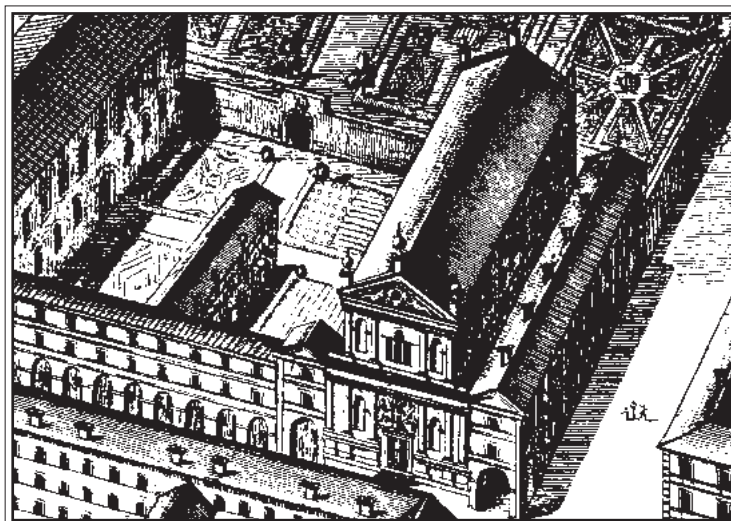




Giornale *della* Accademia *di* Medicina *di* Torino



Anno CLXXX

2017

GIORNALE
DELLA
ACCADEMIA DI MEDICINA
DI TORINO

Comitato di Redazione

Alberto Angeli	Umberto Dianzani
Alessandro Bargoni	Dario Fontana
Teresa Cammarota	Roberto Mutani
Mario Campogrande	Giuseppe Poli
Paolo Cavallo Perin	Francesco Scaroina
Alessandro Comandone	Vincenzo Villari

Direttore Responsabile

Giancarlo Isaia

Assistenti Editoriali

Paolo Arese	Lorenzo Marchese
--------------------	-------------------------

ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO

Ufficio di Presidenza

<i>Presidente:</i>	Giancarlo Isaia
<i>Vice Presidente:</i>	Teresa Cammarota
<i>Segretario:</i>	Alessandro Bargoni
<i>Amministratore:</i>	Roberto Mutani
<i>Bibliotecario:</i>	Umberto Dianzani
<i>Consiglieri:</i>	Francesco Scaroïna Vincenzo Villari
<i>Delegato ai rapporti con il Network Bibliotecario:</i>	Paolo Arese
<i>Past President:</i>	Alessandro Comandone

SOMMARIO

PARTE I

Elenco dei Presidenti della Società Medico-Chirurgica e dell'Accademia di Medicina di Torino	13
---	-----------

Elenco dei Soci	15
------------------------------	-----------

PARTE II

Sedute dell'Accademia di Medicina, anno 2017	31
---	-----------

PARTE III

Relazioni presentate nelle sedute ordinarie

Alessandro Comandone

Relazione del Presidente alla seduta inaugurale dell'Accademia Anno 2017/2018	41
--	-----------

Ernesto Bodini

Il Professor Guido Filogamo valente maestro di docenza tra saggezza e intelligente ironia. Ricordo del Prof. Guido Filogamo	49
--	-----------

Davide Schiffer

Lo sviluppo delle Neuroscienze	51
---	-----------

Dario Roccatello, Savino Sciascia, Simone Baldovino

Nuove strategie terapeutiche del lupus eritematoso sistemico	73
---	-----------

Alberto Angeli

Medicina di precisione, genomica, molecolare: l'arte medica è ancora tale	93
--	-----------

Roberto Fantozzi, Gianluca Miglio

Omeopatia: l'opinione del farmacologo	104
--	------------

Ugo Fornari

I perché del crimine: i buoni lo sognano, i cattivi lo fanno	110
---	------------

Mauro Toppino, Mario Morino

Chirurgia dell'obesità: moda o necessità?	117
--	------------

Paolo Vineis

Chemical carcinogens from evidence to policy-making: the conundrums	131
--	------------

Marcello Lotti

La cancerogenicità ambientale è sovrastimata? L'esempio delle diossine	142
---	-----

Filomena Padulo, Filippo Pennazio

Delirium: elementi di valutazione clinica, prevenzione e trattamento	157
---	-----

Benedetto Vitiello, Marina Gandione

New developments in autism research: from neuroscience to clinical care	172
--	-----

Marco Salvini, Mario Boccardo, Francesca Gay

il mieloma: recenti acquisizioni nuovi farmaci nellaterapia del mieloma multiplo	181
---	-----

Bice Fubini, Maura Tomatis, Francesco Turci

Meccanismi della tossicità degli amianti e di altre fibre minerali	200
---	-----

Corrado Magnani

Nuove prospettive nell'epidemiologia delle patologie da amianto	217
--	-----

Alessandra Del Felice, Castiglia Leonora, Stefano Masiero

La stimolazione transcranica non invasiva in riabilitazione	228
--	-----

Caterina Tallia, Aldo Verri, Maurizio Merlo

Il punto sul trapianto renale oggi: l'innovazione in chirurgia vascolare	249
---	------------

Paolo Gontero, Andrea Bosio

Laparoscopic and robotic living donor nephrectomy	256
--	------------

Martino Marangella

Fisiopatologia del ricambio idrico	269
---	------------

PARTE IV

Atti del Convegno - Fondazione Ferrero, Alba

“Invecchiamento di successo 2017 - Ageing opportunities”

Alba (CN), 9-10-11 novembre 2017

Laura Fratiglioni

Healthy aging: mission impossible? 287

Paolo Vineis

**Determinanti sociali delle traiettorie di invecchiamento,
epigenetica e allostatic load 291**

Michele De Luca

Cellule staminali in medicina rigenerativa 293

Claudio Franceschi

Longevità in salute: tra genetica e stili di vita 296

Giuseppe Poli

**Colesterolo e longevità: proprietà pro e anti longevità
del metabolismo del colesterolo 301**

Felice Cardillo Piccolino

**Age-related macular degeneration:
imaging and treatment 305**

Pasquale Strazzullo

**La nutrizione per la prevenzione e la cura
della sarcopenia dell’anziano:
potenzialità ed evidenze scientifiche 311**

Silvio Garattini

Polipatologia e polifarmacologia: un problema per l'ageing	314
---	-----

Jose Viña

Frailty can be reversed by multicomponent exercise intervention: from molecular mechanism to clinical applications	315
---	-----

Mario Bo

L'età nei processi decisionali in ambito medico	317
--	-----

Claudio Lucifora, Daria Vigani, Eve Caroli

Is there a retirement-health care utilization puzzle in Europe?	321
--	-----

Elio Laudan, Andrea Saglietti

Invecchiamento attivo e medicina di iniziativa: l'esempio della Fondazione Ferrero	325
---	-----

Roberto Cingolani

Humanoid technology for humans	328
---------------------------------------	-----

Enrico Maior

Building health system	329
-------------------------------	-----

Roberto Bernabei

Long-term care e tecnoassistenza	331
---	-----

Antonio Navarra

Invecchiamento e cambiamento climatico: rischi e opportunità	333
---	-----

<i>Marcello Cesa-Bianchi, Carlo Cristini, Giovanni Cesa-Bianchi</i> Longevità creativa	337
--	-----

<i>Marco Cavallo, Edyta Monika Hunter, Harriet Johnston, Chiara Angilletta</i> Computerized cognitive training in patients affected by early-stage Alzheimer's disease is worth doing: evidence from a pilot randomized controlled clinical study	340
---	-----

<i>Claudia Ferraris, Roberto Nerino</i> Valutazione automatica e domiciliare della funzionalità motoria della mano nell'anziano con malattia di Parkinson	342
---	-----

<i>Simona Gargiulo, Gabriella Testa, Erica Staurengi, Serena Giannelli, Paola Gamba, Gabriella Leonarduzzi</i> Hypercholesterolemia: key player in atherosclerosis and Alzheimer's disease pathogenesis	346
---	-----

<i>Michela Balconi, Davide Crivelli</i> Empowering executive functions in healthy elderly: cognitive training and multi-session non-invasive brain stimulation protocols	349
--	-----

<i>Niccolò Casnici, Alessandra Marengoni, Marco Tononi, Flaminio Squazzoni</i> Social contexts and cognition in the elderly: the case of Brescia	351
--	-----

<i>Giorgia Micene, Loredana Balla, Ruben Bertolusso, Annelisa Guasti, Laura Marinaro</i> Argento attivo: vivere bene oltre i 60	356
---	-----

<i>Elide Azzan, V. Amprino, M.E. Focati, M.R. Gualano, R. Siliquini, R. Stura, P. Varese, G. Gentili</i>	
Towards an integrated management of chronic diseases: P.I.C.A.S.S.O. Project – experience of the health local unit of Alessandria (Piedmont Region)	359

<i>Elena Nicola, Daniela Marengo, Beatrice Culla, Giampiero Canavero, Cinzia Ortega</i>	
La valutazione oncogeriatrica nella gestione del paziente anziano oncologico	362

<i>Stefania Caneparo, Vito Marinoni, Roberta De Martis, Elena Ortone, Alessandra Rasario, Dario Amati, Gabriella Braggion, Anna Collobiano, Stefania Papa, Maria Grazia Coda Zabetta, Franco Ferlisi</i>	
Dal Centro della Memoria al Progetto Mente Locale: la fragilità in un contesto sociale supportante	365

<i>Azzurra Martini, Enrico Pessina, Franca Rinaldi</i>	
Uso degli antipsicotici atipici nel controllo dei disturbi del comportamento in demenza. L'esperienza del Dipartimento di Salute Mentale dell'ASL CN2	368

<i>Vittoria Tibaldi, Nicoletta Aimonino Ricauda, Maurizio Rocco, Giancarlo Isaia</i>	
Homecare and ict solutions for frail elderly people	371

<i>Dina Neda Sabet, Catia Tortone, Alberta Bracco, Alberto Bruno, Fabrizio Viglino, Alberto Bruno, Cinzia Ramello</i>	
eViSuS: un innovativo sistema per la diagnosi, assistenza e cura a distanza	373

PARTE V

Tesi di Laurea vincitrice del Premio in Memoria del Dott. Italo Arneodo Anno Accademico 2016/2017	379
---	-----

Sito web dell'Accademia di Medicina di Torino	381
---	-----

Norme redazionali per la pubblicazione sul “Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino”	383
---	-----

