ DELLA LONGEVITÀ

Insalata di polpo, patate e fagiolini

Pulite 500 gr. di fagiolini verdi e 550 gr. di patate e lessate tutto in acqua salata. In una casseruola scaldate prezzemolo tritato, aglio, sale e pepe in quattro cucchiai di olio EVO. Scolate al dente i fagiolini e le patate e uniteli a 500 gr. di polpo bollito a pezzetti e condite con la salsina calda.

Risotto con la zucca

Fate appassire in una pentola con olio EVO 30 gr. di scalogno tritato, poi aggiungete 250 gr. di polpa di zucca a fettine. Bagnate con mezzo bicchiere di vino bianco, fate evaporare e aggiustate di sale, coprite e stufate a fuoco basso per 10 minuti. Portate a ebollizione un litro e mezzo di brodo vegetale e unite alla zucca 250 gr. di riso, facendolo tostare leggermente, quindi terminate di cuocerlo aggiungendo il brodo un po' alla volta. Quando il riso è cotto, mantecate con 20 gr. di burro e 20 gr. di grana grattugiato e cospargete di prezzemolo tritato e pepe macinato al momento.

Pesce all'acqua pazza

Pulite, squamate, lavate e asciugate 1,5 kg di pesce misto (orata, spigola, pagello). Tritate mezza cipolla e uno spicchio d'aglio e fateli soffriggere in olio EVO. Aggiungete il pesce bagnando con mezzo bicchiere di vino bianco. Fate evaporare, salate, pepate e unite 300 gr. di pomodori sbucciati e tagliati a tocchetti. Eliminate l'aglio, aggiungete un cucchiaio di capperi e 20 olive nere, coprite e cuocete a fuoco moderato per 15 minuti, aggiungendo eventualmente poca acqua. Prima di servire cospargete di prezzemolo tritato.

Barbabietole con la mentuccia

Mettete in un'insalatiera tre barbabietole lessate per 10 minuti in poca acqua salata tagliate a listarelle, con 20 pomodorini a pezzetti e condite con olio EVO e aceto balsamico, sale, pepe e foglie di mentuccia spezzettate.

Pere al vino rosso (per 8 persone)

Mettete in una pentola 8 pere di polpa soda, 1 litro di vino rosso, 50 gr. di zucchero, 3-4 chiodi di garofano, 1 pezzetto di cannella, scorza di limone grattugiata. Portate a ebollizione e cuocete per circa 40 minuti: il liquido dovrà risultare denso. Lasciate raffreddare, eliminate la cannella e i chiodi di garofano e servite le pere a fette, ricoprendole col fondo di cottura.

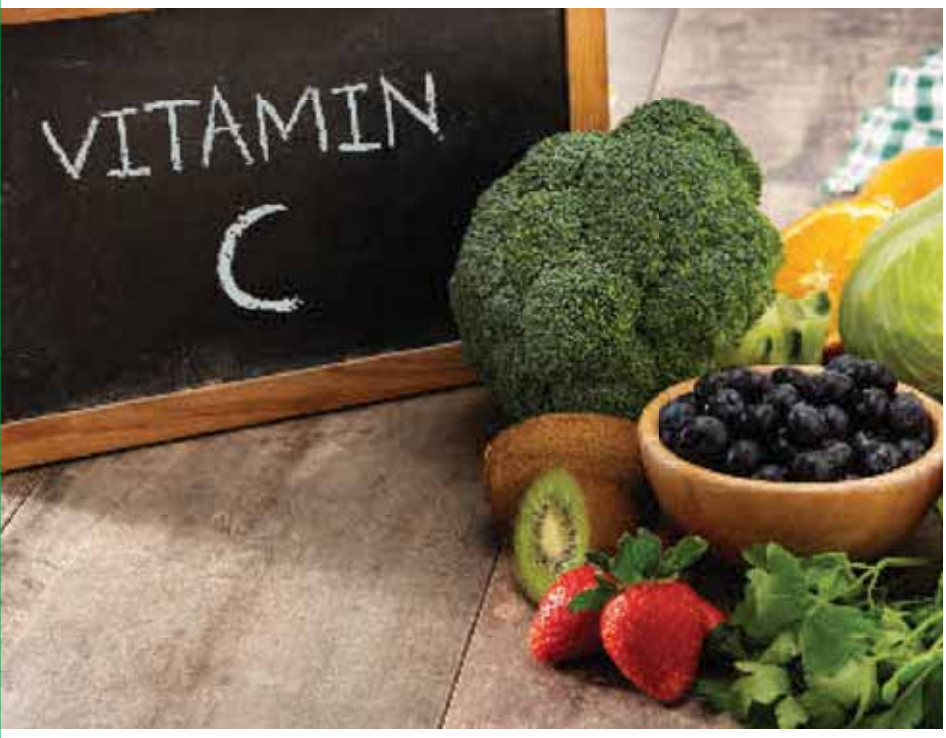
infiammatorio cronico che si esprime nel sangue con numerose citochine e PCR, aumentata in modo significativo anche dal consumo di carne, eccesso di sale, cibi ad alto indice glicemico, grassi idrogenati.

Mettere o togliere?

Dopo decenni all'insegna della caccia dell'elisir di lunga vita - un alimento, un vegetale, un estratto, una vitamina - l'attenzione degli scienziati si è spostata dal cosa dare all'organismo, al cosa togliergli. Un'impostazione anche di buon senso, in una società dove spesso i problemi derivano dall'eccesso di cibo, più che dalla sua mancanza. I riflettori si sono così accesi sulla restrizione calorica: sempre più studi hanno dimostrato che una riduzione dell'apporto di nutrienti si associa a un aumento della durata della vita. Perché se le risorse energetiche non sono sovrabbondanti, i geni riducono le attività cellulari dell'organismo che, come un'automobile non guidata con il motore sempre su di giri, dura più.

Per invecchiare bene è importante anche avere una flora batterica intestinale - il microbiota - equilibrata ed efficiente. La sua biodiversità - cioè la varietà e composizione dei batteri intestinali - si riduce nella terza età, favorendo la comparsa di infiammazione. Un'alimentazione corretta permette di mantenerla. Ma in concreto,

Vitamina C e curcuma agiscono sul danno infiammatorio dei tessuti ma non bloccano l'infiammazione



allora, cosa dovremmo mettere nel piatto?

«L'infiammazione è una risposta immunitaria riparativa o alla presenza di elementi che devono essere rimossi: cellule morte, virus, batteri, cellule di cancro o altri accumuli a cui l'organismo reagisce per eliminarli», conferma Valter Longo, professore di Biogerontologia, direttore dell'Istituto sulla Longevità nella University of Southern California - Davis School of Gerontology di Los Angeles e direttore del programma di ricerca di Longevità e Cancro presso l'Istituto di Oncologia Molecolare IFOM di Milano e ricercatore Airc. «È quindi un meccanismo difensivo, ma se innescato perennemente mantiene in circolo alcune sostanze - le sue armi - diventando attivatore di malattie che, proprio per il loro innesco, si definiscono infiammatorie. Ne sono esempi la proteina C-reattiva, fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, e le interleuchine associate all'invecchiamento». Come si spegne l'infiammazione? «Io non credo nel *functional food* antinfiammatorio. Bisogna invece agire alla base, cioè contrastare il problema che sta causando l'infiammazione, innanzitutto diagnosticandolo: per esempio, c'è un accumulo di grassi nel fegato o di grasso viscerale? Si è sviluppata una reazione autoimmune con cellule del corpo che attaccano lo stesso corpo?». Molte delle molecole antinfiammatorie che conquistano i titoli sui giornali, come la vitamina C o la curcumina, non bloccano l'infiammazione, ma il danno che fa a certi tessuti, con un effetto a valle e non a monte. «Ma se hai grasso nel fegato, anche se fai scorpacciate di mirtilli resta lì e la proteina C-reattiva continua a essere prodotta» continua Longo. «Se mangi pasta, pane a altri alimenti che contengono glutine e sei celiaco, ogni volta che lo fai sviluppi una piccola infiammazione perché il sistema si sente invaso da una sostanza nemica. Ecco perché è fondamentale affidarsi a gastroenterologi che cercano le cause della presenza nell'organismo di sostanze pro-infiammatorie».

La Dieta della Longevità

Valter Longo è considerato il guru della Dieta Mima Digiuno, un regime alimentare che prevede una settimana a calorie ridotte, da una volta al mese a una volta ogni sei mesi, per favorire la produzione di cellule staminali, ridurre il grasso addominale e i fattori di rischio di varie patologie. Il tutto spiegato in due best seller, "La Dieta della Longevità" e "Alla tavola della longevità" (Vallardi Editore). «Il digiuno periodico riesce a intervenire sui problemi alla base, sulle cellule auto-immunitarie. E, come la Dieta della Longevità, ha un effetto antinfiammatorio. Si può cominciare col digiuno intermittente: 12 ore di nutrizione e 12 ore di digiuno, a cui aggiungere la Dieta Mima Digiuno due-tre volte l'anno, per 5 giorni. L'organismo passerà dall'utilizzare come fonte energetica quasi esclusivamente zuccheri a utilizzare metà zuccheri e metà corpi chetonici, prodotti naturalmente dal nostro organismo come derivati dal metabolismo dei grassi, con una forte riduzione del-

Alla base della longevità geni, alimentazione ed esercizio fisico

l'infiammazione sistemica, misurabile attraverso il dosaggio della proteina C-reattiva. La Dieta della Longevità, un regime simil vegano ma con il pesce due volte alla settimana, con il digiuno intermittente e con la Dieta Mima Digiuno periodica hanno un effetto generico. Sono una sorta di reset che va calibrato su esigenze individuali, per esempio la presenza eventuale di intolleranze alimentari, ciò che facciamo con i pazienti che si rivolgono alla Fondazione Valter Longo Onlus». Alla dieta va affiancata una moderata attività fisica: «In generale, in base agli studi 140 minuti di esercizio fisico alla settimana - anche con una bicicletta da camera - sembrano essere l'ideale, a cui aggiungere anche un'ora al giorno di camminata. Naturalmente sempre in base alla capacità atletiche, allenamento e purché non ci siano controindicazioni, per esempio disturbi alle articolazioni».

In pratica

In Italia ci sono zone record per la longevità: l'Ogliastra in Sardegna (32 centenari su 100.000 abitanti, contro la media nazionale di 14), alcune aree della Calabria, della Sicilia e del Cilento. Spiega Valter Longo: «I fattori che hanno reso probabilmente alcune popolazioni longeve sono geni, alimentazione, esercizio fisico, il vivere in luoghi isolati e poco inquinati». Per chi non ha vantaggi genetici e ambientali, meglio concentrarsi sull'alimentazione. «I centenari sardi di Seulo e Villagrande hanno mangiato soprattutto minestroni con fagioli, cavoli, patate con un pezzo di lardo; tanto pane, ceci, piselli, noci e mandorle, oltre a ricotta di pecora e capra. Pomodori d'estate, fave di inverno. Il latte era perlopiù riservato ai bambini e trasformato in formaggi da vendere e non da mangiare. Chi possedeva galline mangiava anche le uova, carne raramente e mai più di una volta alla settimana, così come la pasta, fatta in casa e consumata solo alla domenica. Altro esempio, l'alimentazione del Cilento: pane con farine non raffinate, ortaggi crudi di stagione, verdure selvatiche, frutta fresca solo in estate e autunno, legumi secchi, raro consumo di pesce azzurro, uova, formaggi e carne, latte di capra solo per i malati, sempre olio extravergine e vino rosso». A proposito di Cilento: proprio qui negli anni '50 arrivò il biologo Ancel Keys per studiare una popolazione che sembrava protetta da malattie cardiache e con un basso livello di colesterolo. La dieta mediterranea: minestrone e zuppe, pasta con pomodoro e poco formaggio, occasionali pezzetti di carne e pesce, molta verdura fresca e frutta, vino rosso: «Un regime senza molti grassi saturi, ricco di fibre e antiossidanti», spiega Longo. «Che però nel tempo viene declinato via via nella promozione di un alto consumo di zuccheri e amidi, demonizzando i grassi. L'abuso di zuc-

cheri, sia semplici che derivati da pasta, pane, riso e altri prodotti a base di farine raffinate, erroneamente identificati con la dieta mediterranea, ha contribuito alla più grande epidemia di obesità in Occidente. Anche perché il regime studiato da Keys è stato abbandonato dalla maggior parte degli italiani, che consumano spesso latte, formaggi, carne bianca e rossa, mangiando in modo più simile ad americani e nord europei, ma è anche distante da quello seguito storicamente dai centenari. La Dieta della Longevità mantiene molti degli elementi fondamentali della ideale dieta mediterranea, aggiungendone però altri, con potenziali vantaggi».

Dieta Chetogenica superstar

Il professor Valter Longo ha già accennato ai chetoni naturalmente prodotti dall'organismo sottoposto a restrizione calorica con il digiuno. Ma la Dieta Chetogenica è un vero e proprio regime alimentare che sta catalizzando l'attenzione dei ricercatori in tutto il mondo. Per esempio, Massimiliano Caprio, responsabile dell'Unità Endocrinologia cardiovascolare dell'IRRCS San Raffaele di Roma, ha pubblicato uno studio che ipotizza un possibile ruolo positivo di questo regime alimentare sul sistema immunitario, sulla riduzione degli stati infiammatori cronici e anche capacità protettive durante l'infezione da Sars-CoV-2.