Indice degli Autori	385
---------------------------	-----

*PRESIDENTI DELLA SOCIETÀ
MEDICO-CHIRURGICA DI TORINO*

1842-1844 Bernardino Bertini

1845-1846 Alessandro Riberi

*PRESIDENTI DELL'ACCADEMIA
DI MEDICINA DI TORINO*

1846	Alessandro Riberi	1883-1885	Carlo Reymond
1846-1849	Giovanni Giacomo Bonino	1885-1887	Domenico Tibone
1849-1851	Secondo Giovanni Berruti	1887-1889	Giacomo Gibello
1851-1853	Luigi Battalia	1889-1891	Maurizio Reviglio
1853-1855	Filippo Demichelis	1891-1892	Gaetano Arena
1855-1857	Paolo Andrea Carmagnola	1892-1893	Giulio Bizzozzero
1857-1859	Lorenzo Girola	1893-1895	Angelo Mosso
1859-1860	Giovacchino Fiorito	1895-1897	Cesare Lombroso
1860-1863	Carlo Demaria	1897-1899	Gerolamo Mo
1863-1864	Benedetto Trompeo	1899-1901	Edoardo Perroncito
1864-1866	Giovanni Demarchi	1901-1903	Camillo Bozzolo
1866-1869	Francesco Telesforo Pasero	1903-1905	Icilio Guareschi
1869-1871	Giovanni Stefano Bonacossa	1905-1907	Luigi Pagliani
1871-1873	Gaetano Pertusio	1907-1909	Daniele Bajardi
1873-1875	Vincenzo Peyrani	1909-1911	Pietro Giacosa
1875-1877	Lorenzo Bruno	1911-1913	Bonaventura Graziadei
1877-1879	Luigi Olivetti	1913-1919	Valentino Oliva
1879-1881	Alberto Gamba	1919-1921	Antonio Carle
1881-1883	Michele Lessona	1921-1923	Ferdinando Battistini

1923-1926	Giuseppe Vicarelli	1967-1969	Pier Carlo Borsotti
1926-1928	Camillo Negro	1969-1971	Giulio Cesare Dogliotti
1928-1930	Ignazio Dionisio	1971-1976	Giorgio Cavallo
1930-1932	Stefano Balp	1976-1979	Alfredo Lucca
1932-1934	Ferruccio Vanzetti	1979-1986	Guido Filogamo
1934-1938	Vitige Tirelli	1986-1990	Rino Colombo
1938-1940	Luigi Bobbio	1990-1994	Angelo Carbonara
1940-1942	Ottorino Uffreduzzi	1994-1998	Adriano Vitelli
1942-1949	Carlo Gamna	1998-2002	Mario Umberto Dianzani
1949-1950	Luigi Ferrio	2002-2004	Renato Cirillo
1952-1956	Pio Bastai	2004-2008	Giuseppe Poli
1956	Stefano Perrier	2008-2010	Nicola Riccardino
1956-1957	Giacomo Mottura	2010-2014	Alberto Angeli
1957-1962	Carlo Chiaudano	2014-2018	Alessandro Comandone
1962-1967	Achille Mario Dogliotti		

ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO

Via Po, 18 - 10123 Torino

Telefono 011.670.96.07- Fax 011.236.96.07

www.accademiadimedicina.unito.it

ELENCO SOCI (AL 31 OTTOBRE 2018)

Soci Ordinari (in ordine di anzianità di nomina)

Alberto Sartoris

Professore di Otorinolaringoiatria

Università di Torino

(30 Giugno 1977)

Giorgio Palestro

Professore Emerito di Anatomia

e Istologia Patologica

Università di Torino

(20 Maggio 1983)

Giuseppe Piccoli

Professore di Nefrologia

Università di Torino

(14 Dicembre 1977)

Benedetto Terracini

Professore di Epidemiologia dei Tumori

Umani

Università di Torino

(20 Maggio 1983)

Paolo Gallinaro

Professore Emerito

di Ortopedia e Traumatologia

Università di Torino

(3 Luglio 1979)

Mario Rizzetto

Professore di Gastroenterologia

Università di Torino

(26 Maggio 1989)

Luigi Sena

Professore Emerito di Patologia Clinica

Università di Torino

(3 Luglio 1979)

Paolo Comoglio

Professore di Istologia

Università di Torino

(26 Gennaio 1990)

Giacomo Giacobini

Professore di Anatomia Umana Normale

Università di Torino

(20 Maggio 1983)

Marco Massobrio

Professore Emerito di Ostetricia e

Ginecologia

Università di Torino

(30 Novembre 1990)

Francesco Di Carlo

*Professore Emerito
di Farmacologia
Università di Torino
(20 Dicembre 1991)*

Paolo Cavallo Perin

*Professore di Medicina Interna
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)*

Federico Grignolo

*Professore di Oftalmologia
Università di Torino
(20 Dicembre 1991)*

Antonio Mussa

*Professore Emerito di Chirurgia Generale
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)*

Alberto Piazza

*Professore di Genetica Umana
Università di Torino
(18 Dicembre 1992)*

Giovanni Muto

*Primario di Urologia
A.O. San Giovanni Bosco di Torino
(16 Dicembre 1994)*

Mario Pippione

*Professore di Dermatologia
Università di Torino
(18 Dicembre 1992)*

Alessandro Negro Ponzi

*Professore di Microbiologia
Università di Torino
(15 Dicembre 1995)*

Giuseppe Segoloni

*Professore di Nefrologia
Università di Torino
(18 Dicembre 1992)*

Giovanni Baduini

*Medico Cardiologo
Torino
(13 Dicembre 1996)*

Pier Giorgio Montarolo

*Professore di Fisiologia Umana
Università di Torino
(17 Dicembre 1993)*

Cesare Bumma

*Primario Emerito di Oncologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(13 Dicembre 1996)*

Emanuele Albano

*Professore di Patologia Generale
Università del Piemonte Orientale - Novara
(16 Dicembre 1994)*

Giancarlo Isaia

*Professore di Medicina Interna e Geriatria
Università di Torino
(13 Dicembre 1996)*

Mario Boccadoro

*Professore di Ematologia
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)*

Alessandro Tizzani

*Professore di Urologia
Università di Torino
(13 Dicembre 1996)*

Ilario Viano

*Professore di Farmacologia
Università del Piemonte Orientale - Novara
(13 Dicembre 1996)*

Mario Campogrande

*Primario Emerito di Ostetricia e
Ginecologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(12 Dicembre 1997)*

Dario Fontana

*Professore di Urologia
Università di Torino
(12 Dicembre 1997)*

Mario Nano

*Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
(11 Dicembre 1998)*

Mario Eandi

*Professore di Farmacologia
Università di Torino
(10 Dicembre 1999)*

Federico Ponzio

*Primario Emerito di Chirurgia Vascolare
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(10 Dicembre 1999)*

Paolo Rossi

*Professore di Ortopedia e Traumatologia
Università di Torino
(10 Dicembre 1999)*

Maria Grazia Bernengo

*Professore di Dermatologia
Università di Torino
(15 Dicembre 2000)*

Dario Cantino

*Professore di Anatomia Umana Normale
Università di Torino
(15 Dicembre 2000)*

Angelo Pera

*Primario Emerito di Gastroenterologia
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
(15 Dicembre 2000)*

Gabriele Fontana

*Primario Emerito di Urologia
Ospedale SS. Annunziata di Savigliano
(14 Dicembre 2001)*

Giovanni Gandini

*Professore di Radiologia
Università di Torino
(14 Dicembre 2001)*

Elsa Margaria

*Primario Emerito
di Anestesia e Rianimazione
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(14 Dicembre 2001)*

Lorenzo Silengo

*Professore Emerito
di Biologia Molecolare
Università di Torino
(14 Dicembre 2001)*

Amalia Bosia

*Professore Emerito di Biochimica
Università di Torino
(13 Dicembre 2002)*

Vittorio Modena

*Primario Emerito di Reumatologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(13 Dicembre 2002)*

Giuseppe Saglio

Professore di Medicina Interna
Università di Torino
 (13 Dicembre 2002)

Filippo Bogetto

Professore di Psichiatria
Università di Torino
 (17 Dicembre 2004)

Federico Bussolino

Professore di Biochimica
Università di Torino
 (12 Dicembre 2003)

Piero Borasio

Professore di Chirurgia Toracica
Università di Torino
 (17 Dicembre 2004)

Carlo de Sanctis

Primario Emerito di Endocrinologia
Pediatrica
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (12 Dicembre 2003)

Umberto Dianzani

Professore di Immunologia
Università del Piemonte Orientale - Novara
 (17 Dicembre 2004)

Roberto Fantozzi

Professore di Farmacologia
Università di Torino
 (12 Dicembre 2003)

Pietro Greco Lucchina

Primario Emerito di Cardiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (17 Dicembre 2004)

Cesare Fava

Professore di Radiologia
Università di Torino
 (12 Dicembre 2003)

Maurizio Stella

Primario di Chirurgia Plastica
e Ricostruttiva
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (17 Dicembre 2004)

Marcello Nobili

Primario Emerito di Neurologia
Ospedale Martini di Torino
 (12 Dicembre 2003)

Teresa Cammarota

Primario Emerito di Radiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (16 Dicembre 2005)

Roberto Rigardetto

Professore di Neuropsichiatria Infantile
Università di Torino
 (12 Dicembre 2003)

Ezio Ghigo

Professore di Endocrinologia
Università di Torino
 (16 Dicembre 2005)

Mauro Salizzoni

Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
 (12 Dicembre 2003)

Luigi Dogliotti

Professore di Oncologia
Università di Torino
 (15 Dicembre 2006)

Franco Merletti

Professore di Statistica Medica
Università di Torino
 (15 Dicembre 2006)

Guido Monga

Professore di Anatomia Patologica
Università del Piemonte Orientale - Novara
 (14 Dicembre 2007)

Mario Morino

Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
 (15 Dicembre 2006)

Umberto Ricardi

Professore di Radioterapia
Università di Torino
 (14 Dicembre 2007)

Roberto Mutani

Professore Emerito di Neurologia
Università di Torino
 (15 Dicembre 2006)

Dario Roccatello

Professore di Patologia Clinica
Università di Torino
 (14 Dicembre 2007)

Patrizia Presbitero

Primario di Cardiologia Interventistica
Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (MI)
 (15 Dicembre 2006)

Mariella Trovati

Professore di Medicina Interna
Università di Torino
 (14 Dicembre 2007)

Mauro Rinaldi

Professore di Chirurgia Cardiaca
Università di Torino
 (15 Dicembre 2006)

Maria Consuelo Valentini

Primario di Neuroradiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
 (14 Dicembre 2007)

Felicino Debernardi

Primario di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica
I.R.C.C. di Candiolo
 (14 Dicembre 2007)

Antonio Bertolotto

Primario di Neurologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
 (12 Dicembre 2008)

Irma Dianzani

Professore di Patologia Generale
Università del Piemonte Orientale - Novara
 (14 Dicembre 2007)

Giovanni Camussi

Professore di Nefrologia
Università di Torino
 (12 Dicembre 2008)

Alessandro Maria Gaetini

Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
 (14 Dicembre 2007)

Stefano Carossa

Professore di Odontoiatria e Protesi Dentaria
Università di Torino
 (12 Dicembre 2008)

Claudio Fabris

Professore di Pediatria
Università di Torino
 (12 Dicembre 2008)

Chiara Benedetto

Professore di Ostetricia e Ginecologia
Università di Torino
 (17 Dicembre 2010)

Alessandro Bargoni

Professore di Storia della Medicina
Università di Torino
 (18 Dicembre 2009)

Sebastiano Marra

Primario di Cardiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (17 Dicembre 2010)

Rossana Cavallo

Professore di Microbiologia
Università di Torino
 (18 Dicembre 2009)

Massimo Porta

Professore di Medicina Interna
Università di Torino
 (17 Dicembre 2010)

Luca Cordero di Montezemolo

Professore di Pediatria
Università di Torino
 (18 Dicembre 2009)

Claudio Rabbia

Primario di Radiologia Vascolare e
Interventistica
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (17 Dicembre 2010)

Martino Marangella

Primario di Nefrologia
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
 (18 Dicembre 2009)

Corrado Tarella

Professore di Ematologia
Università di Torino
 (17 Dicembre 2010)

Giorgio Vittorio Scagliotti

Professore di Oncologia Medica
Università di Torino
 (18 Dicembre 2009)

Fiorella Altruda

Professore di Genetica Molecolare
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Francesco Scaroina

Primario Emerito di Medicina Generale
A.O. San Giovanni Bosco di Torino
 (18 Dicembre 2009)

Gianni Bona

Professore di Pediatria
Università del Piemonte Orientale - Novara
 (16 Dicembre 2011)

Umberto Vitolo

Primario di Ematologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (18 Dicembre 2009)

Guido Bongioannini

Primario di Otorinolaringoiatria
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Giovanni Di Perri

Professore di Malattie Infettive
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Stefano Cirillo

Primario di Radiologia
A.O.U. Ordine Mauriziano di Torino
 (14 Dicembre 2012)

Pier Paolo Donadio

Primario di Anestesia e Rianimazione
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Santo Landolfo

Professore di Microbiologia
Università di Torino
 (14 Dicembre 2012)

Carlo Faletti

Primario di Radiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Franco Veglio

Professore di Medicina Interna
Università di Torino
 (14 Dicembre 2012)

Guido Gasparri

Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Oscar Bertetto

Primario di Oncologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
 (19 Dicembre 2014)

Fiorenzo Gaita

Professore di Cardiologia
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Adriano Chiò

Responsabile del Centro per la SLA
Università di Torino
 (19 Dicembre 2014)

Maria Giuseppina Robecchi

Professore di Anatomia Umana Normale
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Giuliano Faccani

Primario di Neurochirurgia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
 (19 Dicembre 2014)

Antonio Amoroso

Professore di Genetica Medica
Università di Torino
 (14 Dicembre 2012)

Barbara Pasini

Professore di Genetica Medica
Università di Torino
 (19 Dicembre 2014)

Caterina Casadio

Professore di Chirurgia Toracica
Università del Piemonte Orientale - Novara
 (14 Dicembre 2012)

Anna Sapino

Professore di Anatomia e Istologia Patologica
Università di Torino
 (19 Dicembre 2014)

Vincenzo Villari

*Primario di Psichiatria
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(19 Dicembre 2014)*

Massimo Aglietta

*Professore di Oncologia
Università di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Caterina Bucca

*Professore di Pneumologia
Università di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Luigi Fenoglio

*Primario di Medicina Generale
A.O.U. Santa Croce e Carle - Cuneo
(16 Dicembre 2016)*

Alessandro Massè

*Professore di Ortopedia e Traumatologia
Università di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Sergio Sandrucci

*Professore di Chirurgia
Università di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Massimo Terzolo

*Professore di Medicina Interna
Università di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Elsa Viora

*Direttore S.S. Dipartimentale
"Ecografia e Diagnosi Prenatale"
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Soci Onorari Nazionali

Elio Guido Rondanelli

*Professore di Clinica delle Malattie Infettive
Università di Pavia
(18 Dicembre 1992)*

Rinaldo Bertolino

*Professore Emerito di Diritto Canonico
Università di Torino
(13 Dicembre 2002)*

Francesco De Matteis

*Professore di Tossicologia
Università di Torino
(17 Dicembre 1993)*

Adelfio Elio Cardinale

*Professore di Radiologia
Università di Palermo
(13 Dicembre 2002)*

Gian Gastone Neri Serneri

*Professore di Medicina Interna
Università di Firenze
(11 Dicembre 1998)*

Lorenzo Moretta

*Professore di Immunologia
Università di Genova
(14 Dicembre 2007)*

Umberto Marinari

*Professore Emerito di Patologia Generale
Università di Genova
(15 Dicembre 2000)*

Pietro Rossi

*Professore Emerito Università di Torino
già Presidente dell'Accademia delle Scienze
(20 Dicembre 2012)*

Soci Onorari Esteri

Gian Franco Bottazzo

Londra

(10 Febbraio 1984)

Alberto Boveris

Buenos Aires

(12 Dicembre 1997)

Ralph John M.C.H. Nicholls

Londra

(18 Marzo 1988)

Salvador Moncada

Londra

(11 Dicembre 1998)

Hans Konrad Müller Hermelink

Würzburg

(26 Maggio 1989)

Luc Montagnier

Parigi

(16 Dicembre 2005)

Anatoly V. Pokrovsky

Mosca

(26 Maggio 1989)

José Viña

Valencia

(14 Dicembre 2007)

Ronald J. Linden

Londra

(20 Dicembre 1991)

Ezio Giacobini

Ginevra

(12 Dicembre 2008)

Robert C. Gallo

Bethesda, Washington

(17 Dicembre 1993)

Soci Corrispondenti Nazionali

Giuseppe Maria Pontieri
*Professore Emerito di Medicina
 Sperimentale e Patologia Generale
 Università La Sapienza di Roma*
 (14 Giugno 1974)

Carlo Grassi
*Professore di Malattie Respiratorie
 Università di Pavia*
 (20 Maggio 1983)

Ferruccio Mandler
*Primario Emerito di Laboratorio
 Fondazione Monzino di Milano*
 (30 Novembre 1990)

Marco Galloni
*Professore di Anatomia Veterinaria
 Università di Torino*
 (18 Dicembre 1992)

Fulvia Vignotto
*Medico Anestesista
 Torino*
 (18 Dicembre 1992)

Roberto Frairia
*Professore di Medicina Interna
 Università di Torino*
 (16 Dicembre 1994)

Donatella Gattullo
*Professore di Fisiologia
 Università di Torino*
 (16 Dicembre 1994)

Oskar Schindler
*Professore di Audiologia e Foniatria
 Università di Torino*
 (16 Dicembre 1994)

Andrea Ballabio
*Professore di Genetica Medica
 Università Federico II di Napoli*
 (15 Dicembre 1995)

Marcello Garavoglia
*Professore di Chirurgia Generale
 Università del Piemonte Orientale - Novara*
 (15 Dicembre 1995)

Ottavio Davini
*Primario di Radiologia
 A.O.U. Città della Salute e della Scienza
 di Torino*
 (10 Dicembre 1999)

Alberto Biglino
*Professore di Malattie Infettive
 Università di Torino*
 (15 Dicembre 2006)

Giancarlo Cortese
*Primario di Radiologia
 A.O. Maria Vittoria di Torino*
 (15 Dicembre 2006)

Paolo Pera
*Professore di Protesi Dentaria
 Università di Genova*
 (14 Dicembre 2007)

Gianluca Gaidano
*Professore di Ematologia
 Università del Piemonte Orientale - Novara*
 (17 Dicembre 2010)

Paolo Piero Limone
*Primario di Endocrinologia
 A.O. Ordine Mauriziano di Torino*
 (17 Dicembre 2010)

Giuseppe Ottavio Armocida

*Professore di Storia della Medicina
Università degli Studi dell'Insubria
(16 Dicembre 2011)*

Mario Bo

*Professore Aggregato di Geriatria
Università di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Sergio Duca

*Direttore di Neuroradiologia
Ospedale Koelliker
(14 Dicembre 2012)*

Ettore Giovanni Bologna

*Responsabile Attività Mediche
e Socio-Assistenziali Fondazione Piera,
Pietro e Giovanni Ferrero - Alba (CN)
(16 Dicembre 2016)*

Alessandro Levis

*Primario Emerito di Ematologia
Ospedale di Alessandria
(14 Dicembre 2012)*

Alfredo Vecchione

*Medico Competente
del Ministero della Difesa
(16 Dicembre 2016)*

Soci Corrispondenti Esteri

Jean Pierre Changeux

*Parigi
(14 Giugno 1974)*

Giorgio Maria Innocenti

*Stoccolma
(15 Dicembre 1995)*

Soldano Ferrone

*New York
(20 Maggio 1983)*

Roberto Civitelli

*St. Louis USA
(17 Dicembre 2010)*

Nicolas Westerhof

*Amsterdam
(18 Dicembre 1992)*

Soci Emeriti

Giuliano Maggi

Professore Emerito di Chirurgia Toracica
Università di Torino
 (23 Maggio 2006)

Napoleone Massaioli

Professore Emerito di Chirurgia Generale
Università di Torino
 (23 Maggio 2007)

Salvatore Rocca Rossetti

Professore Emerito di Urologia
Università di Torino
 (23 Maggio 2007)

Gian Luca Sannazzari

Professore Emerito di Radioterapia
Università di Torino
 (23 Maggio 2007)

Giorgio Verme

Primario Emerito di Gastroenterologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
 (23 Maggio 2007)

Renato Cirillo

Primario Emerito di Radiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
 (18 Giugno 2008)

Edmondo Comino

Primario Emerito di Radiologia
A.O. San Giovanni Bosco di Torino
 (18 Giugno 2008)

Alessandro Pileri

Professore Emerito di Ematologia
Università di Torino
 (18 Giugno 2008)

Giorgio Agati

Primario Emerito di Radiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
 (23 Gennaio 2009)

Pier Giuseppe De Filippi

Primario Emerito di Medicina Nucleare
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
 (23 Gennaio 2009)

Pier Luigi Baima Bollone

Professore Emerito di Medicina Legale
Università di Torino
 (23 Giugno 2009)

Giuseppe Poli

Professore di Patologia Generale
Università di Torino
 (22 Febbraio 2010)

Nicola Riccardino

Primario Emerito di Laboratorio, Analisi Chimiche e Microbiologiche
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
 (22 Febbraio 2010)

Luigi Ravizza

Professore Onorario di Clinica Psichiatrica
Università di Torino
 (12 Settembre 2011)

Davide Schiffer

Professore Emerito di Neurologia
Università di Torino
 (12 Settembre 2011)

Remo Modica

*Professore Emerito
di Chirurgia Maxillo-Facciale
Università di Torino
(14 Dicembre 2012)*

Giovanni Bussolati

*Professore Emerito di Anatomia
e Istologia Patologica
Università di Torino
(30 Giugno 2016)*

Gian Franco Pagano

*Professore Emerito di Medicina Interna
Università di Torino
(14 Dicembre 2012)*

Alessandro Calciati

*Professore Emerito di Patologia Clinica
Università di Torino
(21 Settembre 2017)*

Alberto Angeli

*Professore Emerito di Medicina Interna
Università di Torino
(12 Settembre 2014)*

Alessandro Comandone

*Primario di Oncologia
Ospedale Gradenigo di Torino
(20 Aprile 2018)*

Giulio Preti

*Professore Onorario di Odontostomatologia
Università di Torino
(12 Settembre 2014)*

Paolo Arese

*Professore Emerito di Biochimica
Università di Torino
(24 Maggio 2018)*

Soci Benemeriti

Ing. Enzo Brusasco

(16 Dicembre 2005)

Sig. Alessio Giuseppe Lucca

(4 Ottobre 2010)

Ing. Walter Ceresa

(16 Dicembre 2005)