Di fatto, la Dieta Chetogenica è una strategia nutrizionale basata sulla riduzione dei carboidrati alimentari e sull'aumento di grassi (olio EVO, frutta secca, avocado) che obbliga l'organismo ad aumentare il consumo energetico dei grassi contenuti nel tessuto adiposo. Il tratto che più la caratterizza è l'esaltazione dell'elemento più demonizzato degli ultimi cinquant'anni: i grassi, considerati la principale causa del sovrappeso e responsabili di varie malattie, a cominciare da quelle cardiovascolari. In decenni più recenti è stato messo in chiaro che anche i grassi non sono tutti uguali, che ce ne sono di benefici per le arterie, colesterolo buono compreso e omega 3. Resta il fatto che il regime chetogenico ne fa il principale pilastro e, per questo motivo, se da una parte è diventato una dieta *up-to-date* preferita dalle celeb, è anche molto studiata in ambito clinico. Dove, peraltro, è nata all'inizio del Novecento: tanto da essere prescritta come intervento terapeutico in caso di alcune particolari patologie (per esempio l'obesità grave prima di interventi bariatrici o epilessia resistente ai farmaci).

Per indurre l'organismo a servirsi dei grassi, è necessario seguire la dieta con estremo rigore e quindi occorre averne ben chiari i meccanismi per non rischiare di buttare tutto all'aria con uno sgarro alle regole: perciò è

Occorre adottare un'alimentazione che permetta di abbassare i livelli di insulina

La dieta chetogenica va seguita con rigore ed è molto importante affidarsi al nutrizionista

consigliabile affidarsi a un esperto di nutrizione. Anche per sottoporsi agli esami del sangue necessari per escludere che vi siano controindicazioni. Nella Dieta Chetogenica i grassi rappresentano il 70-75% del totale delle calorie ingerite, i carboidrati non superano il 5-10% e le proteine si aggirano intorno al 15-25% della quota calorica quotidiana.

«L'alimentazione occidentale è molto incentrata sui cereali», sottolinea Stefania Cazzavillan, biologa e autrice di "Supermetabolismo con la Dieta Chetogenica" (Sperling & Kupfer Editore), un metodo in 5 passi e 4 settimane con il quale guida il lettore alla scoperta di un regime che studia e applica da anni, potenziato dal digiuno intermittente. «Le linee guida tracciate in base agli studi di Ansel Keys sulla dieta mediterranea hanno trasmesso alle persone il messaggio semplificato che i grassi sono un problema e le proteine pro-infiammatorie. Il risultato è stato il prepotente irrompere dei carboidrati nell'alimentazione quotidiana. Nella prima fase della vita non ci sono grossi problemi: bambini, adolescenti e giovani hanno bisogno di tanta energia, e il microbiota intestinale si adatta a questo regime. Ma con l'invecchiamento il metabolismo comincia a rallentare, gli impegni lavorativi e familiari impongono ritmi diversi, si diminuisce o si smette l'attività fisica e la quantità di cereali che mangiamo non viene più convertita immediatamente in energia, ma viene depositata sotto forma di grasso». Il protagonista di questa trasformazione è un ormone: l'insulina. «Un grande amico perché ci permette di evitare l'aumento del glucosio nel sangue: l'aumento della glicemia danneggia le proteine e crea di per sé uno stato infiammatorio», continua l'esperta. «Il nostro corpo strategicamente col pancreas aumenta la quantità di insulina che toglie il glucosio dal sangue e lo porta nelle cellule per trasformarlo in energia, mantenendo la glicemia stabile. Ma se a causa di un'alimentazione troppo sbilanciata sui carboidrati abbiamo più glucosio di quello che ci serve per produrre energia, l'insulina prende lo zucchero e lo deposita sotto forma di grasso nel tessuto adiposo (lipogenesi), in particolare attorno ai visceri, come meccanismo evolutivo in vista di una possibile carestia».

E questi chili in più da dove saltano fuori?

«Se questo meccanismo si ripete di giorno in giorno - e senza incorrere in nessuna carestia, anzi - il tessuto adiposo viscerale aumenta di dimensioni, perché gli adipociti aumentano di volume» ammonisce Stefania Cazzavillan. «E produce sostanze pro-infiammatorie, richiamando cellule del sistema immunitario che mantengono attiva l'infiammazione. Un'infiammazione di basso grado, silente, cronica. Finché l'insulina rimane alta, il grasso depositato nel tessuto adiposo non può essere metabolizzato come energia. Conseguenza: si comincia a ingrassare magari di mezzo chilo all'anno e, alla lunga, ci si ritrova con quattro cinque chili in più senza essersene accorti. L'attività fisica au-

menta la sensibilità delle cellule all'insulina e permette di mobilizzare il grasso. Ma se l'alimentazione non viene modificata di pari passo, dopo un po' neanche lo sport è sufficiente per spegnere lo stato infiammatorio di basso grado. Di più se non si hanno più vent'anni». L'infiammazione cronica comporta anche uno stress ossidativo e quindi accelera l'invecchiamento, danneggiando i mitocondri, organi della cellula che tra le varie funzioni ne regolano anche la vita e la morte: se perdono funzionalità, le cellule tendono a invecchiare e morire prima, si ammalano più facilmente. «Di diabete di tipo 2, innanzitutto, la malattia dismetabolica per eccellenza, ma anche malattie neurodegenerative, come il morbo di Alzheimer, patologie oncologiche o cardiovascolari».

Come si può invertire la situazione?

«Nella prima fase della vita, quando la situazione è ancora dinamica e l'attività fisica basta a farci accelerare il metabolismo e sbloccare il grasso, è possibile tornare indietro velocemente. Ma se le cellule diventano resistenti all'insulina, quest'ultima non riesce più a portare il glucosio dentro le cellule muscolari e a farglielo utilizzare, mentre le cellule adipose non sviluppano mai questa resistenza, quindi aumenta la velocità di produzione del grasso viscerale, il fegato comincia a non funzionare più in modo efficiente e lo stato infiammatorio diventa importante. A questo punto, occorre adottare un'alimentazione che permetta di abbattere i livelli di insulina, così da metabolizzare e mobilizzare i grassi: la dieta chetogenica o una dieta a basso contenuto di carboidrati non aumentano la glicemia nel sangue. C'è meno bisogno di insulina e, quando quest'ultima si abbassa automaticamente, si apre la strada al metabolismo dei grassi depositati. La loro mobilizzazione porta alla produzione di chetoni, molecole di energia ma anche di segnale, capaci cioè di attivare una risposta cellulare antinfiammatoria, con sostanze antiossidanti, i mitocondri ricominciano a funzionare e tutto ciò coinvolge anche geni della longevità e le cellule cominciano a liberarsi delle scorie (autofagia) con una sorta di auto-ringiovanimento».

E se bastasse mantenere il peso (forma) dei vent'anni?

«Oggi circa l'80% di chi ha 65 anni ha almeno una malattia cronica e il 50% due o più. Nel 2050 un italiano su tre avrà più di 65 anni, il 32% della popolazione. E se il trend non cambia, ci saranno conseguenze economiche pesanti anche sulla sanità pubblica»: Luigi Fontana è direttore della Cattedra in Medicina metabolica traslazionale dell'Università di Sidney, e autore di vari libri come "The Path of Longevity" e "La grande via" (Mondadori).

In base alle ricerche, che cosa sembra influenzare la longevità? «L'intervento naturale più potente è la restrizione calorica. In molti studi sugli animali, se si riduce del 30-40% l'introito calorico i topini vivono fino al 50% in più. Inoltre, c'è una posticipazione di cancro, nefropatie, cardiopatie, e un terzo degli animali muore in tarda età senza nessuna patologia». Mangiare meno fa vivere di più per una teoria legata all'evoluzione e alla sopravvivenza della specie. «In natura ci sono sempre stati periodi di carestia, durante le quali la capacità di riprodursi degli esseri viventi - uomo compreso - diminuisce drasticamente, perché la possibilità che la prole sopravviva è bassa. D'altra parte, più passa il tempo, più il DNA si danneggia. La nostra ipotesi è che per evitare

A PICCOLI PASSI NELLA DIETA CHETOGENICA

Questo approccio e utile per chi e abituato a mangiare regolarmente dolci, carboidrati e frutta e che vivrebbe in modo molto pesante un cambiamento drastico immediato.

Prima settimana: eliminare tutti gli zuccheri raffinati (bibite gassate, dolci, caramelle, gelati) e anche gli zuccheri naturali (miele, malto, sciroppo d'acero, succo d'agave). Si possono ancora mantenere i legumi, la frutta e i cereali, riducendo pero i carboidrati raffinati. Si cominciano a evitare i cereali, la sera a consumare caffe, te, infusi e tisane non zuccherati.

Seconda settimana: l'obiettivo è eliminare del tutto i cereali e i carboidrati; andranno tolti quindi pasta, pane, patate, prodotti da forno e cereali. Vengono ancora mantenuti la frutta e i legumi.

Devono essere eliminate anche le bevande di cereali (per esempio, a base di avena, riso, orzo, miglio, kamut), il caffe d'orzo o i surrogati del caffe a base di cereali tostati. Si comincia ad aumentare la quantità di grassi, iniziando a condire di più le verdure e a usare il burro per cuocere.

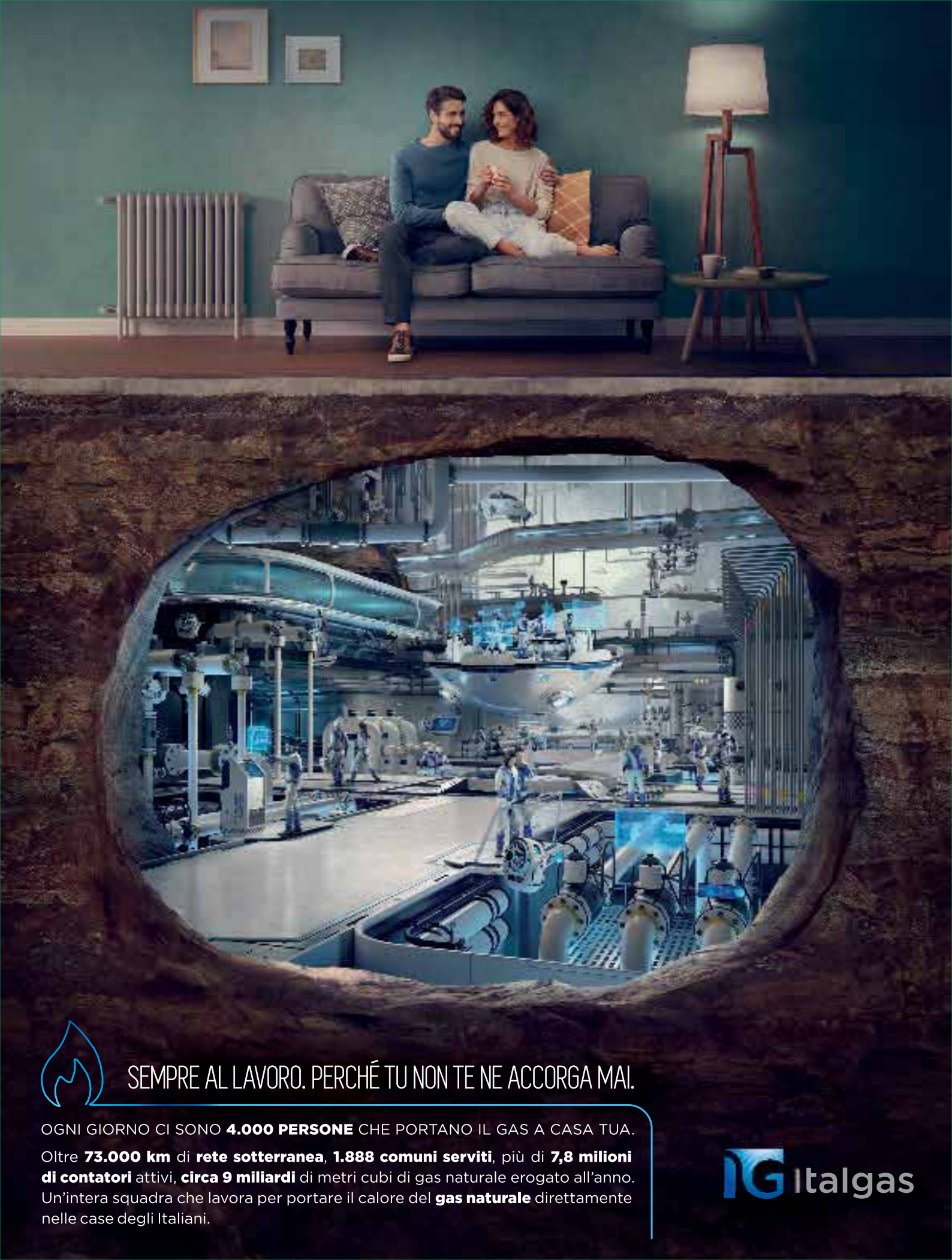
Terza settimana: devono essere eliminati anche i legumi e la frutta in modo da attivare cosi la chetosi nutrizionale. In questa fase vengono anche aumentati i grassi. Possono essere mantenuti gli spuntini.

Quarta settimana: eliminare gli spuntini per aumentare i tempi fra un pasto e l'altro. Questo permetterà di agire in modo più efficace sulla riduzione dell'insulina.