Dott. Ugo Riba

(11 Febbraio 2011)

Dott. Piero Sola

(16 Dicembre 2005)

Dott.ssa Severina Arneodo

(6 Febbraio 2013)

**Dott. Inigo Lopez de la Osa
Escribano**

(14 Dicembre 2009)

Sig.ra Anna Gabardi Gavazzi

(21 Ottobre 2014)

Notaio Alberto Morano

(22 Febbraio 2010)

Soci già Ordinari

Pietro Bracco

*Professore di Clinica Odontostomatologica
Università di Torino*

Angela Moiraghi Ruggenini

*Professore Emerito di Igiene
Università di Torino*

Gian Paolo Busca

*Professore di Clinica Otorinolaringoiatrica
Università di Torino*

Mario Morea

*Professore di Cardiocirurgia
Università di Torino*

Giorgio Cortesina

*Professore Emerito
di Clinica Otorinolaringoiatrica
Università di Torino*

Augusta Palmo

*Primario Emerito di Dietetica e Nutrizione
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino*

Massimo Crepet

*Professore di Clinica delle Malattie
del Lavoro
Università di Padova*

Giovanni Pisani

*Primario Emerito di Radiologia
Ospedale Maggiore di Novara*

Mario Dellepiane

*Primario di Chirurgia Generale
Ospedale Koelliker di Torino*

Ernesto Pozzi

*Professore di Clinica delle Malattie
dell'Apparato Respiratorio
Università di Pavia*

Guido Forni

*Professore di Immunologia
Università di Torino*

Luigi Resegotti

*Primario Emerito di Ematologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino*

Giovanni Losano

*Professore di Fisiologia Umana
Università di Torino*

Antonio Robecchi

*Professore Emerito di Chirurgia Generale
Università di Torino*

Giorgio Mangiarotti

*Professore Emerito di Biologia Molecolare
Università di Torino*

Piero Sismondi

*Professore Emerito di Ostetricia
e Ginecologia
Università di Torino*

Mario Maritano

*Primario Emerito di Anestesia e
Rianimazione
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino*

Maria Luisa Soranzo

*Primario Emerito di Malattie Infettive
Ospedale Amedeo di Savoia di Torino*

Piergiorgio Strata

*Professore Emerito di Fisiologia Umana
Università di Torino*

Giorgio Emanuelli

*Professore Emerito di Medicina Interna
Università di Torino*

Gian Carlo Ugazio

*Professore di Patologia Generale
Università di Torino*

Magda Passatore

*Professore Emerito di Fisiologia Umana
Università di Torino*

Franco Nessi

*Primario di Chirurgia Vascolare
A.O. Ordine Mauriziano di Torino*

Gianruggero Fronda

*Primario di Chirurgia Generale
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino*

Gianpaolo Trevi

*Professore di Malattie dell'Apparato
Cardiovascolare
Università di Torino*

Sedute dell'Accademia di Medicina – Anno 2017

- 10 Gennaio* **Nuove strategie terapeutiche
del lupus eritematoso sistemico**
Introduce: *Dario ROCCATELLO*
Relatori: *Savino SCIASCIA*
 Simone BALDOVINO
- 27 Gennaio* **Medicina di precisione: luci e ombre**
Introduce: *Alberto ANGELI*
Relatori: *Paolo COMOGLIO*
 Le basi biologiche e molecolari
 Gianluca GAIDANO
 La medicina di precisione
 nella ricerca e nella pratica clinica
- 14 Febbraio* **Malattia di Alzheimer: nuove acquisizioni**
Introduce: *Giancarlo ISAILA*
Relatori: *Maria Consuelo VALENTINI*
 Angelina CISTARO
 Massimiliano MASSAIA

24 Febbraio **Omeopatia**

Introducono: *Francesco DI CARLO*
Alessandro BARGONI

Relatori: *Roberto FANTOZZI*
Aspetti farmacologici

Guido GIUSTETTO
Aspetti normativi

Alberto MANIETTI
La pratica omeopatica

10 Marzo **I perché del crimine**

Introduce: *Roberto MUTANI*

Relatori: *Paolo TAMPONI*
L'incontro con il male

Ugo FORNARI
I buoni lo sognano, i cattivi lo fanno

21 Marzo **La chirurgia dell'obesità: moda o necessità?**

Introduce: *Mario MORINO*

Relatori: *Graziella BRUNO*
Mauro TOPPINO

7 Aprile **I rischi ambientali di cancro sono sovra o sottostimati?**

Introduce: *Piero BIANUCCI*
(Giornalista Scientifico)

Relatori: *Paolo VINEIS*
(Imperial College Londra)
Sono sottostimati

Marcello LOTTI
(Università di Padova)
Sono sovrastimati

21 Aprile

**Attualità e prospettive delle applicazioni 3D
in chirurgia ortopedica, traumatologica e oncologica**

Introduce: Alessandro MASSÈ

Relatori: Fausto SBAIZ
(Lima Corporate - Udine)

**Pianificazione e modellazione 3D:
campi di applicazione in chirurgia
dalla revisione all'oncologia**

Raimondo PIANA
**L'additive manufacturing
nelle grandi perdite ossee**

9 Maggio

**Una rivisitazione della linfadenectomia
nella chirurgia moderna**

Introducono: Valeriano FERRARI
(Presidente Fondazione Lanzavecchia – Lastretti)

Antonio MUSSA

Relatori: Anna SAPINO
**Le tecniche istologiche per la diagnosi
sul linfonodo sentinella**

Sergio SANDRUCCI
Il linfonodo sentinella. In quali patologie?

Gianruggero FRONDA
**Le dissezioni linfonodali allargate.
Quale ruolo?**

23 Maggio

**Autismo:
nuovi sviluppi nella comprensione del disturbo
dalle neuroscienze alla clinica**

Introduce: Roberto RIGARDETTO

Relatori: Benedetto VITIELLO
Marina GANDIONE

16 Giugno

Il mieloma: recenti acquisizioni

Introduce: Mario BOCCADORO

Relatori: Alessandra LAROCCA
Nuovi percorsi diagnostici

Francesca GAY
L'evoluzione delle terapie

27 Giugno

**Amianto/asbesto e altre fibre:
ieri, oggi, domani**

Introduce: Franco MERLETTI

Relatori: Bice FUBINI
**Meccanismi della tossicità di amianti
e di altre fibre minerali**

Corrado MAGNANI
**Nuove prospettive nell'epidemiologia
delle patologie da amianto**

26 Settembre

**La stimolazione transcranica in riabilitazione:
update**

Introducono: Leonardo LOPIANO
Giuseppe MASSAZZA

Stato dell'arte

Relatori: Stefano MASIERO
(Università di Padova)
Alessandra DEL FELICE
(Università di Padova)

I risvolti clinici in riabilitazione

Relatori: Marcello CAMPAGNOLI
Esperienza intraospedaliera
Elisabetta GEDA
Esperienza extraospedaliera

10 Ottobre **Psoriasi: antiche e nuove conoscenze**

Introduce: *Mario PIPPIONE*

Relatori: *Mario PIPPIONE*

Giuseppe MICALI

(Università di Catania)

17 Ottobre **Il punto sul trapianto renale oggi**

Introduce: *Giuseppe SEGOLONI*

Relatori: *Luigi BIANCONE*

Le innovazioni nefrologiche nel trapianto renale

Maurizio MERLO

L'innovazione nella Chirurgia Vascolare

Paolo GONTERO

Il prelievo laparoscopico da donatore vivente

17 Novembre **L'effetto placebo e le guarigioni spontanee**

Introduce: *Paolo ARESE*

Relatori: *Fabrizio BENEDETTI*

Alessandro BARGONI

24 Novembre **SEDUTA INAUGURALE
ANNO ACCADEMICO 2017/2018**

Relazione del Presidente:

Giancarlo ISAIA

**La rigenerazione tissutale:
da Giulio Bizzozzero a oggi**

Introduce: *Giuseppe POLI*

Relatore: *Ermanno GHERARDI*

(Università di Pavia)

5 Dicembre SEDUTA CONGIUNTA CON
L'ACCADEMIA DELLE SCIENZE
E L'ACCADEMIA DI AGRICOLTURA DI TORINO

L'acqua

Relatori: *Gian Franco GIANOTTI*
Erodoto, l'acqua e la storia

Aldo FERRERO
**Ruolo dell'agricoltura nell'uso dell'acqua
a vantaggio della collettività**

Martino MARANGELLA
Fisiopatologia dell'equilibrio idrico

19 Dicembre **La storia del primo trapianto cardiaco**

Relatore: *Alessandro BARGONI*

Sedute Private

21 Marzo **Approvazione rendiconto consuntivo 2016
e bilancio di previsione 2017**

19 Dicembre **Elezione di nuovi Soci**



RELAZIONI PRESENTATE
NELLE SEDUTE ORDINARIE

RELAZIONE DEL PRESIDENTE ALLA SEDUTA INAUGURALE DELL'ACCADEMIA ANNO 2017-2018

Autorità, Chiarissimi Accademici, Gent.me Colleghe e Colleghi, Signore e Signori, (Presidente Accademia delle Scienze, Presidente Accademia di Agricoltura, Ch.mo Prof. Gherardi)

Anche quest'anno ho l'onore come presidente in carica, di pronunciare la prolusione di apertura dell'A/A 2017 – 2018. È la mia ultima presenza in questa veste in Accademia: a dicembre il mio mandato si esaurirà dopo un rinnovo che mi ha molto onorato e lascio il posto al Collega che le libere elezioni di fine anno identificheranno.

L'Anno Accademico iniziato a novembre 2016 ha visto crescere ulteriormente l'attività della nostra Istituzione che ormai è tornata ad essere un soggetto attivo nella società torinese. Le sedute scientifiche che come argomento hanno spaziato dalla Fisiologia, all'Oncologia, dalla Ginecologia alla Chirurgia e di cui vedete nella diapositiva allegata l'elenco dei Relatori e Chairman, costituiscono ancora e sempre il nerbo fondante della nostra attività.

Nel 2015-2016 avevamo introdotto un nuovo tipo di organizzazione delle suddette sedute: il Consiglio di Direzione identifica l'area tematica e le specialità di interesse, interpella una figura di spicco, possibilmente Socio dell'Accademia a cui demanda l'organizzazione della serata, coinvolgendo Relatori soci e non soci, torinesi e non, esperti della materia in oggetto.

La serata nei titoli, nei temi, nelle cadenze è quindi totalmente autogestita.

Tale innovazione per l'AA 2016–2017 si è estesa ed ha interessato la totalità delle sedute. Possiamo dire che l'organizzazione ha richiesto un grande impegno da parte del Direttivo e dell'Organizzatore incaricato, per far coincidere la disponibilità degli illustri Esperti ed armonizzarne gli interventi.

Qualche inconveniente c'è stato ma di certo le novità sono state comprese e valorizzate dal pubblico che è accorso sempre molto numeroso.

La nuova organizzazione ha garantito la presenza di vari esperti di molte diverse discipline, l'aggiornamento in tempo reale, l'interscambio dei Relatori evitando letture a voce unica, il coinvolgimento di molti più Colleghi, l'apertura del podio dell'Accademia anche a non soci e frequentemente a giovani colleghi.

L'Accademia dunque non solo come conservazione del patrimonio culturale, ma come laboratorio di collaborazione tra vecchia e nuova generazione di Medici. Possiamo dire inoltre che, a fronte di una Medicina sempre più monotematica nei congressi e nei convegni di specialità, l'Accademia di Medicina ha la capacità di variare gli argomenti, di inserirne sempre di nuovi e di affrontare i vari campi della nostra stupenda arte/scienza: la Medicina. Certo alcune discipline sono ancora poco esplorate quali la Fisiologia, la Medicina dello Sport, l'Igiene, gli argomenti di organizzazione sanitaria e di sostenibilità delle cure.

Ma stiamo cercando di rimediare e già il calendario del primo trimestre del 2018 ne darà testimonianza. Per una scelta condivisa mancano ancora i dibattiti che tanto appassionano la società civile: tematiche di fine vita, eutanasia e accanimento terapeutico, sperimentazione sugli embrioni. Poco coraggio o moderazione in attesa che i tempi evolvano e che lo scontro sociale si trasformi in confronto aperto e democratico fuori da barricate ideologiche? Per me la scelta è legata alla seconda motivazione, ma sarà l'audience a valutare.

Ma oltre all'attività istituzionale l'Accademia si è aperta a molteplici collaborazioni e alleanze esterne.

Ricordo prima di tutto lo splendido recente congresso sull'“invecchiamento di successo” tenutosi ad Alba il 9, 10 e 11 novembre ospiti e alleati della Fondazione Ferrero. Il Convegno ha avuto un respiro amplissimo spaziando dalla medicina all'economia, dalla climatologia allo sviluppo delle politiche sanitarie, ai problemi del welfare state. Una vera enciclopedia sui problemi odierni che pur coinvolgendo gli anziani in prima persona non sono estranei alle generazioni più giovani. Un grazie sentito alla Fondazione Ferrero e al Dr. Bologna nostro Associato e instancabile organizzatore dell'evento.

A seguire, ricordo le due giornate di studio con il Dipartimento di Filosofia avente come tematica “La verità in Medicina”. Due discipline del sapere umano che furono gemelle fino al 1700 e che poi si allontanarono quando la Medicina diventò più scientifica, si avvicinano nuovamente in questi anni quando problemi medici diventano anche etici e filosofici. Non per nulla il termine bioetica coniato nel 1967 è ormai tematica quotidiana anche nella società civile.

“La medicina ha rianimato la Filosofia” dice Potter. Non so se sia vero, ma certo si sono aperti nuovi orizzonti di collaborazione fruttuosa e attiva, anche se il penoso stato in cui giace la nostra comune casa di Via Po 18 farebbe pensare il contrario.

Terza grande collaborazione con le Accademie delle Scienze e dell’Agricoltura. Non è solo più l’abituale seduta congiunta a consolidare il rapporto (ricordo quest’anno sarà presso la nostra sede il 5 dicembre alle 17 e avrà il tema terribilmente profetico dell’acqua in un anno caratterizzato da eventi estremi siccità/alluvioni). Ma con l’Accademia delle Scienze, grazie alla generosità del suo Presidente e nostro associato Prof. Piazza, si è cercata un’alleanza ulteriore con tre conferenze sulla vaccino terapia e sulle malattie infettive. Un compito questo non solo scientifico ma soprattutto sociale in un periodo storico nel quale un errato senso dell’autonomia decisionale e della democrazia fatta di proclami e di deleterio senso comune, rischia di mettere a repentaglio una delle più grandi conquiste dell’umanità: la prevenzione delle malattie infettive e diffuse.

In questo anno all’esplosione virulenta della ottusa posizione dei No VAX le due Accademie hanno saputo affrontare il tema delle vaccinazioni con incontri di vera cultura dando spazio anche alle voci contrarie. E questo non è poco.

Quarto evento di alto rilievo scientifico il congresso organizzato dal Prof. Gasparri il 2-3 dicembre 2016 con la Società Italo-Francese di Endocrino Chirurgia.

L’Accademia dunque non chiusa nel proprio cenacolo di cultura, ma aperta alle esigenze e ai travagli della Società. E proprio l’apertura alle necessità sociali ci ha portati in questo anno a dare vita a due iniziative rivolte ai giovani:

- l’adesione al progetto scuola/lavoro grazie al Prof. Comino per cui abbiamo ospitato 2 giovani dell’Istituto di Istruzione Superiore “Paolo Boselli” per uno stage presso la nostra biblioteca per apprendere la riproduzione dei testi antichi e classici;*
- l’inaugurazione dell’iniziativa “studenti in Accademia” pensata ed organizzata dal Dott. Scaroina.*

Più di 30 studenti universitari della Scuola di Medicina hanno partecipato a lezioni su tematiche di medicina pratica molto diverse negli argomenti, ma che hanno suscitato negli allievi un grande entusiasmo.

Abbiamo trattato della lettura ed interpretazione della radiografia del torace, del saper selezionare e leggere un articolo scientifico, della terapia antibiotica,

della diagnosi e del trattamento dello shock, dell'uso appropriato dei marcatori tumorali.

I due esperimenti con i giovani continueranno visto il grande successo riscosso.

Ma l'apertura verso il mondo esterno non si limita a queste attività: grazie al Prof. Arese le sedute scientifiche sono state pubblicizzate con brevi riassunti sotto forma di manifesto affisso sul portone dell'Accademia e in altri luoghi pubblici di Torino. E l'idea ha pagato: durante quest'anno si è assistito ad un concorrere di pubblico esterno molto più ampio di quanto avvenisse in precedenza e la portata culturale dell'Accademia ha suscitato interesse in Istituzioni e Colleghi prima a noi estranee.

In questo sforzo di aprirci al mondo civile ricordo e ringrazio le Signore Marocchetti che ci hanno donato i preziosi volumi del fondo omonimo di Biella con testi di medicina antichi e rari già messi in sicurezza nella nostra biblioteca e in corso di conservazione per via elettronica.

Ringrazio la Dott.ssa Valpiani, Presidente dell'AMSI (Associazione Medici Scrittori Italiani) che ha organizzato con noi sabato 1 luglio un pomeriggio dedicato ai Colleghi che si cimentano in letteratura con racconti, poesie e libri non scientifici. La prima edizione di questa rassegna ha avuto il titolo "Torino nei miei occhi di Medico" e ha visto 21 testi in concorso. Buono il successo, simpatico il clima che si è creato anche grazie all'accompagnamento musicale del Collega Dott. Gatti. L'iniziativa sarà riproposta.

La serie di conferenze con tematiche psicologiche e neurologiche organizzate dall'Inner Wheel Torino Centro Presidente in collaborazione con il Socio Prof. Roberto Mutani.

Ricordo i due eventi scientifici realizzati con il supporto del Gruppo Riba, il primo sotto forma di seduta scientifica a fine settembre sulla riabilitazione neurovascolare e il secondo ad inizio novembre con tematica la Medicina dello Sport.

Ricordo infine la seduta scientifica sul significato clinico del linfonodo nella chirurgia moderna organizzato dal Prof. Mussa e Bussolati e sostenuto economicamente dalla Fondazione Lanzavecchia Lastretti Presidente l'Avvocato Ferrari.

Ricordo la Dottoressa Schieron Editor del volume “La Riabilitazione in Oncologia” che presenterà il testo presso la nostra sede in forma di congresso breve nel pomeriggio del 1° Dicembre.

Le collaborazioni con il Gruppo RIBA e con la Fondazione Lanzavecchia rappresentano un esperimento di sinergismo tra ente pubblico e associazioni o gruppi privati che potrà dare nuova linfa e non solo finanziaria alla nostra Istituzione.

Ma stilando il resoconto di un anno o meglio di 4 anni di presidenza, per onestà non si possono tacere le ombre che ancora velano l'attività della nostra Accademia.

1. Il ruolo scientifico dell'Accademia.

Tante, troppe ormai sono le iniziative culturali e scientifiche che ruotano intorno alla Medicina. Sono iniziative che partono dai classici Congressi di Specialità, ai corsi/congressi monotematici, alle ormai innumerevoli riviste cartacee o elettroniche, al cosiddetto self/administered empowerment per vie di web. La domanda quindi è dura ma sincera: ha ancora senso l'esistenza dell'Accademia? Quante volte sollecitando la presenza di un Associato mi sono sentito rispondere “non trattate di nulla che mi interessi”. Siamo noi poco interessanti pur spaziando in tutti i campi della Medicina o vi è poca richiesta di cultura da parte di illustri Soci e di Colleghi pur invitati in tutti i modi a partecipare e a proporre argomenti per le sedute? Io al contrario credo che l'Accademia stia riacquisendo un ruolo di cultura e di formazione primario. Infatti la capacità di offrire un programma che spazia attraverso le Specialità più diverse dando respiro alle nostre conoscenze personali anche per materie che forse non coltiveremmo mai per aggiornamento volontario, rappresenta un esempio non di archeologia culturale ma di ampiezza di vedute non più comune in questi anni.

2. Le ambascie economiche.

Guardando alle Accademie sorelle delle Scienze e dell'Agricoltura vediamo come entrambe attraggono il supporto economico di Enti pubblici, di Società private, di Soci generosi. Noi nulla. Anzi circa 20 Associati hanno pagato la quota associativa in ritardo di un anno.

Siamo noi poco interessanti o attenti, o il mondo Medico e Farmacologico non è disposto a spendere e ad investire più di tanto? Essendo il nostro rendiconto economico attivo ma con margini che ci impediscono qualsivoglia progettualità

ad ampio respiro, non possiamo investire in iniziative anche molto innovative, ma dobbiamo limitarci ad una ordinaria amministrazione. Tutto quanto abbiamo realizzato si è concretizzato per via totalmente volontaristica e riducendo i costi ai minimi termini.

3. Visibilità con le Istituzioni pubbliche.

Ringrazio innanzitutto la Regione Piemonte che ci ha onorato con un contributo che testimonia la sua attenzione nei nostri confronti. È un atto di riconoscimento concreto e di forte valore simbolico.

Buono, anche se migliorabile, il rapporto con l'Ordine dei Medici di Torino.

Ma le altre Istituzioni pubbliche dove sono?

Dov'è il Comune invitato nella figura del suo Sindaco ed eternamente assente?

Dov'è l'Università, pur essendo l'Accademia una sua costola? Certo ci ospita in questi gloriosi locali ma non ha mai investito né in cultura né in finanziamenti. Eppure per Statuto 80/120 Associati sono o sono stati Professori della nostra Università, di cui fummo orgogliosamente allievi o docenti.

Dov'è la Prefettura che dopo averci invitato a partecipare all'iniziativa della durata di 4 anni (2015/2018) per celebrare la prima Guerra Mondiale pur debitamente informata non ha mai partecipato alle nostre iniziative, non le ha mai pubblicizzate, non si è mai presentata ad una seduta specificamente organizzata per onorare chi combatté e morì cento anni fa per il nostro Paese?

Non vado oltre.