L'infiammazione si spegne solo riducendo il bilancio energetico e il grasso viscerale

questo accumulo rapido di danni cellulari, durante le carestie l'organismo abbia imparato a rallentare i processi di invecchiamento, per conservarsi al top quando il cibo sarebbe tornato disponibile. La memoria di questo meccanismo atavico farebbe scattare la preservazione della longevità anche oggi, con delle carestie forzate assai più modeste». Ma se è vero che mangiare più sano e meno fa bene a tutti, la risposta del nostro organismo ad alcuni nutrienti può dipendere dai geni. «C'è chi nasce con una predisposizione all'ipertensione, chi al diabete, chi al cancro. Così, per esempio, chi tende ad avere il colesterolo alto deve fare più attenzione all'assunzione di calorie e grassi saturi rispetto a chi ce lo ha basso. Allo stesso modo, si cerca di capire quale sia il metodo migliore - e se sia valido per tutti - per realizzare la restrizione calorica». Tutti i giorni? Digiunando una o due volte alla settimana, come prevede la *fasting diet*? In un paper che il professor Fontana ha pubblicato nel 2017 su Diabetes, ha dimostrato che il grasso viscerale degli obesi produce un eccesso di interleuchina-6, correlata con la proteina C-reattiva, dimostrando di nuovo che il grasso viscerale stimola l'infiammazione cronica. «Sappiamo da diversi studi randomizzati che quando perdiamo peso la proteina C-reattiva si abbassa e quando lo prendiamo aumenta. In un nostro lavoro ancora in corso, nutrendo per due mesi alcune persone con dieta mediterranea normocalorica (cereali integrali, legumi, verdure, pesce una volta alla settimana, niente carne rossa, solo una volta a settimana pollo, e poi legumi, noci, semi), i soggetti perdevano peso e pure velocemente. Quindi abbiamo modificato la dieta perché questo non accadesse, aggiungendo un surplus di calorie. Ebbene: senza perdere peso, pur con una dieta sana, l'infiammazione non si abbassa. Questo mi rende scettico sulla possibilità che un regime alimentare possa avere effetto antinfiammatorio senza causare perdita di peso: modificare in meglio ciò che si mangia potenzia il risultato, ma senza modificare il bilancio energetico e senza ridurre il grasso viscerale l'infiammazione non si spegne». Secondo il professor Fontana, la vera prevenzione dell'infiammazione consiste nel mantenere il peso forma dei vent'anni. «Prendere nel tempo più 5 kg di peso aumenta il rischio di diabete, ipertensione e aterosclerosi in maniera esponenziale. Non ci si dovrebbe discostare da questo limite, nell'arco della vita. E, se succede, bisogna attivarsi - con alimentazione, sport, stile di vita - per ritornare il più possibili vicini al peso della giovinezza».

Attenzione, però, perché nemmeno perdere peso di per sé è sufficiente: «Anche mangiando pane e acqua l'infiammazione si riduce, ma poi, come è ovvio, subentrano patologie dovute alla malnutrizione. Quindi attenzione alle diete estreme, troppo restrittive e poco varie, anche perché non sono sostenibili alla lunga. Una dieta ricca di fibre vegetali ci fa sentire sazi e ci fa perdere peso senza restrizione calorica. Quindi sì a legumi, cereali integrali, tante verdure diverse, pesce tre volte alla settimana, no a dolci e cibi processati. Allo stesso modo, per mantenersi magri la dieta deve essere sempre associata all'attività fisica. Quando una persona perde peso solo con la dieta si abbassa il metabolismo basale perché cala il T3, un ormone tiroideo che lo regola, e le persone poi cominciano a ingrassare anche quando non mangiano. L'attività fisica non riduce il T3, quindi è essenziale: 30-40 minuti al giorno - a piedi, in bici, in palestra - utili anche per abbassare lo stress. Che pure fa la sua parte nei processi infiammatori dell'organismo». ■


SEMPRE AL LAVORO. PERCHÉ TU NON TE NE ACCORGA MAI.
OGNI GIORNO CI SONO 4.000 PERSONE CHE PORTANO IL GAS A CASA TUA.
Oltre 73.000 km di rete sotterranea, 1.888 comuni serviti, più di 7,8 milioni di contatori attivi, circa 9 miliardi di metri cubi di gas naturale erogato all'anno. Un'intera squadra che lavora per portare il calore del gas naturale direttamente nelle case degli Italiani.
italgas

Solite ricette estive sane ma noiose?

Forse c'è bisogno di novità.

Novità

VÄRLDSKLOK

Macinato vegetale

€5,95

Vieni a scoprire questa, insieme alle oltre 250 novità che abbiamo pensato per te, in negozio e su IKEA.it

© Inter IKEA Systems B.V. 2021

Fattori che cambiano L'ESPRESSIONE DEI GENI

I fattori ambientali trasformano una cellula da sana in malata

di Cinzia **Testa**

Sono state le osservazioni sulla vita della meravigliosa popolazione delle api ad aprire la strada a molti degli studi successivi sull'epigenetica. Nel 2010 i ricercatori del German Cancer Research Center di Heidelberg, in Germania, osservando le api, colgono la sostanziale differenza tra le operaie, che vivono poche settimane, sono sterili e hanno come compiti il procacciamento del cibo e la cura dell'alveare, e la regina, che ha come unico compito quello di procreare. Allo stadio larvale, tutte ricevono la pappa reale. Ma, ed ecco ciò che ha attirato la curiosità dei ricercatori, le operaie dopo tre giorni iniziano la loro alimentazione a base di polline e miele. E solo l'ape destinata a diventare regina continua a mangiare pappa reale, il cibo di super qualità che sarà il suo nutrimento per tutta la vita. «Come è emerso dalla

ricerca, se l'ape regina vive anni, cosa che non accade alle api operaie, è proprio a causa dello stile di vita diverso, cibo compreso», sottolinea Serena Zacchigna, docente di biologia molecolare dell'Università di Trieste. «Eppure, allo stato larvale sono tutte identiche, perché condividono lo stesso DNA». Una prova, questa, che esiste altro oltre al patrimonio genetico ed è qui che entra in gioco l'epigenetica, la prova che alcuni fattori possono intervenire nella vita delle cellule e regolarne l'espressione genica, senza che ne venga alterata la sequenza del DNA. È un po' come accade con un computer: l'hard disk è il patrimonio genetico, i programmi fanno parte dell'epigenetica.

Nel tempo, altri filoni di ricerca hanno osservato i possibili cambiamenti lungo la vita, dal neonato all'adulto, attraverso lo studio di cavie, con osservazioni che potrebbero spiegare molti nostri comportamenti. Ad esempio, quando le mamme ratto curano in modo particolarmente intenso i loro piccoli, si verifica una demetilazione del gene del recettore dei glicocorticoidi nell'ippocampo. In sostanza, si crea un cambiamento nell'espressione genica, con benefici

che rimangono nel tempo: questi piccoli, diventati adulti, messi di fronte a reazioni avverse, hanno avuto come risposta dei ridotti livelli di stress.

L'alimentazione ad hoc delle api regine e le coccole delle mamme ratto sono solo alcune delle osservazioni che si sono rivelate importanti per cominciare a comprendere le cause ambientali delle malattie e come può entrare in gioco l'epigenetica. Da qui, le ricerche che stanno tuttora riguardando in modo imponente in primo luogo l'oncologia. La ragione? In un caso su tre, ormai è certo, i fattori ambientali possono influire sulle trasformazioni della cellula da sana in malata perché, alla lunga e, se non si interviene, creano delle ferite al codice epigenetico. Le prove accumulate dai diversi studi hanno inoltre permesso di aprire un nuovo filone di ricerca, cioè quello dei farmaci che hanno come obiettivo proprio quello di curare queste ferite.
Risalgono agli anni '80 i primi studi su epigenetica e cancro. I ricercatori si erano accorti che nei pazienti con cancro al colon, le cellule del tessuto tumorale avevano un DNA meno metilato rispetto a quello delle cellule presenti nel tessuto sano. Da qui, la supposizione che, a causa del cancro, si fosse verificata un'attivazione inappropriata di alcuni geni e lo studio di principi attivi che abbiano la possibilità di agire su ciò che è errato. «Ci sono molecole che si chiamano inibitori delle metiltransferasi che consentono di bloccare la repressione dell'espressione genica: vengono utilizzati per molti tipi di tumore», aggiunge la professoressa Zacchigna. «Sono ancora in fase di studio e non sono gli unici. Altri, chiamati inibitori delle deacetilasi degli istoni, sono in grado di intervenire nel ciclo della cellula oncogena e nell'apoptosi».

Grazie alle ricerche sull'epigenetica, gli esperti sono inoltre arrivati a formulare un farmaco, la guadecitabina, capace di determinare modificazioni nel DNA delle cellule tumorali per poterne modulare l'espressione genica. Lo studio appena pubblicato, è stato realizzato dai ricercatori del Centro di Immuno-Oncologia (CIO) dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, diretto dal prof. Michele Maio, con la Fondazione NIBIT. Le ricerche hanno dimostrato che il DNA delle

Si è aperto un nuovo filone di ricerca sui farmaci per riparare il codice epigenetico

ATTENZIONE AGLI INTEGRATORI

Si chiama Zebrafish, o danio zebrato, ed è un pesce di acqua dolce che negli ultimi anni è diventato il modello animale più utilizzato al mondo negli studi di laboratorio grazie a una sua particolare caratteristica. Le sue uova, infatti, contengono cellule con un codice epigenetico che è il più simile in assoluto, tra tutte le specie esistenti sulla Terra, a quello del feto umano. Per questo, riuscirebbe a interagire con le nostre cellule e a riprogrammarle. «In teoria, certo, ma un conto sono le supposizioni e un altro è la pratica», chiarisce la professoressa Zacchigna. «Come abbiamo visto, al momento non esiste ancora una molecola efficace e che sia in grado di agire senza causare effetti collaterali, anche parecchio importanti».

Non è difficile mantenere uno stato di benessere se si seguono poche e semplici regole

LE REGOLE CHE AIUTANO A MANTENERE UNO STATO DI BENESSERE

- Ascoltare musica tutti i giorni. Agisce come un vero e proprio massaggio che stimola il buon funzionamento delle cellule.
- Dedicare almeno un'ora al giorno a ciò che piace, come leggere, passeggiare, stare con gli amici. Aiuta a scaricare lo stress, che ha un effetto negativo sul benessere dell'organismo.
- Seguire uno stile di vita sano: non fumare e consumare tutti i giorni 5 porzioni tra frutta e verdura fresche.
- Praticare regolarmente un'attività sportiva tre volte alla settimana, oppure camminare tutti i giorni per 30 minuti.
- Mantenere un sonno di buona qualità che permetta un buon ritmo sonno/veglia, indispensabile per recuperare le forze mentali e psichiche e per mantenere efficiente il sistema immunitario.

cellule malate comprende in parte alterazioni modificabili ed è su queste che agisce il principio attivo epigenetico, disattivandole. Così, il tumore viene smascherato e con il supporto dell'immunoterapia può essere attaccato dal sistema di difesa dell'organismo. Questo studio ha fornito risultati positivi e con la malattia sotto controllo in oltre la metà dei pazienti che non avevano beneficiato dei farmaci immunoterapici.

«L'importanza dei meccanismi epigenetici è stata messa in luce pressoché in tutte le malattie», aggiunge la professoressa Zacchigna. «Ci sono studi in corso focalizzati sulle patologie neurodegenerative che prevedono l'accumulo di proteine aberranti, come Alzheimer e Parkinson. Qui si stanno studiando profili alterati di regolazione epigenetica, al fine di trovare soluzioni farmacologiche in grado di invertire questi processi. Anche per queste patologie, le molecole che sono più avanti nello studio sono i regolatori della metilazione del DNA».

Un ulteriore filone di ricerca in ambito epigenetico riguarda i miRNA. Sono molecole piccole che hanno il compito di dirigere la funzione di centinaia di geni e di proteine. Le ricerche hanno dimostrato negli anni che i miRNA sono come degli interruttori che accendono e spengono interi programmi genetici e che sono basilari per lo sviluppo dei tessuti. «Al momento sono in fase di studio dei farmaci in ambito oncologico che bloccano la replicazione delle cellule tumorali, sia nell'ambito dei tumori solidi, sia in ematologia», dice la professoressa Zacchigna. «Certo, i tempi sono ancora lunghi, ma non è un'impresa impossibile e ce lo dimostra un inibitore del miRNA122, che viene utilizzato negli studi clinici sull'epatite C per bloccare la replicazione del virus. È in studio in fase 1, il miRNA92 che migliora la guarigione delle ferite e ha un'azione positiva sullo scompenso cardiaco».

Insomma, le ricerche sono veramente tante e fanno ben sperare, ma non è ancora arrivato il momento di gridare vittoria. Queste terapie infatti non sono ancora abbastanza specifiche, perché non sono ancora in grado di interferire selettivamente con i meccanismi epigenetici responsabili di ogni malattia. E per questo, hanno un rischio di effetti collaterali importanti, principalmente a carico del sistema immunitario. È un problema non indifferente. Si tratta infatti di molecole che andrebbero somministrate per 20-30 anni di seguito e che per questo richiedono un profilo di sicurezza elevato. ■

Da 11 anni al fianco di LILT

DUAL for

LILT
LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
prevenire è vivere

MILANO
MONZA
BRIANZA

Dal 2011 DUAL Italia sostiene la sezione provinciale di Milano

Negli anni abbiamo contribuito a finanziare:

- Il Servizio " Assistenza Bambini " dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
- L'acquisto di un'automobile utilizzata per accompagnare i bambini alle terapie
- Il progetto "Reperibilità Telefonica Continuativa"
- Il Laboratorio Dentistico Pediatrico
- Il progetto "Retinoblastoma"
- Il servizio di Mediazione Linguistica Telefonica
- Le attività ludico-didattiche del progetto
- Il progetto "Child Care"
- Il progetto "Case del Cuore"

CHI SIAMO

DUAL Italia è un'agenzia di sottoscrizione assicurativa e riassicurativa, in Italia dal 2000, parte del gruppo internazionale Howden Group Holdings che, con oltre 8.500 dipendenti in 40 Paesi, è il più grande gruppo di intermediazione assicurativa indipendente al mondo e il più grande Lloyd's Coverholder indipendente.

DUAL ITALIA S.p.A. | Via E. De Amicis, 51 - 20123 Milano | Tel. +39 02 72080597 - Fax. +39 0272080592
reception@dualitalia.com | dualitalia@legalmail.it | www.dualitalia.com

DUAL Italia S.p.a. - filiale italiana di DUAL International Ltd. e parte di Howden GroupHoldings con sede in Londra è iscritta nella Sezione A del R.U.I. tenuto dall'ISVAP al n.A000167405 e intermedia assicurazioni e riassicurazioni. Le garanzie assicurative sono di Arch Insurance (EU) DAC, Great Lakes Insurance SE, Liberty Mutual Insurance Europe SE e ITALIANA ASSICURAZIONI S.P.A.

Paziente IO TI ASCOLTO

Tra medico e paziente una relazione fondamentale

di Paola Emila **Cicerone**

Molte malattie non feriscono solo il corpo, particolarmente quando si tratta di patologie almeno potenzialmente gravi, che sconvolgono temporaneamente la nostra prospettiva di vita. In questi casi, alle opportune terapie deve aggiungersi l'attenzione al paziente come persona, ai suoi bisogni e alle sue aspettative. E la relazione con i curanti diventa un elemento fondamentale del percorso di cura: "Di fronte al medico le persone devono sentirsi accolte e non giudicate, in modo da poter parlare liberamente di se stesse e dei propri bisogni" spiega Giorgio Macellari, chirurgo senologo, membro del comitato etico Fondazione Umberto Veronesi e presidente della Sezione Emilia-Romagna dell'Istituto Italiano di Bioetica. "L'ascolto delle persone malate e dei loro bisogni è un elemento imprescindibile della cura: servono disponibilità e tempo, che oggi purtroppo è una risorsa rara, anche a causa di una gestione aziendale della salute".

Quando si parla di tumore, e in particolare di tumore al seno, la prima figura medica incontrata dalla paziente è quella del radiologo che fa una mammografia e consegna la diagnosi: "In realtà anche in questa fase ci sarebbe la possibilità di cominciare a dare spiegazioni, ma di solito non viene fatto" ricorda Macellari. In ogni caso, in genere il medico di riferimento diventa da subito il chirurgo, per diverse ragioni: la senologia si è sviluppata in ambito chirurgico e, a livello simbolico, il chirurgo è quello che toglie il male, "ed è il medico con cui le donne stabiliscono un rapporto, anche se poi entrano in scena altre figure professionali tra cui l'oncologo, il radioterapista e lo psicologo" ricorda Macellari.

L'incontro col chirurgo resta quindi fondamentale: "Il nostro lavoro non si limita alla sala operatoria, così come l'oncologo non deve limitarsi a prescrivere farmaci" prosegue il senologo. "Bisogna essere in grado di spiegare in modo com-

Quando non si ha a disposizione il servizio di psicologia c'è un'app utilissima

prensibile quello che sta accadendo, di far capire alla paziente il suo grado di gravità, accompagnandola in un percorso alla fine del quale capisce quello che vuole fare lei, all'interno di quello che è possibile fare". Quella proposta non deve essere quindi una strada obbligata, ma un ventaglio di opzioni, che permette di tenere conto dei valori e dei desideri della paziente, come la necessità di rinviare di qualche giorno un'operazione per una ricorrenza importante, ma anche la scelta di un tipo d'intervento piuttosto che un altro" sottolinea Macellari. Anche se non è sempre stato così: "Per secoli ha prevalso un atteggiamento paternalistico, in cui la voce del paziente non esisteva, si faceva quello che dice il medico" prosegue il senologo. "Oggi le cose sono cambiate, abbiamo dovuto imparare a vivere le difficoltà che ogni relazione comporta, a entrare in contatto col vissuto delle pazienti e con le loro emozioni". Uno sforzo che aiuta a costruire un rapporto di fiducia: "E sapere di poter contare sulla fiducia della paziente permette anche a noi di lavorare più serenamente. È difficile, ma alla fine paga, anche riducendo il contenzioso. Se c'è chiarezza, anche l'eventuale insuccesso diventa accettabile: a essere intollerabili sono il non detto, la bugia" prosegue Macellari.

"Anche le linee guida dell'AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e del CNR danno grande importanza alla chiarezza nella comunicazione con le pazienti, alla necessità che il medico si accerti di essere stato compreso" aggiunge Marina Negri, fisioterapista e paziente esperta dell'Associazione Attivecomeprima. Quando si entra nello studio del medico, specie dopo aver atteso in una sala con altri pazienti, la paura e l'ansia non aiutano a capire quanto viene detto: per questo l'associazione, fondata nel 1973 da Ada Burrone, punta a offrire alle pazienti uno spazio di ascolto rassicurante, per far emergere dubbi e domande. "Quello che le pazienti chiedono è di sentirsi viste, di trovare qualcuno che sentono davvero dalla loro parte. Proprio grazie al contatto con l'associazione mi sono resa conto di quanto sia diverso vivere la malattia come sanitario o come paziente" prosegue Negri. Non a caso uno dei punti di forza di Attivecomeprima sono le fiduciarie che hanno vissuto l'esperienza di malattia: "Molte pazienti arrivano proprio per trovare persone come loro, che le aiutino ad affrontare le incognite che stanno dietro alla patologia oncologica" ricorda Negri. "Per chi si ammala, è importante anche accendere la luce sulla parte sana di sé e trovare il modo di gestire la qualità della propria vita".

In realtà, esistono anche dei modelli che possono supportare i medici nella comunicazione, come il modello Bateson o il protocollo Spikes per la comunicazione di cattive notizie: "L'importante è che il medico si impadronisca della tecnica comunicativa

I PODCAST IN AIUTO AI PAZIENTI

Si chiama Di più sul tumore, è un servizio di supporto pensato per i pazienti che non hanno a disposizione un servizio di psiconcologia, realizzato da Pfizer con il patrocinio di SIPO (Società Italiana di Psico-Oncologia). Un elenco di podcast fruibili gratuitamente su Amazon Alexa da smart speaker e da app mobile, che propongono quattro dialoghi sui temi centrali della malattia e risposte puntuali agli interrogativi più comuni. "Di solito i materiali disponibili su questo tema sono pensati per gli addetti ai lavori, in questo caso abbiamo scelto di rivolgerci direttamente ai pazienti" spiega la psiconcologa Gabriella De Benedetta, che è l'autrice dei testi e la voce che accompagna i pazienti. Si parla di come elaborare la notizia della diagnosi, della relazione con la famiglia e con gli altri "con un'attenzione particolare all'importanza di non isolarsi" spiega De Benedetta. Ma anche del dopo, della difficoltà di reinserirsi a scuola o sul lavoro: "Abbiamo cercato di trasmettere l'idea che la malattia è una parte della tua vita, non è la vita, e che è importante continuare, o anche cominciare, a fare le cose che piacciono davvero, mantenere gli altri aspetti della propria esistenza incastrandoli con le esigenze della terapia".
Durante la malattia ci sono dei cambiamenti, delle limitazioni ma può anche essere un'opportunità per conoscersi meglio: "Ci sono persone che si sentono fragili per la prima volta e fanno fatica a gestirlo. Ansia, depressione e stress possono presentarsi a livelli diversi" spiega De Benedetta. "Se ci travolgono, invadendo la nostra esistenza bisogna pensare a un intervento terapeutico, ma se lasciano spazio anche ad altre emozioni, a momenti sereni, può essere già utile sapere che è del tutto legittimo provare emozioni negative e capire come fare per gestirle".

che gli risulta più congeniale, adattandola alle proprie capacità" osserva Macellari. "Non tutti sono istintivamente dotati di empatia, ma il proprio stile comunicativo si può migliorare, purché si sia consapevoli dell'importanza di farlo". Un'importanza che emerge sempre più chiaramente, anche considerato che l'abitudine di non dire, lasciando i malati nell'ignoranza, sembra quasi tramontata. "Oggi i medici sono tenuti a dire la verità - e qualche volta lo fanno anche con eccessiva durezza - a meno che non arrivino indicazioni in questo senso dalla famiglia, perché si tratta di un paziente anziano e fragile o che dichiara esplicitamente di non voler sapere" spiega Negri. Poi, ovviamente, i pazienti non sono tutti uguali: "Ognuno capisce le cose secondo il proprio sistema di riferimento" ricorda Negri. "Alcuni magari intuiscono anche quello che non è stato esplicitamente detto, altri sono troppo spaventati per rendersi conto, e c'è anche chi sceglie di non parlare della propria malattia" In ogni caso, la comunicazione deve essere graduale: "Le parole sono pietre e bisogna saperle usare valutando, caso per caso, ed evitando traumi improvvisi. D'altra parte non dire è sempre più difficile, anche perché per le pazienti è quasi impossibile non capire quanto avviene nei diversi passaggi della terapia" spiega Macellari. "Fortunatamente, oggi l'approccio alla malattia è cambiato e possiamo parlare a quasi tutte le donne di guarigione".
Il problema è che nessuno insegna ai medici come parlare ai pazienti: "Il corso di laurea in medicina non prevede formazione in comunicazione o relazione: molti di noi hanno imparato o imparano sul campo, dai propri maestri" ricorda Macellari. Anche se sempre più spesso vengono proposti ai senologi momenti formativi dedicati alla comunicazione "che di solito sono molto seguiti, perché i medici ne riconoscono l'esigenza". Per questo, "bisogna creare su tutto il territorio nazionale, non solo in poche isole felici, un'educazione e dei contesti che facilitino la relazione tra medico e paziente" spiega Negri. "I medici si rendono sempre più conto che è importante, anche se fanno ancora fatica a guardarti negli occhi. Gli oncologi sono addestrati a vedere il cancro e spesso non si rendono conto del resto". E non è facile imparare ad accogliere il dolore senza farsene travolgere, a separare le emozioni del paziente dalle proprie: "Troppo spesso, i medici sono addestrati a tenere la giusta distanza e non la giusta vicinanza" osserva Negri.

Una rivoluzione che è partita proprio dal mondo della senologia: "Intanto perché il seno è un organo particolare che ha un grande valore simbolico" spiega Macellari. "Quando la donna viene toccata è uno tsunami che la colpisce nella sua interezza, molto più di quanto avvenga per i maschi anche con tumori che coinvolgono la sfera intima come la prostata: entrano in crisi i diversi aspetti della vita, le relazioni, la famiglia, le vacanze". Tutti elementi che hanno contribuito a far nascere agguerrite associazioni di pazienti, in grado di esprimere le proprie esigenze:

"Questo ha costretto i senologi a una formazione particolare. La nostra disciplina ha fatto da apripista a un approccio multidisciplinare al tumore, che si è poi irradiato ad altre specialità. Negli anni le terapie si sono ridimensionate, oggi sono più mirate, siamo passati dalla massima cura possibile alla minima cura efficace" spiega Macellari. In ogni caso l'intervento ha un impatto importante: "Io ho imparato a vivere con un corpo privo di ghiandole mammarie, ma ho visto pazienti disperate per la difficoltà di affrontare gli interventi ricostruttivi. Ovviamente il problema non riguarda solo le donne operate al seno - pensiamo a chi deve convivere con una stomia - è vero però che, se gli interventi oggi sono meno devastanti, non sempre le informazioni sulle terapie ricostruttive sono sufficienti" spiega Negri. E molti medici tendono a ragionare solo in termini di vite da salvare, senza tenere conto di questi aspetti che invece hanno un ruolo importante: "Le ricerche sulla relazione tra immagine corporea e cancro mostrano come le compromissioni

Il supporto psicologico è utile per rimettere insieme i pezzi della propria vita

dell'immagine corporea si possono ripercuotere negativamente sulla qualità della vita, sull'adattamento psicosociale, sulla sessualità e sull'autostima dei pazienti" spiega Gabriella Pravettoni, docente all'Università degli Studi di Milano e direttore della Divisione di Psiconcologia dell'Istituto Europeo di Oncologia. La malattia e le cure portano alla ribalta l'immagine di un corpo cambiato, sofferente, che spesso non viene più sentito come proprio: "Le cicatrici, la perdita del seno, la perdita dei capelli, la fluttuazione del peso, i rash cutanei rappresentano per il paziente la prova concreta della sua malattia, alterano la percezione dell'immagine corporea e causano vissuti emotivi negativi" prosegue Pravettoni. "Più l'intervento chirurgico è invasivo, con conseguenze visibili ed evidenti come nel caso delle stomie, tanto più difficoltoso risulta il successivo adattamento alla nuova condizione e tanto più importante è il nostro lavoro". Il supporto psicologico da parte di una figura specializzata è ormai considerato fondamentale: "Lo psiconcologo lavora al fianco del personale medico-sanitario e si occupa di sostenere il percorso del paziente da un punto di vista psicologico. Affrontando insieme a lui o a lei lo stress, l'ansia, la depressione derivanti dalla diagnosi di cancro e dai successivi trattamenti" ricorda Pravettoni, che è anche membro della Società Italiana di Psiconcologia. "Oltre a lavorare con i *caregiver*, il coniuge o i figli. Il cancro è una 'malattia della famiglia' che interferisce subdolamente con la vita

INTERVISTA A CLAUDIA BORREANI

LA PSICONCOLOGIA ALL'ISTITUTO TUMORI DI MILANO

"Oggi puntiamo sulla multidisciplinarietà, sul lavoro di squadra: quando si lavora in un'èquipe di cui fa parte anche lo psicologo, si impara l'importanza della presa in carico: i medici scoprono che conoscere elementi biografici e psicologici del paziente che hanno davanti aiuta a curarlo meglio" spiega Claudia Borreani, responsabile della SSD Psicologia Clinica dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Tra le prime strutture di questo tipo in Italia, attiva dagli anni '90 del secolo scorso: "In Italia, il primo servizio di assistenza psicologica è nato alla fine degli anni '80 all'Istituto dei Tumori di Genova" ricorda Borreani. "Poi è arrivata la struttura milanese che, inizialmente si occupava di ricerca sulla valutazione del dolore o la qualità della vita, poi ha sviluppato l'area clinica. E all'epoca era un'innovazione: oggi si riconosce l'importanza del supporto psicologico per i pazienti oncologici. Ma non tutte le strutture hanno un reparto dedicato, con una propria autonomia e la possibilità di fare ricerca e formazione" prosegue la psicologa. Il supporto psicologico è rivolto sia ai pazienti ricoverati sia a quelli ambulatoriali: "Possono essere loro stessi a chiedere un supporto, ma anche i familiari o i medici che ci segnalano qualche problema o chiedono una valutazione per gestire meglio la relazione con il paziente" spiega Borreani. A questo si aggiunge il supporto ai familiari, "perché anche i *caregiver* possono avere bisogno di aiuto" prosegue la psicologa. "Particolarmente oggi che le cure sono più lunghe e la malattia, anche nelle forme più gravi, ha delle fasi di cronicità in cui terapie e controlli devono convivere con un quotidiano fatto di vita familiare e di impegni lavorativi". Un impegno cui fanno fronte otto psicologi impegnati in una ventina di reparti, "cui si aggiungono gli psicologi che lavorano in pediatria e nell'*hospice*, realtà particolari che richiedono personale dedicato" spiega Borreani . Negli ultimi mesi, poi, l'emergenza Covid ha spinto a organizzare anche interventi online, "con buoni risultati, tanto che ora stiamo studiando come affiancarli all'attività ordinaria".