Fortunatamente abbiamo trovato sostenitori esterni convinti e che ringraziamo:

- il gruppo RIBA/CIDIMU che oltre al generoso supporto economico ha contribuito con le due già citate attività scientifiche all'attività culturale dell'Accademia;*
- la Fondazione Lanzavecchia/Lastretti che ha sostenuto economicamente e ha collaborato alla realizzazione della seduta scientifica sul linfonodo del 9 maggio;*
- la Società di Servizi Symposium per il generoso contributo alla nostra attività e supporto logistico ad alcune iniziative;*
- la Regione Piemonte;*
- la Signora Anna Gabardi Gavazzi;*

- *la Signora Arneodo che anche quest'anno ci ha sostenuto nel conferimento del premio di Laurea intitolato al Dr. Italo Arneodo;*
- *il Notaio Gian Luca Eleuteri;*
- *Il Gruppo Italiano Tumori Rari che ha contribuito alla realizzazione del congresso con il Dipartimento di Filosofia e il pomeriggio dei Medici Scrittori;*
- *l'Inner Wheel Torino Centro;*
- *l'Avvocato Andrea Picotto che ha sostenuto gratuitamente e positivamente le nostre posizioni sugli affreschi staccati e mai restaurati;*

e non meno ricordo come tutti gli anni le "Signore dei fiori" capeggiate dalla Signora Annita Angeli, per gli splendidi addobbi floreali di cui ci hanno fatto dono generoso.

Voglio solamente chiudere i miei anni di presidenza con i ringraziamenti a tutte le Persone che mi hanno aiutato e sostenuto .

- *I membri del Consiglio di Direzione Prof. Alberto Angeli, Prof. Paolo Arese, Prof. Alessandro Bargoni, Dott.ssa Teresa Cammarota, Prof. Giancarlo Isaia, Prof. Roberto Mutani, Prof. Giuseppe Poli, Dott. Francesco Scaroina.*
- *La Signora Lidia Morea che concluderà anche ella la sua mansione. A lei il ringraziamento non di un A/A ma per 10 anni di lavoro serio, competente, saggio. L'Accademia ha avuto nella Sig.ra Lidia una grande risorsa. I migliori auguri per la Segretaria che le succederà.*
- *Grazie al Sig. Roberto Ginesci, vero artista della riproduzione dei libri rari e preziosi richiesti da prestigiose Istituzioni Nazionali e Internazionali. Un grazie al riguardo al Prof. Bargoni e al Prof. Arese veri custodi del nostro patrimonio culturale.*
- *Grazie anche al Sig. Cristian Perissinotto che ha il delicatissimo compito di scoprire, rivedere e portare a nuova vita i volumi della nostra biblioteca.*
- *Grazie alla Dott.ssa Fosca Pescia che supporta il portale dell'Accademia.*
- *Grazie a tutti gli Associati che si sono resi disponibili in questi anni partecipando alle sedute scientifiche, sostenendo con competenza il ruolo di Relatore o di organizzatore, consegnandoci le loro esperienze di una vita professionale ricca e generosa, partecipando ai dibattiti scientifici, alle iniziative culturali, alle attività collaborative.*

- *Grazie a chi ha creduto in noi, pur non essendo Soci dell'Accademia, ma partecipando attivamente alle attività. E qui voglio ringraziare la Dr.ssa Tanturri che da sempre silenziosamente diffonde i nostri programmi presso i Colleghi iscritti all'Ordine dei Medici della Provincia di Torino*
- *Grazie agli Studenti che danno fiducia al nostro percorso educativo.*
- *Grazie a chi ci ha sostenuto con suggerimenti, consigli, anche con critiche sempre educate e mai livorose.*
- *Il mio augurio va a Chi verrà eletto in mia successione. Sicuramente porterà avanti il progetto che abbiamo varato con i Colleghi del Consiglio Direttivo con indubitabile successo. Auguro al mio successore di riuscire dove io non ho avuto successo o fortuna: una sicurezza economica stabile che ci permetta di essere progettuali e non solo di vivacchiare con affanni e di avere una maggiore attrazione nei confronti delle Istituzioni pubbliche.*

Concludo con un po' di commozione lasciando questo podio, ringraziando tutti Voi presenti questa sera, garantendo comunque la continuazione della mia opera per l'amata Accademia.

Alessandro Comandone

**IL PROFESSOR GUIDO FILOGAMO
VALENTE MAESTRO DI DOCENZA
TRA SAGGEZZA E INTELLIGENTE IRONIA
RICORDO DEL PROF. GUIDO FILOGAMO**

Ernesto Bodini

Ci sono dei momenti nella vita che richiedono una attenzione particolare verso chi abbiamo incontrato lungo il nostro cammino, umano e professionale; sia per coglierne gli aspetti più significativi dal punto di vista relazionale che per la “condivisione” di argomenti delle rispettive professioni che, per certi versi, sono suggellate da determinate convergenze. Considerazioni che certamente assumono un significato più incisivo quando veniamo a sapere che una di queste persone ci ha lasciato, o meglio, ci ha preceduto per quel lungo viaggio... senza ritorno. Fra queste mi sento in dovere di ricordare il prof. Guido Filogamo, torinese, classe 1916; insigne cattedratico di Anatomia Umana e dispensatore di saggezza le cui “impronte” di maestria resteranno indelebili non solo negli annali dell’Ateneo e dell’Accademia di Medicina torinesi, ma anche in tutti coloro che hanno avuto il “privilegio” di fruire delle sue dotte lezioni, il cui facile apprendimento ne ha poi facilitato il conseguimento della Laurea.

Ultimo allievo del non meno noto anatomista e scienziato triestino Giuseppe Levi (1872-1965), e amico di Rita Levi-Montalcini; Filogamo iniziò la sua carriera accademica nel 1940 come assistente in Anatomia Umana e, dopo una breve parentesi a Sassari, dove fu professore di Istologia nel 1962, tornò a Torino prima come Professore di Istologia (1964) e poi di Anatomia Umana (dal 1966). Intensa è stata la sua attività negli anni a seguire ricoprendo cariche accademiche, tra cui quelle di direttore del Dipartimento di Anatomia e Fisiologia e di preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Torino dal 1986 al 1992. Furono anni durante i quali vennero fondati l’Università del Piemonte Orientale (con sede a Novara) e il Corso di Laurea in Medicina presso l’Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi ad Orbassano (Torino).

Fu membro dell’Accademia delle Scienze e dell’Accademia di Medicina subalpina, e quindi professore emerito dell’Università torinese. Assai noto in ambito internazionale per i suoi autorevoli studi in particolare sulla plasticità neuronale nel plesso mienterico, sullo sviluppo del sistema neuromuscolare e del sistema visivo, ricevette encomi e vari riconoscimenti come il “Sigillo

d'argento" della Città di Torino, e nel 1988 la "Medaglia d'oro ai benemeriti della scuola, cultura ed arte" del Presidente della Repubblica. Anche dopo aver lasciato l'insegnamento il prof. Filogamo era spesso invitato a convegni e conferenze alle quali presenziava quasi in "punta di piedi" e, avvicinandolo, fu sempre ossequioso, galante nei modi e nel saluto, riservando a chiunque compiacimenti accompagnati da una garbata ironia, suscitando una composta ilarità dei suoi interlocutori, in parte ex allievi che, in momenti di pausa, rievocavano gli anni accademici e il frutto conseguito.

Anch'io ho avuto l'onore di conoscere da vicino questo illustre uomo di Scienza, che talvolta incontravo alla fermata del bus, perché si recava al suo Istituto universitario, come se la nostalgia dell'insegnamento lo guidasse ancora in quella direzione quasi ogni giorno. Durante i nostri occasionali incontri non solo mi "apostrofava" con un appellativo di merito accademico e di cultura che non avevo (e non ho), anche se sapeva della mia professione di giornalista scientifico, ma mi chiedeva: «Quando mi invita ad ascoltare una sua relazione? È lei che ha da insegnare a me...». È inutile dire che tale richiesta mi metteva in imbarazzo, ma un giorno, lo invitai quale relatore al convegno (da me organizzato in collaborazione con altri medici) che ha avuto per titolo "Albert B. Sabin: una vita per la prevenzione – Evoluzione delle vaccinazioni in Italia", che si è tenuto nell'aula magna dell'Azienda ospedaliera Molinette di Torino nel maggio 2008. Avendo accettato con molta semplicità e senza atteggiarsi in alcun modo, non solo mi ha "onorato" ma mi ha trasmesso una lezione di umiltà tanto da rendere doveroso questo breve ritratto. Il ricordo di un maestro di scienza e di vita, che si è spento nel silenzio in una casa di riposo nel gennaio 2018. Quel silenzio che per la verità fa ancora parlare di sé poiché la sua saggezza, a mio avviso, raggiungeva anche la gente comune.

LO SVILUPPO DELLE NEUROSCIENZE

Davide Schiffer

Professore Emerito di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino

Mail: davide.schiffer@unito.it

Lectio magistralis tenuta il 29 gennaio 2018 nell'Aula Magna A.M. Dogliotti, Ospedale Molinette, Torino

Riassunto

Viene fatta una panoramica dello sviluppo delle Neuroscienze a partire dal XIX secolo, doverosamente avendo le radici nell'opera di Ramon y Cajal. La riunione della Neurologia con la Psichiatria, perché aventi in comune la base patologica delle alterazioni, condurrà poi alla nascita di parecchie sub-discipline, molte delle quali assumeranno nel tempo autonomia. La loro indipendenza sia didattica che assistenziale non sconfesserà, anzi potenzierà la base comune neuroscientifica che vedrà la nascita di ulteriori discipline mano a mano che l'avanzamento scientifico le creerà. Nascerà progressivamente una strumentazione sempre più ricca in cui larga parte avranno la biologia molecolare, la neurofisiologia e l'imaging. Vecchi problemi, come quello della coscienza e della memoria, si acuiranno e vedranno un allargamento del concetto di Neuroscienze alle discipline umanistico-filologico-filosofiche, all'arte e alla musica, con una ridiscussione del punto di "demarcazione", ma anche con una maggior presa del relativismo che non potrà non condurre ad una maggior umiltà e maggior rispetto per il prossimo.

Abstract

An overview is made of the development of Neurosciences starting in the XIX century with the roots dutifully in the Ramon y Cajal's work. The union of Neurology with Psychiatry, with a common pathological basis, will give origin to many sub-disciplines many of which will take over time complete autonomy. Their didactic and scientific independence will not disavow and potentiate the common neuroscientific basis from which further disciplines will originate with the scientific advancement. Progressively, an ever richer instrumentation will be born dominated by molecular biology, neurophysiology and imaging. All problems such as those of conscience and memory

will be deepened and the concept of Neuroscience will expand to the humanistic-philological.philosophical disciplines, to art and music with re-discussion of the “demarcation” point, but also with a greater grip of relativism that will not fail to lead to a greater humility and greater respect for the next.