L'80% circa dei pazienti sono donne, "più aperte nei confronti di questo tipo di supporto. Anche se abbiamo uno psicologo dedicato per i pazienti in cura per il tumore della prostata" prosegue la psicologa. In genere l'aiuto dello psicologo è richiesto nei passaggi critici del percorso di cura (dopo la diagnosi, prima di iniziare trattamenti particolarmente impegnativi), ma anche nelle fasi di *follow up*, durante le quali ci sono più tempo e più spazio mentale per elaborare l'esperienza vissuta. Ovviamente, non tutte le persone chiedono questo tipo di aiuto: per il lavoro psicologico è importante la motivazione del paziente a lavorare su di sé che permette di ottenere risultati importanti anche nelle situazioni più drammatiche.

I percorsi di cura delle patologie oncologiche stanno cambiando anche grazie alle nuove cure che prolungano la sopravvivenza e la comunicazione tra medico e paziente deve adeguarsi: "Anche per questo organizziamo progetti formativi dedicati ai medici sulla comunicazione" spiega la psicologa. Il problema è far capire ai medici l'importanza di questo lavoro: "Per fortuna, oggi anche le linee guida valorizzano il compito dello psicologo, e poi le nuove generazioni di medici sono più disponibili al confronto". Ma la formazione più efficace è forse quella che nasce dagli incontri multidisciplinari con i pazienti: "Lavorando insieme s'impara gli uni dagli altri: per esempio, i medici imparano come reagire di fronte a un paziente in lacrime" sottolinea la psicologa, "e si rendono conto che è meglio trasmettergli l'idea che si tratta di una reazione perfettamente logica e accettabile, piuttosto che invitarlo a non piangere". Incontri come questi non sostituiscono il colloquio del paziente con lo psicologo, che resta fondamentale, "ma credo che siano una sfida importante" spiega Borreani. "Stiamo anche cercando di capire se per i pazienti sia meglio incontrare l'intera équipe, o un unico soggetto che riferisce quanto emerso dal confronto tra sanitari".

"Trent'anni fa lavorare sulla qualità della vita era una rivoluzione" conclude Borreani, "voleva dire aver capito che le malattie si combattono tenendo conto dell'individuo nel suo insieme, non solo dei suoi organi o del tumore da asportare. Oggi, per fortuna questi concetti sono acquisiti e le nostre ricerche si concentrano su aspetti più specifici del percorso di cura, quali la paura della recidiva dei pazienti in *follow up*, lo stile di *coping* nell'affrontare la malattia e i significati attribuiti alla malattia". Ricerche che permettono di raccogliere informazioni utili per costruire modelli di intervento psicologico sempre più adeguati ai bisogni dei pazienti.

Il tumore continua ad avere implicazioni emotive molto importanti

delle persone e la sconvolge, alterando le dinamiche e il funzionamento quotidiano. E il nostro compito è assistere anche le persone che si prendono cura del paziente, i suoi familiari, affinché possano attraversare il momento difficile con i giusti strumenti e il giusto sostegno".

"Lo psicologo è una figura fondamentale, ma ha compiti diversi rispetto a quelli del medico" aggiunge Macellari. "Deve far fronte ai danni psicologici creati dalla malattia, legati al cambiamento fisico, alle difficoltà che possono emergere all'interno della famiglia. Mentre il nostro compito, anche grazie allo psicologo, è sapere che questi problemi esistono e che condizionano le scelte dei pazienti". Senza dimenticare che gli psiconcologi si occupano anche di prevenzione e hanno un ruolo fondamentale nei casi in cui è necessaria una consulenza genetica per sostenere l'individuo nel suo percorso decisionale: "Un lavoro molto delicato" ricorda Pravettoni "perché le persone in consulenza genetica non sono di fatto pazienti, non hanno un cancro ma potrebbero svilupparlo in futuro, e sono chiamate a prendere decisioni importanti per la loro salute. Come accade a chi deve decidere se sottoporsi a una chirurgia profilattica". Nonostante i progressi nelle terapie, la patologia oncologica continua ad avere implicazioni emotive molto importanti: "Quando c'è un sospetto o una diagnosi si scatena un immaginario drammatico legato alla sofferenza e alla morte, anche se fortunatamente oggi da molte situazioni si può uscire: per questo un supporto psiconcologico è sicuramente utile" spiega la psiconcologa Gabriella De Benedetta, Vice Presidente della Società Italiana Psiconcologia, che segue i pazienti del reparto di Oncoematologia dell'Ospedale Pascale di Napoli. Quando il servizio è disponibile all'interno della struttura è tutto più facile: "Se lo psiconcologo fa parte dell'équipe curante ha la possibilità di conoscere il paziente dal primo ricovero e di intercettare il malessere all'esordio" afferma De Benedetta. "Seguiamo i pazienti per tutto il percorso di cura, dalla diagnosi alle fine delle terapie. L'intervento dello psiconcologo è parte della terapia e questo rende più facile usufruirne". In alcuni ospedali però il servizio non è disponibile o è disponibile a richiesta, e richiede quindi al paziente di fare un primo passo. "Sappiamo che dopo una diagnosi di tumore possono insorgere nel paziente pensieri ed emozioni nuove e non facilmente accettabili" prosegue De Benedetta. "Parlarne con le persone più vicine non è facile, perché le si vorrebbe proteggere". Per questo può essere utile avere un professionista che ascolta: "Spesso poi sono i pazienti stessi

che invitano i nuovi arrivati a parlare con me" ricorda la psiconcologa. "Tendenzialmente, le unità che lavorano con i pazienti con cancro al seno sono più avanzate e dotate di uno psicologo specializzato, ma questo non vale purtroppo per tutte le unità. I protocolli sono anche differenti da ospedale a ospedale e, spesso, da reparto a reparto all'interno dello stesso ospedale" ricorda Pravettoni. Ed è un problema perché lo psicologo ha un ruolo importante: "Aiuta il paziente a integrare la realtà della diagnosi nella propria vita, lo sostiene nel gestire le difficoltà emotive e lo stress, nell'accettare di dipendere un po' dagli altri" prosegue Pravettoni. "Ma anche nel processo di adattamento al funzionamento del sistema sanitario, che comprende anche pianificare la routine quotidiana per sottoporsi al trattamento e prendere decisioni sulle opzioni da scegliere". Anche per questo i risultati migliori si ottengono con un lavoro di squadra, in cui le diverse figure professionali collaborano: "Oggi, in generale, c'è una buona consapevolezza dell'importanza degli aspetti psicologici e del lavoro di équipe in cui lo psicologo facilita la relazione del medico e dello psicologo con i pazienti" spiega Negri, "sappiamo che aiuta il paziente a essere protagonista e non vittima delle terapie". "Venti anni fa la figura dello psiconcologo era meno conosciuta e meno presente. Adesso la cultura della psiconcologia è più diffusa, anche se c'è ancora molto da fare" aggiunge De Benedetta. "Lavorare nell'équipe insieme ai medici alleggerisce il loro lavoro, ma agevola anche il nostro".

Per esempio con la presenza dello psicologo al colloquio di diagnosi: "In quel caso si sostiene il medico che ha il peso della comunicazione, si sostiene emotivamente il paziente che la riceve, e in un secondo momento si può verificare col paziente se le informazioni sono state ben comprese ed eventualmente chiarirle prima di esplorare le emozioni che hanno generato". Alleggerendo il compito del medico, che è comunque oberato e sotto pressione. "Agli oncologi chiediamo molto" osserva la psiconcologa. "Devono saper curare bene e al tempo stesso essere persone empatiche e buoni comunicatori, mettersi nei panni del paziente: tutti elementi che fanno la differenza su come il paziente vive la malattia". Per questo, tra i compiti degli psicologi c'è anche quello di sostenere i medici nei loro bisogni psicologici ed emotivi: "La cura del cancro è spesso stressante anche per il personale medico-sanitario" ricorda Pravettoni: "Il compito di noi psicologi è quello di fornire anche a loro gli strumenti per lavorare meglio con i pazienti e uno spazio in cui gestire il carico derivante dal lavoro quotidiano per evitare un *burn out* che ha implicazioni sulla salute psicofisica del personale e sulla cura dei pazienti". Senza dimenticare che il lavoro degli psicologi continua anche una volta concluse le terapie: "C'è chi dopo la malattia si sente rinnovato, sente di avere avuto un'altra possibilità e conquista anche un pochino di sano egoismo, e chi invece resta molto fragile e ha bisogno di un supporto", ricorda De Benedetta. Oggi sempre più spesso non si parla di guarigione, ma di cronicizzazione. "E cambia la percezione del tempo che passa" osserva Negri, "quando vedi che passano i mesi, e poi gli anni, e tu sei viva, ti senti rassicurata. Anche se il rischio diminuisce, ma non scompare: ho apprezzato molto un medico che non diceva che ero guarita, ma che la malattia non si era ripresentata". "In alcuni casi il cancro è diventato una malattia controllabile, le terapie hanno contribuito a cronicizzare alcune forme", conclude Pravettoni, "i dati di sopravvivenza sono aumentati, ma i pazienti devono imparare a convivere con il cancro a lungo termine e il nostro ruolo consiste anche nel facilitare questa convivenza". ■

Lunedì **4 ottobre 2021,** ore 20

TEATRO ALLA SCALA

Serata a favore di

LILT
LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
prevenire è vivere

MILANO
MONZA
BRIANZA

FILARMONICA DELLA SCALA

MYUNG-WHUN CHUNG, *direttore*
ALESSANDRO TAVERNA, *pianoforte*

L. v. Beethoven Concerto n. 5 in mi bem. magg. op. 73 "Imperatore" per pianoforte e orchestra

A. Dvořák Sinfonia n. 9 in mi min. op. 95 "Dal nuovo mondo"

Un concerto dedicato a due grandi compositori, che segna il ritorno delle serate benefiche al Teatro alla Scala. I fondi raccolti sosterranno l'apertura del nuovo Spazio Parentesi a Milano, per i malati oncologici e i loro familiari.

© ARAGORN

Foto Silvia Lelli

Info e Biglietti:
biglietteria@aragorn.it
www.vivaticket.it
Biglietti da 15 a 200 euro (prevendita esclusa)

La corsa alle città SMOKE FREE È PARTITA

A Milano nel 2025 aria più pulita

di Francesco **Brancati**

"Divieto di fumo al cinema, a teatro? Beh... vuol dire che al cinema o a teatro non ci andrò più". Tanti italiani al momento dell'entrata in vigore della legge sul divieto di fumo nei luoghi pubblici chiusi reagirono, a parole, in questo modo. In realtà la legge 3 del 2003 proposta dal ministro della Salute Girolamo Sirchia ed entrata in vigore il 10 gennaio 2005 fu accettata con disciplina da tutti i fumatori del Paese. Sui luoghi di lavoro ci fu qualche tipo di resistenza passiva: si andava in bagno a fumare di nascosto, aprendo la finestra. Poi, col tacito, complice consenso di qualche dirigente (fumatore), negli uffici venne concessa la pausa sigaretta e, a una certa ora del mattino, gruppi di impiegati si radunavano in strada, davanti al portone dell'edificio per due chiacchiere con la bionda tra le labbra. E gli aerei disposero la zona fumatori, così come i treni. Ma i cinema e i teatri non si svuotarono e si continuò tranquillamente a frequentare bar e ristoranti, sia pur con la fuga in strada subito dopo il caffè. Pochi i casi di intolleranza, da una parte (fumatori) e dall'altra (non fumatori), anche se questi ultimi dovevano assoggettarsi a varcare in apnea gli ingressi delle aziende e le porte di ristoranti e bar, per la grande concentrazione di fumo. E chi, da non fumatore, si recava al cinema o a teatro, restava seduto in poltrona alla fine del primo tempo ed evitava di uscire dalla sala per non ritrovarsi in una specie di camera a gas. Sì, quella italiana verso una società meno fumatrice è stata una transizione morbida. E l'Italia, una volta tanto, è stata all'avanguardia in Europa.

Gli effetti della Legge Sirchia e la direttiva europea

Da allora a oggi i fumatori in Italia sono diminuiti di circa un milione (dai 12.570.000 del 2005 agli 11.600.000 nel 2019, dati ISS) ed è cresciuta la consapevolezza rispetto ai danni dell'uso del tabacco. Ma tra i principali effetti ottenuti dalla legge antifumo nel corso degli anni, c'è sicuramente quello di aver sensibilizzato la popolazione sui danni provocati dal fumo passivo. E negli anni, il rispetto del divieto di fumo

QUANDO LO STADIO DI SAN SIRO DIVENNE UNA GIGANTESCA CIMINIERA

Per buona parte del 2020 e del 2021 gli stadi di calcio sono rimasti vuoti a causa della pandemia di Covid-19. Ma se anche nel 2021 fosse stato sempre possibile per i milanesi recarsi al Meazza a seguire la squadra del cuore, avrebbero dovuto farlo lasciando a casa il pacchetto di sigarette, perché dal 1° gennaio a Milano non è più consentito fumare nelle aree pubbliche all'aperto, dove vi siano persone in un raggio di dieci metri.
Il pensiero corre a San Siro, domenica 23 aprile di qualche anno fa: è il 23' del primo tempo di Inter-Lazio. Sullo 0-0, l'arbitro ha appena espulso il portiere dell'Inter Julio Cesar e assegnato un rigore alla Lazio che si appresta a battere con Mauro Zarate. Lo stadio ammutolisce. I tifosi in piedi. La tensione si taglia col coltello. Fra i 60.000 negli spalti il cuore comincia a battere più forte. La mano va in automatico al pacchetto di sigarette, porta una bionda alle labbra e la accende. Si presume che il gesto venga compiuto da almeno 12.000 spettatori (il 20%, la media nazionale dei fumatori), significa 12.000 sigarette accese contemporaneamente. Infatti, in quel preciso istante una nuvola immensa di fumo invade il catino del Meazza, anche se nessuno ci bada, e la nicotina nell'aria dello stadio passa da 0,07microgrammi per metro cubo a 3,43 con un incremento di 26 volte. Senza contare i frequenti picchi oltre i 35 microgrammi per metro cubo (10 volte rispetto ai valori esterni al Meazza) delle PM 2,5, particelle quattro volte più fini e per questo più pericolose delle PM 10 comunemente monitorate dalle centraline delle città.
Il tutto viene mostrato con filmati e tabelle nei monitor degli strumenti scientifici, dagli esperti dell'Istituto Nazionale dei Tumori (INT) di Milano a 300 studenti milanesi invitati in aula magna a una non-stop tra scienza e intrattenimento il 31 maggio successivo, nella ricorrenza della Giornata mondiale senza tabacco, per dimostrare ai ragazzi che anche in un gigantesco impianto sportivo come il Meazza, il rischio del fumo passivo è una pericolosa realtà. Certo, ci sono elementi variabili (ad esempio la pressione atmosferica) che influenzano il ricambio d'aria nello stadio, a stabilire quanto tempo gli inquinanti persistono nell' ambiente, pur aperto, ma è certamente un danno per le persone cardiopatiche, allergiche, bronchitiche o a rischio di tumore ai polmoni.

È solo una delle tante iniziative che ogni anno Roberto Boffi, responsabile del Centro anti fumo dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano propone agli studenti di diverse scuole cittadine, per spiegare loro i danni del fumo di sigaretta. Un'altra delle occasioni più seguite fu quando catturò l'attenzione dei giovani con i dati scientifici rilevati direttamente dagli strumenti, a dimostrare come lo scarico di una rombante Harley Davidson portata nel cortile dell'INT inquinava tre volte meno di una sola sigaretta fumata da una studentessa che si era prestata per l'esperimento.

nei luoghi chiusi è diventato un comportamento adottato in tutta Italia: secondo dati relativi al 2018, infatti, è rispettato nel 73% dei casi.
A questo provvedimento cardine ne sono seguiti altri tra cui, nel 2016, il recepimento della direttiva europea che ha introdotto il divieto di fumo in macchina in presenza di bambini e donne incinte, così come il divieto di fumo nei giardini degli ospedali, e ha stabilito che il 65% della superficie dei pacchetti di sigarette fosse occu-

Dal 2025 a Milano sarà vietato fumare nelle aree pubbliche all'aperto

pato da immagini shock e un testo che avvisassero dei rischi collegati al fumo.

Milano e il divieto di fumo all'aperto voluto dal sindaco Sala

Ma già oggi, a pochi anni da quella direttiva europea, siamo davanti a uno scenario molto più avanzato. Se le istituzioni dei Paesi d'Europa, comprese quelle italiane, sono per il momento più caute, ci sono città, non solo europee (Londra, Parigi, Barcellona, New York, lo stato della California, il Quebec, la Svezia, l'Australia, la Nuova Zelanda) che hanno preso una direzione molto precisa. Milano è fra queste. Per decisione del sindaco Beppe Sala dal 1° gennaio 2021, infatti, a Milano è vietato fumare all'aperto, nelle aree pubbliche dove vi siano persone in un raggio di 10 metri: in particolare alle fermate dei mezzi pubblici così come nei parchi, nei cimiteri e nelle strutture sportive, come gli stadi. L'idea è quella di dare uno stop totale al fumo di sigaretta entro il 2025, quando il divieto sarà esteso a tutte le aree pubbliche all'aperto, senza limiti di spazio. Nel frattempo, lungo le coste italiane una ventina di piccoli Comuni turistici, da Bibbione a Lampedusa, hanno dichiarato le loro spiagge *smoke free*. E il fermento è tale che un gruppo di parlamentari ha messo a punto un disegno di legge nazionale in sintonia con le disposizioni emanate dal Comune di Milano, ma con una stretta anche sulle sigarette elettroniche.

Il progetto europeo TackSHS e i suoi obiettivi

Ma come si è giunti a queste iniziative? La spinta decisiva è arrivata da un progetto finanziato dal programma di ricerca e innovazione Horizon 2020 dell'Unione Europea e condotto tra il 2016 e il 2019 che si chiama TackSHS (*Tackling secondhand tobacco smoke and e-cigarette emissions*) con l'obiettivo di migliorare la conoscenza dei danni alla salute provocati dal fumo passivo di tabacco e dalle emissioni delle sigarette elettroniche. Al progetto hanno partecipato 10 tra i più importanti Centri di ricerca europei, fra cui tre italiani: l'Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO) di Firenze, l'Istituto Nazionale dei Tumori (INT) di Milano e l'Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri' (IRFMN) di Milano.

Se come afferma l'OMS il tabacco uccide direttamente oltre 8.000.000 di persone nel mondo e causa il 25% di tutte le morti per cancro, la tossicità del fumo danneggia infatti anche coloro che stanno vicino a chi fuma. Il cosiddetto fumo passivo è stato, infatti, classificato come agente cancerogeno di Gruppo 1 dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC). Ed è stato dimostrato che l'esposizione al fumo passivo ha gravi effetti nocivi sulla salute di adulti e bambini, ed è causa di malattie cardiache e disturbi respiratori.

Ma TackSHS si è posto anche il compito di indagare i problemi indotti dalle emissioni della sigaretta elettronica, che è diventata molto popolare negli ultimi anni, quando la sua vendita è aumentata in tutta l'UE. "In particolare, dai dati di un'indagine condotta insieme alla Doxa - precisa Roberto Boffi, pneumologo responsabile del Centro Antifumo dell'Istituto Nazionale dei Tumori - è stato calcolato che nell'Unione Europea ogni fumatore di sigaretta espone un'altra persona al fumo passivo, ma ogni utilizzatore di sigaretta elettronica ne espone 7 ai vapori emessi dalla sua *e-cig*. Uno dei principali motivi di questa disparità sta nel fatto che moltissimi fumatori abituali di sigarette (fino al 70%) utilizzano anche la *e-cig* con nicotina nei luoghi dove è proibito fumare, e con questo doppio uso causano ai loro stessi polmoni, secondo un recente studio della Stanford University, un danno ancora maggiore a livello respiratorio".

"Il problema principale delle sigarette elettroniche - osserva Silvano Gallus,

responsabile del laboratorio di epidemiologia degli stili di vita del Mario Negri - è che non contengono mai solo vapore. Anzi, vengono aggiunti aromi, per attirare i più giovani, e nicotina. Questi strumenti, solo apparentemente proposti come utili alla riduzione del danno da tabacco o per aiutare a smettere di fumare - precisa - hanno in realtà il compito di indurre surrettiziamente, soprattutto i più giovani, al consumo di sigarette tradizionali: si comincia con la *e-cig* e pian piano si finisce a fumare sigarette di tabacco. In una indagine condotta in Italia con la Doxa, abbiamo dimostrato che fra i consumatori di sigarette erano più coloro che dichiaravano di aver cominciato a fumare come conseguenza dell'uso di *e-cig* rispetto a quelli che riportavano di avere smesso di fumare grazie proprio alle sigarette elettroniche".

L'effetto frustata del progetto TackSHS

Alla fine, i risultati del progetto TackSHS hanno avuto l'effetto di una violenta frustata: solo nel 2017, nei bambini di età compresa tra gli 0 e i 14 anni, l'esposizione al fumo passivo in casa è stata associata a 344 decessi (1,5% del totale dei decessi nei bambini) e a 37.000 anni di vita perduti o vissuti in condizione di disabilità. Mentre nei non fumatori adulti, il fumo passivo è risultato responsabile di 30.000 decessi (0,6% dei decessi totali) e di 712.000 fra anni di vita persi oppure vissuti nella disabilità. Inoltre, il costo annuale dell'insieme degli anni di vita perduti e di quelli vissuti in condizione di disabilità a causa dell'esposizione al fumo passivo è stato in media pari a €356.000.000 nei 28 Stati Membri dell'UE.

I modelli di simulazione economica hanno poi previsto che, nel periodo 2020-2024, uno scenario di case completamente senza fumo genererebbe riduzioni nei costi dell'assistenza sanitaria che vanno da €40.000.000 in Bulgaria a oltre €200.000.000 in Germania. E in uno scenario senza esposizione al fumo passivo, i risparmi nell'assistenza sanitaria sarebbero notevolmente più alti, raggiungendo ad esempio ben €800.000.000 nella sola Germania.

Anche i risultati sul fumo delle sigarette elettroniche non sono certo confortanti: le analisi hanno dimostrato che la prevalenza di utilizzo di questo dispositivo è relativamente bassa ed è più frequente nei giovani. Di solito viene utilizzata in concomitanza (quindi non per smettere di fumare o come riduzione del danno da tabacco) con il fumo di sigarette tradizionali. Ma gli studi hanno confermato che l'uso

Solo nel 2017 nei bambini tra 0 e 14 anni il fumo passivo ha causato 344 decessi

Alle sigarette elettroniche vengono aggiunti, oltre a nicotina, aromi per attirare i più giovani

della *e-cig* compromette la qualità dell'aria aumentando i livelli di particolato, nicotina e composti organici volatili; mentre gli individui esposti ai vapori delle sigarette elettroniche (cioè gli svapatori passivi) hanno avuto alterazioni immediate della loro funzione polmonare (meccanica respiratoria e su biomarcatori espirati) e manifestato irritazione agli occhi, al naso e alla gola.

Quindi i ricercatori hanno anche indicato quali rimedi introdurre: "Si rende necessaria - si legge negli atti della conferenza finale - una maggiore applicazione delle leggi già esistenti sul fumo, in particolare nei luoghi di lavoro e nei bar e ristoranti". In particolare: "la legge che vieta il fumo dovrebbe essere estesa alle aree esterne (terrazze, parchi giochi, ingressi) per scoraggiare i fumatori, per proteggere le persone esposte a fumo passivo e per aumentare la sensibilizzazione del pubblico". E "per proteggere le persone esposte al fumo passivo dei vapori utilizzati nelle sigarette elettroniche (su cui sono necessarie ulteriori ricerche), dovrebbero essere introdotte politiche per limitarne l'uso in spazi pubblici chiusi".

Dati e numeri che hanno impressionato e fatto pensare i responsabili della politica nei Paesi di tutta Europa e indotto i primi cittadini di molte grandi città, come appunto Milano, Parigi, Londra a pensare di porre rimedio, con provvedimenti amministrativi che hanno inferto un duro colpo al fumo di tabacco e in prospettiva anche alle sigarette elettroniche.

E-Cig e HTP: il colpo di coda di Big Tobacco

Significa che siamo ben avviati, quindi, verso una società libera dal tabacco? La guerra al fumo è vinta? Andiamoci piano prima di cantar vittoria. Il colpo di coda delle ricchissime multinazionali del tabacco è palese e si avvale di una lobby potentissima nei confronti non solo dei governi, ma addirittura delle stesse società scientifiche. Lo afferma Gallus, secondo cui la *e-cig* rappresenta oggi una sorta di cavallo di Troia per portare le giovani generazioni verso il fumo di sigaretta. "Oggi ogni industria di tabacco - precisa il ricercatore del Mario Negri - ha la sua azienda di *e-cig*. In più si avvale di nuovi prodotti a tabacco riscaldato (in inglese *heated tobacco products*, HTP), dispositivi progettati per essere considerati relativamente sicuri, ma in realtà per continuare a mantenere le persone schiave della nicotina e per garantire nuovi clienti tra le generazioni più giovani. Philip Morris investe quasi un miliardo di dollari nella Fondazione pro IQOS, che è il nome della propria HTP".