Quando nel lontano 1952 entrai nell'Istituto, allora di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, le Neuroscienze non esistevano. Da non più di quindici anni si era compiuta la riunificazione della Neurologia, prima annessa alla Medicina Interna, con la Psichiatria. L'unificazione superava la vecchia distinzione delle malattie neurologiche del cervello da quelle mentali dell'anima, ma sulla comune patologia cerebrale non avevano dubbi né Ernesto Lugaro, fondatore della scuola neurologica torinese né Dino Bolsi, che gli succedette nella direzione della Clinica nel 1940. I meriti di Lugaro⁽¹⁾ nei confronti delle Neuroscienze, che tutti poi gli riconosceranno, furono l'aver intuito il concetto di sinapsi nel 1893, prima che Sherrington le descrivesse nel 1898⁽²⁾, lo studio della glia e la descrizione della sua morte, la clasmotodendrosi e soprattutto l'aver scritto con Tanzi, il più bel trattato di malattie mentali in Europa, all'insegna di Kraepelin⁽³⁾.

Negli anni '50 del secolo scorso, il clima culturale dominante in Clinica era ispirato più sia alla Psichiatria che alla Neurologia e nella prima, oscillava fra la concezione organicista di Kraepelin⁽⁴⁾, il freudismo e la psichiatria fenomenologica. Kraepelin, a cavallo del XIX e XX secolo con il suo metodo descrittivo e anatomico-patologico fu il capostipite della cosiddetta "Psichiatria imperiale tedesca", guardata con molto rispetto da tutto il mondo, fortemente organicista. Vigeva ancora la distinzione fatta da Dilthey⁽⁵⁾ fra le *Geisteswissenschaften* e le *Naturwissenschaften* (scienze dello spirito e scienze della natura) e, sulla falsariga di Husserl⁽⁶⁾ e Heidegger⁽⁷⁾, primeggiavano Minkowski⁽⁸⁾ con la psichiatria fenomenologica, Jaspers⁽⁹⁾ con la psicologia fenomenologica e Binswanger⁽¹⁰⁾ con la antropologia fenomenologica. Il libro di Michele Torre⁽¹¹⁾, che collaborava con il filosofo Abbagnano, ce ne darà una riuscita sintesi in un libro che proponeva una nuova psicodinamica. Anche Sartre fu un autore ripetutamente chiamato in causa.

La Neurologia per contro era veramente povera in quegli anni e contemplava poche sub-discipline. Alla base del suo progresso vi era ancora e solo il microscopio. Quando cominciai ad usarlo mi resi subito conto che era uno strumento perfetto, ma non era niente se non ci fossero stati due occhi sugli oculari per guardarci dentro e una mente per pensare. Non ci dava l'obiettività sperata e metteva a confronto due mondi, quello suo e quello reale; soprattutto non ci dava l'in sé delle cose, ma un'apparenza nella cui interpretazione incorporavamo la nostra dimensione, in linea con le più recenti posizioni fenomenologiche. Nell'interpretazione della realtà che ci consentiva era incorporato tutto il vissuto scientifico e non dell'osservatore. Gli studi, quasi esclusivamente morfologici, seguivano le tracce di Ramon y Cajal⁽¹²⁾, ed usavano metodi istologici e di impregnazione argentea e riguardavano il neurone, le sue connessioni e le sinapsi, descritte da Sherrington nel 1898 (Fig.

A, B). L'indagine clinica era allora fortemente basata sulle conoscenze anatomiche dell'encefalo e venivano usate ampiamente le mappe citoarchitettoniche di Brodman⁽¹⁴⁾ del 1909 e von Economo del 1925⁽¹⁵⁾ delle funzioni e localizzazioni cerebrali. Eppure con quei mezzi molto limitati erano stati raggiunti concetti fortemente innovativi come quello della plasticità sinaptica, di malattia degenerativa e della mielinoclasia primaria grazie agli studi di Bonhöffer, di Van Bogaert, Lhermitte e altri⁽¹⁶⁾. Vogt⁽¹⁷⁾ aveva emesso la sua complicata teoria della Bioclisi e Patoclisi, sfiorando il premio Nobel, ed era stato chiamato a Mosca nel 1927 per esaminare il cervello di Lenin morto per un ictus nel 1924. Il cervello venne tagliato in 31.000 sezioni, tuttora conservate con il cervello di Stalin e altri nel Pantheon dei cervelli a Mosca. Lo studio durò due anni. La conclusione fu che Lenin era “un atleta delle associazioni” ed una persona intelligente. Un referto non venne mai stilato e nessuno seppe da Vogt che cosa avesse visto in quel cervello. Vogt ricevette in premio un milione di rubli che non trasferì in Germania. La rendita di quei soldi servì poi parecchi anni dopo a Vogt per mandare avanti un piccolo istituto di ricerca, lo *Hirnforschungsinstitut* a Neustadt nello Schwarzwald (Foresta nera) dove era stato confinato dai nazisti. Nel 1954-55 lavorai presso quell'Istituto e chiesi a Vogt che cosa avesse trovato nel cervello di Lenin, ma anche a me non esibì il suo referto. Nessuno seppe mai cosa Vogt avesse effettivamente visto in quel cervello (Fig. 1A, B, C).

Sul piano neurofisiologico-clinico il campo era allora dominato dalla *spike* e dall'interesse per le pompe Na/K e l'ATP, la polarizzazione e depolarizzazione di membrana e la trasmissione da un nodo di Ranvier all'altro e dall'applicazione clinica dell'elettroencefalografia, con i ritmi beta e le onde alfa, theta e delta, scoperta nel 1933 da Berger proprio nell'Istituto di Vogt quando era ancora a Berlin-Buch (Fig. 3).

Quando andai in Germania a lavorare con Vogt, ricordo una sua esigenza che forse precorreva interpretazioni fenomenologiche di decenni posteriori: pretendeva che le cellule in studio venissero non solo fotografate, ma disegnate, perché i disegni riteneva contenessero l'interpretazione personale che la fotografia non dava (Fig. 3C). Era questa una concezione neuro-fenomenologica *ante litteram* secondo Husserl, critico della “matematizzazione della natura” propugnata da Galileo Galilei e da Newton, come apparso nel suo famoso libro del 1954⁽¹⁸⁾ e favorevole all'esperienza di coscienza, da cui discese anche il concetto di “pregiudizio” secondo Gadamer⁽¹⁹⁾. Disegnare significava denominare e quindi conoscere, ma questo era già noto fin dai tempi del nominalismo e degli universali di Guglielmo d'Occam e si era compendiato nel detto di Linneo: *Nomina si nescis, perit cognitio rerum*^(20,21) che più tardi verrà racchiuso da Umberto Eco⁽²²⁾ nella frase: *stat rosa pristina nomine, nomina nuda tenemus*

A partire dagli anni sessanta il progresso di quelle che saranno le Neuroscienze fu veloce e non si fermò più. La neurofisiologia clinica, praticamente rappresentata dall'elettroencefalografia, si arricchì dapprima dell'elettromiografia, poi dei “potenziali evocati” che consentivano di registrare le risposte a stimoli sensitivi e sensoriali, mentre la neurofisiologia sperimentale sviluppava nuove possibilità con la registrazione mediante elettrodi di profondità e di superficie. Su questa scia nacque “elettrocorticografia” (Fig. 4) con posizionamento degli elettrodi sotto il cranio direttamente sulla superficie della corteccia cerebrale. Ricordo appena i contributi fondamentali di Moruzzi sul sonno e la sostanza reticolare e poi quelli moderni di Strata, Terzuolo, Benfenati, Bentivoglio, Berluchi, Lacquaniti e altri.

A partire dagli anni settanta si ebbe lo sviluppo da un lato della tecnica del *patch clamp* (Fig. 3D) per lo studio dei canali ionici della membrana cellulare e dall'altro della biologia molecolare e neuro-immunologia cui corrispose quello dell'immunoistochimica che soppiantò l'istochimica e l'istoenzimologia e fiorirono gli studi sul metabolismo energetico e sulle idrolasi, l'apparato di Golgi e il reticolo endoplasmatico, la sintesi proteica, la degradazione (ERAD) e l'UPR (*Unfolding protein response*) delle proteine, dell'apparato lisosomiale e proteosomiale (Fig. 4B). Ricordo appena la novità che costituirono la catena della degradazione proteica nel proteasoma con in primo piano l'Ubiquitina, la Neuropatologia in genere e le Miopatie. Comparvero le prime descrizioni delle inclusioni cellulari nelle malattie degenerative, come ad esempio la SLA nel cui studio epidemiologico e genetico avrà notorietà internazionale Adriano Chiò (Fig. 5A).

La Società di Neuroscienze nacque nel 1969 in USA e si estese ad includere tutte le discipline che avevano a che fare in un qualche modo con il sistema nervoso centrale (SNC) anche se l'elenco non era completo, perché alcune discipline appartenevano a due campi, come la Neurooncologia (Fig. 5B).

Nel 1987 nacque la *deep brain stimulation* (DBS) (Fig. 6) ad opera di Benabid di Lione e si sviluppò la terapia stereotassica del m. di Parkinson che largo seguito ebbe in tutto il mondo e si diffuse l'uso del casco di Leksell. I nuclei mirati dalla DBS furono il VIM del talamo, il globo pallido interno e il nucleo sub-talamico.

Negli anni '90 si aggiunse alle encefalopatie spongiformi (m. di Creutzfeldt-Jakob) l'encefalopatia bovina che andò sotto il nome di “mucca pazza” e che imperversò negli anni '80 a partire dall'Inghilterra. Era stata descritta la proteina prionica responsabile da Prusiner nel 1982 per cui ebbe il Nobel nel 1987. Ebbi l'onore di pubblicare con lui un lavoro su un caso italiano di Malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker dovuto alla proteina prionica (Fig. 23). Ricordo che la “mucca pazza” fu debellata in Italia grazie all'équipe di Maria Caramelli dell'Istituto Zooprofilattico di Torino, diventato recentemente Centro

di riferimento europeo per questa malattia. Il quadro istologico era caratteristico e Elio Lugaresi vinse il premio della American Academy of Neurology nel 1997 per la natura prionica dell'Insonnia Familiare Fatale (Fig. 7).

All'inizio degli anni novanta prese l'avvio la coltura *in vitro* delle cellule staminali neurali normali o elementi neuroepiteliali primitivi derivanti dal tubo neuronale e dalle matrici germinative (strato sub-ventricolare e granulare dell'ippocampo) capaci di sostenere la neuro-gliogenesi embrionale e dell'adulto (Fig. 8). Ricordo soltanto per brevità che in quegli anni nasceva la famosa pecora Dolly in cui nuclei di cellule somatiche erano stati trasferiti in cellule embrionali denucleate. La pecora ebbe una morte prematura, perché si pensava che avesse avuto al momento del concepimento la stessa età della madre da cui provenivano le cellule e che avesse quindi telomeri già più corti. Questa supposizione fu poi smentita. Seguì la nota storia delle cellule staminali totipotenti, multipotenti, mesenchimali, impegnate a diventare neuroni che vennero sperimentate nel tentativo di sostituire neuroni morti in ictus ischemici o emorragici e nelle malattie degenerative. Come tutti sanno, il tentativo non ebbe successo e a questo non fu estraneo il fatto che una neurogenesi endogena spontanea nei mammiferi, nell'uomo in particolare, non esiste come nei pesci, urodeli etc. Nelle malattie degenerative si hanno segni di una tentata neurogenesi, ma abortita subito. Si sviluppò la teoria che i tumori cerebrali nascessero per trasformazione neoplastica delle cellule staminali neurali normali e seguì la coltura delle cellule staminali tumorali responsabili della crescita, recidiva e resistenza alla chemio-radio-terapia dei gliomi maligni e nacquero i concetti di *niches* dove queste si annidavano e di *microenvironment* che le regolava (Fig. 9). Tutta la questione della rigenerazione neuronale fu ripresa, dopo l'iniziale spinta della Rita Levi-Montalcini, con i notevoli contributi di Ferdinando Rossi sul cervelletto e di Elena Cattaneo sulla corea di Huntington.