E in generale la lobby di Big Tobacco preme sulle istituzioni politiche. "È riuscita a ottenere dai legislatori italiani - dice Gallus - un taglio sostanziale delle accise rispetto alle sigarette tradizionali (circa il 70% in meno) e a eludere le principali normative che riguardano i prodotti del tabacco. In particolare, gli HTP non sono soggetti ad alcuna legislazione nazionale sui divieti di fumo nei luoghi pubblici e nei luoghi di lavoro, sui divieti di pubblicità e sugli obblighi di avvertenze con immagini shock sui pacchetti".

E non finisce qui: anche le società scientifiche sono sotto tiro da parte delle multinazionali che, ad esempio, "si offrono di finanziare i loro congressi con grandi somme di denaro chiedendo loro di non prendere posizione contro gli HTP". Per opporsi a queste azioni il Mario Negri ha realizzato un manifesto con cui ha chiesto a tutte le società scientifiche di non accettare finanziamenti dall'industria del tabacco. "Moltissime hanno firmato il manifesto - conclude Gallus - ma non tutte". La lotta per un ambiente libero dal fumo di tabacco continua. ■

LOTTA CONTRO I TUMORI CON UN LASCITO ALLA LILT

Scegli la LILT nel tuo testamento per dare forza alla lotta contro i tumori. È un gesto responsabile e solidale che contribuirà alla salute delle generazioni future. Con un lascito alla **LILT** contribuirai a diminuire l'incidenza e la mortalità del cancro, sostenendo le attività quotidiane di prevenzione e gli ambulatori specializzati nella diagnosi precoce. Sosterrai anche la ricerca clinica e tutti i servizi concreti dedicati all'assistenza dei malati e delle loro famiglie.
Lascia in eredità un futuro di salute.

LILT
MILANO
MONZA
BRIANZA

Informati subito:
Ufficio Lasciti 02.49521127 – lasciti@legatumori.mi.it

Armi intelligenti per LA CURA DI TANTE MALATTIE

Gli anticorpi monoclonali agiscono sul sistema immunitario

di Maurizio Maria **Fossati**

Intervista a Maurizio Bonati, Capo Dipartimento Salute Pubblica dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano

Biotecnologie, ingegneria genetica. Sono le nuove frontiere che ci permettono di intervenire sul DNA: di isolare, clonare, togliere o aggiungere geni.
Dalla fine dell'Ottocento sappiamo che gli anticorpi, proteine prodotte dal sistema immunitario in risposta alle infezioni, hanno la capacità di legarsi in maniera specifica a microrganismi infettivi come batteri, tossine o molecole estranee all'organismo, i cosiddetti antigeni. Nel 1975, però, la ricerca fece un altro balzo: due scienziati, César Milstein e Georges Köhler, misero a punto la tecnica per la sintesi degli anticorpi monoclonali, aprendo l'orizzonte a nuove applicazioni e terapie.

Ma che cosa sono gli anticorpi monoclonali?

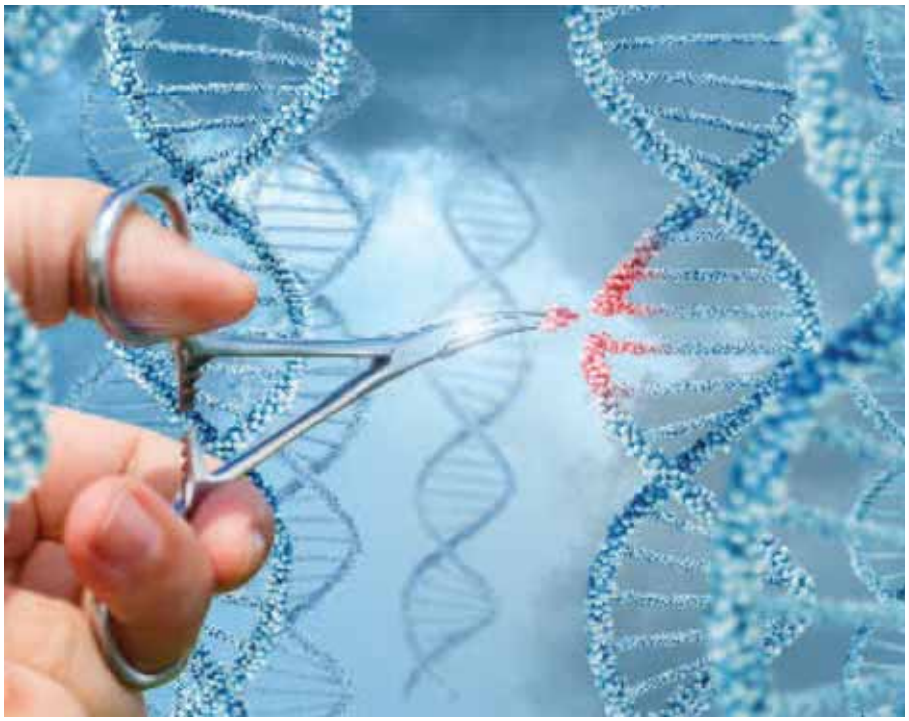
Lo abbiamo chiesto a Maurizio Bonati, Capo Dipartimento Salute Pubblica dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano.
"Un anticorpo monoclonale è una molecola sviluppata in laboratorio progettata per imitare o migliorare la risposta naturale del sistema immunitario del corpo contro un agente estraneo (antigene) prodotto per esempio da un'infezione o da un cancro".

Come indica il nome, gli anticorpi monoclonali sono identici tra loro, ma come vengono prodotti?

"Gli anticorpi monoclonali sono progettati per riconoscere un unico antigene e legarsi a lui, neutralizzandolo. Vengono creati esponendo un globulo bianco a un antigene, quindi, le particolari cellule prodotte vengono coltivate. Dividendosi formano cloni di cellule identiche capaci di produrre quantità illimitate dello stesso anticorpo chiamato, appunto, monoclonale che poi può essere purificato".

Cure mirate e molto efficaci

Professor Bonati, quali malattie vengono combattute e curate con l'impiego degli anticorpi monoclonali?
"Prima della pandemia di Covid-19, sono stati sviluppati anticorpi monoclonali per il trattamento di diverse infezioni virali, come ebola e rabbia, e ancor prima contro malattie infiammatorie su base autoimmune quali, per esempio, l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica. Gli anticorpi monoclonali sono impiegati anche nella prevenzione del rigetto degli organi trapiantati. Le terapie con anticorpi



monoclonali sono state approvate per alcuni tumori tra cui: leucemia linfatica cronica, linfoma di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin, melanoma, cancro del cervello, cancro del seno, cancro del colon-retto, cancro del polmone, cancro della prostata e cancro dello stomaco".

Un anticorpo monoclonale viene impiegato anche nella lotta all'emicrania in quanto riesce a bloccare l'azione di una proteina, denominata peptide, correlato al gene della calcitonina (CGRP) che aumenta nel sangue di chi ha in corso una crisi di emicrania ed è responsabile del dolore. Non si tratta di un farmaco da prendere all'insorgenza del mal di testa, bensì di una terapia da assumere con cadenza mensile per ridurre la frequenza, l'intensità e la durata degli attacchi emicranici nel corso del tempo.

Ma come vengono somministrati gli anticorpi monoclonali e quali sono gli eventuali effetti collaterali?

"Gli anticorpi monoclonali vengono somministrati per via endovenosa. Gli effetti indesiderati più comuni sono: reazioni allergiche, eruzioni cutanee (come orticaria o prurito), sintomi simili all'influenza tra cui brividi, affaticamento, febbre e dolori muscolari. E poi, nausea, diarrea, bassa pressione del sangue. Tra gli effetti collaterali gravi, ma rari, si annoverano problemi cardiaci, polmonari o dermatologici, anemia, reazioni allergiche gravi".

Farmaci piuttosto 'salati'

Ma quanto costano i farmaci ad anticorpi monoclonali?

"Il prezzo di un farmaco è l'aspetto che assume una connotazione negativa nell'immaginario collettivo. In effetti determinare un corrispettivo economico per remunerare il valore terapeutico di un medicinale è materia estremamente complessa sia sul piano tecnico, sia etico e dell'equità sociale. Indicativamente, negli Stati Uniti il prezzo medio annuale di una terapia con un anticorpo monoclonale è stato stimato attorno a $100.000, ma il prezzo per malattie ematologiche o oncologiche è superiore rispetto a quello per i disturbi cardiovascolari, metabolici e immunologici o per le malattie infettive, allergiche od oftalmologiche. Il costo di riferimento per gli anticorpi monoclonali per il trattamento del Covid-19 è di circa €2.000. Ma dobbiamo mettere in conto che questo costo, seppur alto, può evitare numerose giornate di ospedalizzazione e quindi costi molto maggiori, senza trascurare che permette di salvare vite".

Tralasciando l'aspetto economico, le cure che impiegano anticorpi monoclonali sono realmente disponibili?

"Sì, ma il loro impiego è strettamente regolamentato. I farmaci monoclonali sono medicinali soggetti a monitoraggio inseriti in un apposito registro dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e prescritti nei Centri autorizzati. Per quanto concerne gli anticorpi monoclonali per il trattamento del Covid-19, la distribuzione ai Centri autorizzati è effettuata dal Commissario straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure di contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica Covid-19".

Preziosissimi nella lotta contro il tumore

Consideriamo ora più dettagliatamente l'ambito oncologico. Professor Bonati, è vero che gli anticorpi monoclonali possono essere impiegati sia nella diagnosi, sia nella cura dei tumori?

"Certo. Gli anticorpi monoclonali che riconoscono una proteina presente sulla superficie di membrana delle cellule tumorali sono utilizzati sia nella diagnosi, che nella terapia oncologica. L'immunoistochimica e la citofluorimetria sono, per esempio, tecniche basate sull'utilizzo di anticorpi monoclonali e sono essenziali per la caratterizzazione sia dei tumori solidi sia di quelli ematologici. Quando l'anticorpo monoclonale riconosce una proteina essenziale per la proliferazione cellulare legandosi a essa impedisce la crescita del tumore. È questo il caso del trastuzumab usato per curare il tumore della mammella, del panitumumab utile contro il tumore del colon-retto, o del cetuximab efficace per trattare il tumore del colon e i tumori di testa e collo. L'anticorpo bevacizumab, invece, interferisce con il processo di

Il costo degli anticorpi monoclonali per il Covid -19 è molto alto

angiogenesi, la formazione di nuovi vasi sanguigni che portano nutrimento al tumore, ed è utilizzato, in associazione ad altri farmaci, per il trattamento di diversi tipi di tumori solidi".

Vettori ad alta precisione

Dalle sue parole, Professor Bonati, abbiamo capito che gli anticorpi monoclonali, con la loro capacità di riconoscere le proteine sulla superficie delle membrane cellulari, possono anche fungere da missili per colpire il cancro con precisione. Ci può approfondire questo aspetto?

"Certo. Gli anticorpi monoclonali possono essere usati anche per trasportare isotopi radioattivi o farmaci chemioterapici direttamente al sito del tumore. Nel caso dei tumori del sangue, si usano anticorpi come il rituximab, che provocano l'eliminazione delle cellule attaccandosi a una proteina della loro superficie di membrana, un antigene tipico di neoplasie che si originano dai linfociti B. Altri anticorpi sono, invece, diretti contro proteine di superficie interessate nella regolazione della risposta immune e inibiscono i checkpoint immunologici espressi dai linfociti T. Questi ultimi anticorpi monoclonali sono farmaci che hanno caratterizzato un enorme cambiamento nella terapia di alcuni tumori, come il tumore del polmone e il melanoma. Nivolumab, pembrolizumab e ipilimumab riconoscono molecole, presenti sulla superficie dei globuli bianchi, che agiscono come freno alla risposta immunitaria: inibito questo freno, si attiva una potente risposta antitumorale che distrugge le cellule tumorali".

I linfomi hanno fatto scuola

"I tumori del sangue come i linfomi e le leucemie, sono stati i primi contro i quali sono stati messi a punto e utilizzati gli anticorpi monoclonali, in quanto è più facile ottenere dal sangue, rispetto ai tumori solidi, le cellule cancerose contro le quali produrre gli anticorpi monoclonali. Uno dei primi anticorpi monoclonali a essere utilizzati nella pratica clinica è stato il rituximab nel 1997 contro un antigene presente sulla superficie delle cellule in oltre il 95% dei linfomi del tipo non-Hodgkin resistenti ad altri regimi di chemioterapia. Questo anticorpo agisce direttamente legandosi alla cellula ammalata e causandone la distruzione. La capacità degli anticorpi monoclonali di riconoscere una cellula tumorale ha suggerito anche la possibilità di associarli in protocolli complessi a terapie già note (per esempio chemioterapie), in modo da farli diventare una sorta di veicolo capace di trasportare i farmaci o sostanze radioattive sulla cellula malata riducendo i loro effetti collaterali su altre cellule sane".

Accertata l'utilità diagnostica e terapeutica degli anticorpi monoclonali, possiamo definirli un'arma universale?

"Purtroppo no. Bisogna considerare i limiti che ne condizionano l'uso. Non sono infatti disponibili anticorpi monoclonali efficaci contro tutti i tipi di tumore. L'efficacia dello stesso antibiotico monoclonale per lo stesso tumore varia, talvolta, ampiamente. Inoltre, anche gli anticorpi monoclonali, come i farmaci, non sono esenti da effetti collaterali. In particolare quelli frequenti sono le reazioni locali al sito di iniezione (dolore, rossore, rigonfiamento, prurito) e i sintomi parainfluenzali (febbre, dolori muscolari, affaticamento). Reazioni più gravi sono rare".

In definitiva, oggi, quanti tipi di tumore possiamo curare con profitto usando gli anticorpi monoclonali?

"Attualmente sono in commercio anticorpi monoclonali efficaci per la cura di 20 tipi di tumore, molti altri anticorpi sono attualmente in fase di studio sia per altri tipi di cancro, sia per differenziare le caratteristiche di quelli già disponibili. Il valore sul mercato globale degli anticorpi monoclonali a uso terapeutico è stato stimato in $150.000.000.000 nel 2019, con un incremento sino a $300.000.000.000 nel 2025. Anche questo aspetto, associato all'efficacia e alla sicurezza dei prodotti, potrà contribuire a nuovi successi nella lotta contro il cancro". ■

Centro ricerche per battere il virus Sars-CoV-2

Gli esperti dello Spallanzani di Roma ci spiegano come agiscono gli anticorpi monoclonali che salvano dalla pandemia

Nel 1975, Georges Köhler e César Milstein pubblicarono sulla rivista Nature la scoperta del loro metodo di preparazione e produzione degli anticorpi monoclonali. Scoperta che nel 1984 fece guadagnare loro, assieme a Niels K. Jerne, il Premio Nobel per la medicina. Successivamente nel 1988, Greg Winter mise a punto le tecniche per umanizzare questi anticorpi, amplificando così le possibilità di applicazione in medicina.
Oggi la pandemia di Covid-19 ha messo ulteriormente sotto i riflettori queste molecole di laboratorio come possibili armi contro il virus Sars-CoV-2. E noi, ci siamo rivolti a Salvatore Curiale, Science communicator dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS di Roma per capirne meglio le possibili applicazioni.
Le risposte sono arrivate da Giuseppe Ippolito, direttore scientifico dell'Istituto e da Chiara Agrati, direttrice del Laboratorio di Immunologia cellulare.
"In questo momento al mondo si stanno studiando oltre 100 anticorpi monoclonali contro il Sars-CoV-2", affermano gli intervistati. "È noto che gli anticorpi dell'organismo umano siano molecole chiave per la risposta immunitaria in quanto sono in grado di riconoscere gli agenti che potrebbero danneggiare la nostra salute: proteine estranee, dette antigeni. Gli anticorpi hanno la capacità di legarsi agli antigeni rendendoli non funzionali. Gli anticorpi sono prodotti da una particolare classe di globuli bianchi, i linfociti B che, quando riconoscono molecole estranee (*non-self*), si attivano e rilasciano anticorpi in grado di legarle. Gli anticorpi prodotti da un singolo clone di linfociti B sono detti monoclonali, sono cioè tutti identici e in grado di riconoscere esattamente lo stesso antigene".

Ma come agiscono gli anticorpi monoclonali nella terapia anti Covid?

"Quando il virus penetra nell'organismo umano il nostro sistema immunitario, dopo qualche giorno dall'invasione, inizia a produrre anticorpi in grado di legarsi alle diverse proteine del virus e di neutralizzarle. Il bersaglio degli anticorpi monoclonali sviluppati per la terapia del Covid-19 è nella grande maggioranza dei casi la proteina S o Spike (presente sulle punte della corona del virus) che si lega con un particolare tipo di recettore presente sulla superficie di alcune cellule umane (bersaglio del virus) come quelle del polmone. Per sintetizzare anticorpi monoclonali in vitro si selezionano linfociti B, altamente specifici per la proteina Spike, e si caratterizzano gli anticorpi prodotti da ciascun singolo clone isolato. In questo modo si identificano i cloni di linfociti B che producono anticorpi monoclonali con altissima efficienza neutralizzante. Mediante tecnologie molecolari si riesce poi a produrne in grande quantità. Si tratta quindi di anticorpi pronti all'uso che, una volta somministrati al malato, sono immediatamente operativi contro la proteina S del virus e, neutralizzandola, impediscono al virus di infettare le cellule bersaglio".

QUALI PAZIENTI, QUALI FORME DI COVID?

Quali sono i pazienti per i quali è indicata la terapia con anticorpi monoclonali?

"L'utilizzo degli anticorpi è indicato per le persone a rischio di contrarre forme gravi di Covid-19, quindi in prevalenza anziani o persone con condizioni di salute tali da metterli a rischio in caso di infezione. Per esempio diabetici, ipertesi, persone obese, persone che soffrono di malattie cardiache o respiratorie croniche, e così via. Sono indicati anche per le persone che, per vari motivi (per esempio terapie oncologiche in corso), hanno una risposta immunitaria debole o assente e non sarebbero quindi in grado di sviluppare autonomamente in misura sufficiente gli anticorpi contro il virus. Per questi pazienti, spesso, neanche il vaccino offre adeguata protezione contro l'infezione, mentre gli anticorpi costituiscono, per così dire, una vaccinazione passiva che le protegge per un certo periodo di tempo".

Che vantaggi offrono? Sono sicuri?

"Il vantaggio è che sono, come detto, pronti all'uso in caso di necessità e non bisogna attendere la risposta dell'organismo, che di solito arriva dopo

qualche giorno. Negli individui anziani o più fragili il ritardo nella risposta immunitaria potrebbe determinare la degenerazione dell'infezione e lo sviluppo della malattia severa, con complicazioni che potrebbero compromettere la vita stessa. Per quanto riguarda la sicurezza, non sono segnalati a tutt'oggi casi avversi o effetti collaterali significativi, al di là di quelli che sono normali per un farmaco che va assunto con un'infusione endovenosa e che quindi va somministrato in ospedale o comunque in un ambulatorio con personale sanitario specializzato".
Il farmaco, infatti, richiede trasporto a freddo, manipolazione e infusione entro 1 ora dalla 'ricostituzione'. Dopo l'infusione il paziente viene dimesso e inizia il processo di guarigione solitamente senza il bisogno di altre cure.

VIETATO PERDERE TEMPO

Come e quando devono essere somministrati?

"È fondamentale che gli anticorpi monoclonali vengano somministrati nei primissimi giorni dalla comparsa dell'infezione, altrimenti la loro efficacia sembra essere minima. Questo perché nelle forme gravi di Covid-19 i danni maggiori vengono causati non direttamente dal virus, quanto piuttosto dalla eccessiva risposta infiammatoria del sistema immunitario umano che causa danni a carico dei polmoni. Il loro utilizzo nella prime fasi dell'infezione favorirebbe la riduzione repentina della carica virale con effetto positivo sul decorso della malattia. Al contrario, un utilizzo tardivo potrebbe contribuire a un danno immunomediato responsabile delle complicazioni polmonari".
Sottolineiamo quindi che gli anticorpi monoclonali devono essere impiegati prima dell'insufficienza respiratoria, quindi, al massimo entro una decina di giorni dall'insorgenza dei sintomi.

Restano comunque farmaci per pochi malati?

"La produzione di anticorpi monoclonali è una procedura complessa, che richiede molteplici passaggi, e, come tale, la capacità produttiva è al momento limitata e il costo elevato. Pertanto è improbabile che gli anticorpi monoclonali possano diventare a breve il farmaco di elezione per le forme di Covid-19 allo stadio iniziale. Ribadiamo, attualmente il loro utilizzo deve essere limitato ai pazienti che rispondono al profilo per il quale sono indicati: pazienti con forme lievi di Covid-19, nella fase iniziale della malattia, ma con elevato rischio di progredire verso forme gravi, oppure pazienti con un sistema immunitario indebolito. In Italia l'Agenzia del Farmaco (AIFA), con una procedura straordinaria, ha reso disponibili in aprile gli anticorpi monoclonali di due diverse società farmaceutiche che avevano già ricevuto l'autorizzazione per l'uso in emergenza negli Stati Uniti. Essi possono essere somministrati a soggetti di età superiore a 12 anni, positivi per Sars-CoV-2, non ospedalizzati, né in ossigenoterapia, con sintomi di grado lieve o moderato di recente insorgenza e in presenza di specifici fattori di rischio. La loro distribuzione è gestita dal Commissario straordinario per l'emergenza Covid-19".
Al momento della stesura dell'articolo, i centri abilitati alla somministrazione sono oltre 350 e sono presenti in tutte le Regioni italiane.

MUTAZIONI PERICOLOSE

Le mutazioni del virus possono influire sull'efficacia degli anticorpi monoclonali?

"Purtroppo questa è una possibilità concreta: si è già visto che alcuni ceppi mutati, in particolare quello che viene comunemente definito sudafricano, riescono a evadere l'efficacia neutralizzante di alcuni anticorpi monoclonali. In questi casi il rischio è doppio: da un canto l'effetto del farmaco si riduce, dall'altro si corre il rischio, somministrando un anticorpo che non riconosce perfettamente le proteine dei ceppi virali mutati, di favorire lo sviluppo di ulteriori mutazioni resistenti agli anticorpi. Come avviene con i vaccini, l'attività di sviluppo degli anticorpi monoclonali deve dunque essere accompagnata da una continua attività di monitoraggio delle varianti virali prevalenti e la loro formulazione deve essere adeguata di conseguenza".

Proprio per questo, le ultime sperimentazioni stanno considerando la combinazione di due anticorpi monoclonali diversi per coprire meglio la variabilità del virus.

Essere LILT

Prevenzione primaria

Attività a favore degli stili di vita salutari

Sensibilizziamo la popolazione sull'importanza di seguire stili di vita salutari: fare attività fisica, non fumare e alimentarsi in modo corretto. In collaborazione con le Istituzioni politiche e sociali del territorio di Milano e Monza Brianza organizziamo seminari nei Comuni e nelle aziende, interventi mirati verso le comunità straniere, progetti in 500 scuole primarie e secondarie insieme a educatori e psicologi, specifici percorsi di disassuefazione al fumo, individuali e di gruppo, nei nostri Centri Antifumo.

Iniziative durante le campagne di sensibilizzazione

Informiamo e sensibilizziamo la popolazione per favorire l'adozione dei corretti stili di vita durante la Settimana Nazionale della Prevenzione Oncologica, la Giornata Mondiale Senza Tabacco, la Campagna Nastro Rosa e la Campagna MoveMen.

Diagnosi precoce

Visite ed esami negli Spazi Prevenzione

All'interno dei nostri Spazi Prevenzione è possibile sottoporsi a visite al seno, alla cute, al cavo orale e alla prostata-retto, ed esami come mammografia con tomosintesi, ecografia, Pap-test, test di funzionalità respiratoria oltre a interventi di piccola chirurgia eseguiti da medici delle principali istituzioni oncologiche del territorio. Nell'ambito del progetto Donna Dovunque, le donne immigrate possono sottoporsi a visite di controllo ed essere seguite da un medico che parla la loro lingua.

Visite in convenzione con Comuni e aziende

Organizziamo visite in convenzione per offrire controlli ed esami ai cittadini e ai dipendenti sul posto di lavoro. Inoltre, eroghiamo visite gratuite nelle piazze del territorio durante le Campagne nazionali.

Ricerca

Finanziamo progetti, studi e ricerche clinico-epidemiologiche presso i maggiori Istituti oncologici del territorio erogando borse di studio e controlli.

Volontariato

Nella prevenzione primaria, collaborando a diffondere la cultura della prevenzione e sensibilizzando la cittadinanza ad adottare stili di vita sani

Nella diagnosi precoce, partecipando all'organizzazione degli Spazi Prevenzione negli ospedali, negli istituti oncologici, nei reparti di oncologia, negli hospice, migliorando la qualità di vita dei pazienti e familiari

Nell'assistenza a domicilio, sostenendo il malato a casa, sia in fase di riabilitazione sia all'interno delle Unità di Cure Palliative Domiciliari

Nell'accompagnamento alle terapie, accompagnando i pazienti in ospedale per le terapie, con la propria auto o con gli automezzi LILT

Nelle sedi LILT e nelle Delegazioni, collaborando con il personale dell'Associazione per il funzionamento degli uffici, per organizzare eventi e per le raccolte fondi.

Assistenza

Servizio sociale a disposizione dei malati, adulti e bambini, e dei familiari per accoglienza, ascolto dei bisogni e informazioni sulle agevolazioni previste dalla legge

Allestimento di presidi sanitari a domicilio

Assistenza a domicilio e in ospedale ai malati, anche in fase avanzata

Accompagnamento alle terapie

Partecipazione alle spese di viaggio e alloggio per i malati e i familiari provenienti da fuori Milano

Aiuti economici ai malati in condizioni disagiate

Alloggio e accoglienza per bambini e adolescenti provenienti da altre città

Attività ludico-didattiche nel reparto di Pediatria e nell'ambulatorio pediatrico dell'Istituto Nazionale dei Tumori

Laboratorio artistico ArtLab presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

SPAZIO LILT.

IL TUO POSTO PER LA PREVENZIONE.

LILT
LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
prevenire è vivere

MILANO
MONZA
BRIANZA

www.legatumori.mi.it

BCC CREDITO COOPERATIVO Milano

Gruppo Bancario Cooperativo Iccrea

Milano nel cuore
Nel cuore di Milano

www.mekko.ch

ABBIAMO A CUORE LA NOSTRA CITTÀ

Portiamo **i nostri valori** di mutualità
e di sostegno al territorio
nel centro della Metropoli

www.bccmilano.it

Ph. Giovanni Diffidenti

5per1000

Scrivi il codice fiscale

80107930150

nella tua dichiarazione dei redditi
e firma nella casella riservata
al “Sostegno del volontariato”

Con il tuo 5x1000 rinforzi le attività di assistenza per i malati e la rete di prevenzione LILT contro i tumori a Milano e sul territorio di Monza e Brianza.
legatumori.mi.it/5permille

LILT
LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
prevenire è vivere

MILANO
MONZA
BRIANZA