Dopo la TAC, nacque la Risonanza magnetica (MRI) nella sua forma convenzionale che ebbe grande importanza diagnostica e nelle sue forme avanzate come la MRI a diffusione e soprattutto quella funzionale (RMf) fecero la loro comparsa nei primi anni duemila. L'associazione fra RMf e l'avanzante neuro-cognizione segnò lo sviluppo di un nuovo *brain mapping* (Fig. 11A) e consentì la nascita di nuove concezioni sulla genesi della "coscienza" e della "memoria" e con tecnica BOLD (*Blood oxygenation level dependent imaging*) (Fig. 11B), il flusso sanguigno e l'ossi- e carbossi-emoglobina e il gioco dell'ATP ci ha portati più vicini a capire la nascita del pensiero. Ricordo che i dati sulla memoria venivano a confermare quelli di Kandel, premio Nobel, ottenuti su *Aplysia californica* e *Drosophila melanogaster* sull'importanza dell'ippocampo, del lobo frontale e delle sinapsi in cui si svolge una sintesi proteica per la memoria a lungo termine, mentre per quella a breve la

modificazione è soltanto funzionale (Fig. 11). La Trattografia invece, con tensore di diffusione, ha spinto in avanti il vecchio connessionismo e ha condotto al concetto di “connettoma” di Seung (Fig. 12B). Menziono appena le novità scaturite dall’immunofluorescenza (Fig. 13).

Non dev’essere trascurato lo sviluppo della chirurgia stereotassica, dell’endoscopia vascolare e funzionale e dell’uso del microscopio in neurochirurgia, nonché il perfezionamento della radioterapia stereotassica, conformazionale, con fotoni, adroterapia con protoni ioni carbonio, gamma knife etc. Ricordo la magnetoencefalografia che registra i campi magnetici dell’attività elettrica del cervello da correnti tangenziali con meno distorsione e l’imaging ottico in cui si introducono nelle cellule nervose geni associati a quello della luciferasi che segnerà dopo somministrazione di luciferina l’avvenuta transfezione. Connesse sono le procedure di optogenetica che permettono di attivare e disattivare specifici neuroni modificati geneticamente usando solo un impulso di luce, in cui si è reso benemerito Fabio Benfenati. Le opsine sono un particolare tipo di canale ionico che si apre in risposta alla luce, per esempio la rodopsina. Questa può essere indotta transgenicamente in neuroni specifici oppure geni si possono inserire mediante virus. Si possono identificare gruppi cellulari che hanno le stesse caratteristiche funzionali e molecolari e, attraverso l’induzione, stimolare o inibire un set di cellule che appartengono a un certo circuito. Si prevede l’uso nel Parkinson, nell’epilessia, nell’espressione genica e persino nella memoria. Ricordo l’effetto genetico on/off sulla neurogenesi corticale.

La BCI o *brain computer interaction* consiste nella fusione dell’elettroencefalografia con dispositivi più o meno grandi in grado di leggere il pensiero con il fare eseguire, di conseguenza, operazioni ad altri dispositivi o a interagire con computer, *tablet* e *smartphone*. I segnali elettrici vengono captati e trasmessi attraverso onde radio mediante dispositivi indossabili. E’ utile per pazienti con paralisi o per la neuro-riabilitazione o per restituire funzioni sensoriali, p.e. gli impianti cocleari o retinici. Campione in questo campo è Micera del Sant’Anna di Pisa con la costruzione di neuroprotesi che tutti conosciamo. Una menzione merita anche il nuovo concetto di Placebo di Fabrizio Benedetti, perché in linea con gli effetti somatici di eventi psichici⁽²⁴⁾.

Ricordo ancora la Stimolazione Magnetica Transcranica, il *cognitive training* per la riabilitazione, l’elettroencefalografia ad alta risoluzione, il neuromarketing e l’elettrocorticografia – EcoG per le dinamiche evento-correlate. Un significato particolare è venuto assumendo la tecnica del CRISPR/Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) che consente di introdurre un RNA-guida nella cellula e di tagliare il genoma cellulare in un punto voluto rimuovendo o aggiungendo geni. Questa nuova procedura promette

ottimi risultati in medicina e oncologia, ma sta destando non poche preoccupazioni dal punto di vista etico e legale.

Sul piano del neuro-cognitivismo, lo sviluppo del concetto dei “neuroni specchio” di Rizzolatti⁽²⁵⁾ ha prodotto una ricca letteratura tendente a interpretare la mente umana viepiù in termini di “*embodiment*”, arrivando a concepire la percezione in termini sensorimotori⁽²⁶⁾. Ricordo ancora la Diagnosi integrata dei gliomi con l’introduzione dell’analisi genetica, lo studio del DNA, *damage and repair*, e i finora vani tentativi della chemioterapia nel debellare i tumori cerebrali. E’ opportuno però ricordare che in risposta ai fallimenti della medicina, si sono sviluppate critiche ai metodi scientifici di approccio, non solo su base fenomenologica e quantistica⁽²⁷⁾, ma anche specifiche al valore della curva di Gauss con il significato del “cigno nero”, dell’impossibilità delle previsioni e dei sistemi complessi⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Volutamente non ho trattato del problema della coscienza che affligge le Neuroscienze da sempre. Si è passati da un’interpretazione puramente filosofica a quella anatomo-clinica per finire nel discorso computazionale-informatico che vede nell’accesso cosciente dovuto a vie lunghe occipito-frontali, nella partecipazione sub-liminale dell’inconscio e l’integrazione talamo-corticale le basi della coscienza⁽³¹⁻³⁴⁾.

Parlare del futuro delle Neuroscienze è azzardato, ma c’è chi l’ha fatto⁽³⁵⁾ e le previsioni tratte da Bizzi e da Meldolesi^(36,37) sono su per giù le seguenti: decifrare l’intricato circuito neurale del cervello; tecnologie di telecinesi, la possibilità di registrare i sogni e inviarli per posta elettronica; l’impianto e cancellazione di memori; cure definitive per malattie neurologiche; l’esplorazione spaziale a distanza in tempo reale, con robot diretti da «astronauti» sulla Terra.

Il progresso delle Neuroscienze non si è compiuto soltanto nello sviluppo della tecnologia nell’ambito dell’*imaging*, del DNA e del cognitivismo, ma anche nell’allargare il concetto di Neuroscienze a includere l’intero prodotto del pensiero dell’uomo. La definizione di scienza è passata con Kuhn ad attenuare la distinzione fra scienze dure, come la matematica e la fisica, a scienze molli come quelle bio-mediche, e si è estesa a tutto il settore storico-filosofico-umanistico, pur nel rispetto del metodo scientifico con rigore logico ed oggettività. Sono rimaste escluse le non-scienze e il punto di “demarcazione”, così discusso da Popper, è rimasto ancora incerto. La semiotica, sia in senso linguistico che filosofico, la filosofia, la scienza del linguaggio e delle emozioni fino alle discipline umanistiche sono entrate a buon diritto nell’ambito delle Neuroscienze in quanto hanno a che fare in un modo o nell’altro con la mente umana concepita in accoppiata con il cervello. La sfera umanistico-filosofica ha reclamato il diritto a dire la sua sul problema della mente, occupandosi dei suoi prodotti⁽³⁸⁾.

Accanto al darwinismo culturale, al neurocognitivismo, si è posta la narratologia e la Neuronarratologia che cercano di comprendere ciò che le storie fanno con la mente, e ciò che la mente può fare con le storie^(39,40). A questo punto devo inserire il contributo dei “neurostorici”⁽⁴¹⁾ che con il concetto di “Memi” o “culturgeni” hanno recuperato alla storia la preistoria e hanno interpretato l’evoluzione culturale dell’uomo come un connubio fra neolamarckismo/neo-darwinismo spiegando perché noi usiamo idee o atti già presenti nel paleo-neolitico e quindi siamo dei “nani sulle spalle di giganti”, come aveva detto Bernardo di Chartres nel 1130: *nos esse quasi nanos gigantum humeris insidentes*.

E’ sorto il problema della creatività, che consiste nel cogliere i rapporti fra cose o idee in modo nuovo o nel formulare intuizioni non previste dagli schemi di pensiero abituali o tradizionali, discussa se sostenuta da una rete associativa o da una localizzazione prefrontale⁽⁴²⁾. E’ nata una Neuroestetica, punto di incontro fra scienziati e teorici, che include i rapporti fra scienza e musica, il bello, le arti in genere. Ai “rischi” del riduzionismo e agli “spettri” del determinismo biologico si è ipersensibilizzata la comunità umanistica⁽³⁸⁾ che rivendica il diritto dell’arte e della narrativa di essere al centro dello studio dei processi creativi. Vi hanno contribuito sia Zeki⁽⁴³⁾ che Kandel⁽⁴⁴⁾ e al fondo ci ritroviamo con l’emozione. Giungiamo quindi con Barenboim⁽⁴⁵⁾, Sachs⁽⁴⁶⁾ e Avanzini⁽⁴⁷⁾ alla Nussbaum⁽⁴⁸⁾ con il valore conoscitivo delle emozioni, già sostenuto da Damasio⁽⁴⁹⁾, e al contenuto espressivo della musica rappresentato come onirico, come appartenente ad un altro mondo, come se si rivolgesse al nostro “profondo” e cioè all’essenza dell’umanità.

Che cos’è quest’essenza? Non l’inconscio di Freud, non il connettoma di Seung⁽⁵⁰⁾ o la sub-liminalità di Dehaene⁽³³⁾, cos’è? E’ forse il prossimo traguardo delle Neuroscienze?

Che dopo di noi nell’evoluzione nasca un essere che ci superi è probabile, ma solo da una nuova speciazione. Il “profondo” o “essenza dell’uomo” di Nussbaum, l’“essere” di Sartre⁽¹²⁾ o di Heidegger⁽⁷⁾ sono il semplice frutto della nostra complessità evolutiva e legati all’evoluzione tecnologica delle neuroscienze oppure...? Viviamo in epoca fenomenologica (e chi meglio di Eugenio Borgna, insigne psichiatra fenomenologo successo a Morselli nella direzione dell’Ospedale Psichiatrico di Novara, può testimoniare?) e dobbiamo tenere conto dell’irraggiungibilità della cosa in sé, del noumeno (*Das Ding an sich*) di Kant; del “pregiudizio” e del Principio antropico; dei mezzi di indagine che modificano la realtà; della tecnologia che modifica la realtà a nostro vantaggio (e svantaggio); del *τὰ πάντα ῥεῖ καὶ οὐδὲν μένει* di Eraclito che tutto cambia, compresa questa affermazione. La nostra evoluzione culturale ci porta a vivere sospesi e a lottare contro l’ideologizzazione, il nostro nemico.

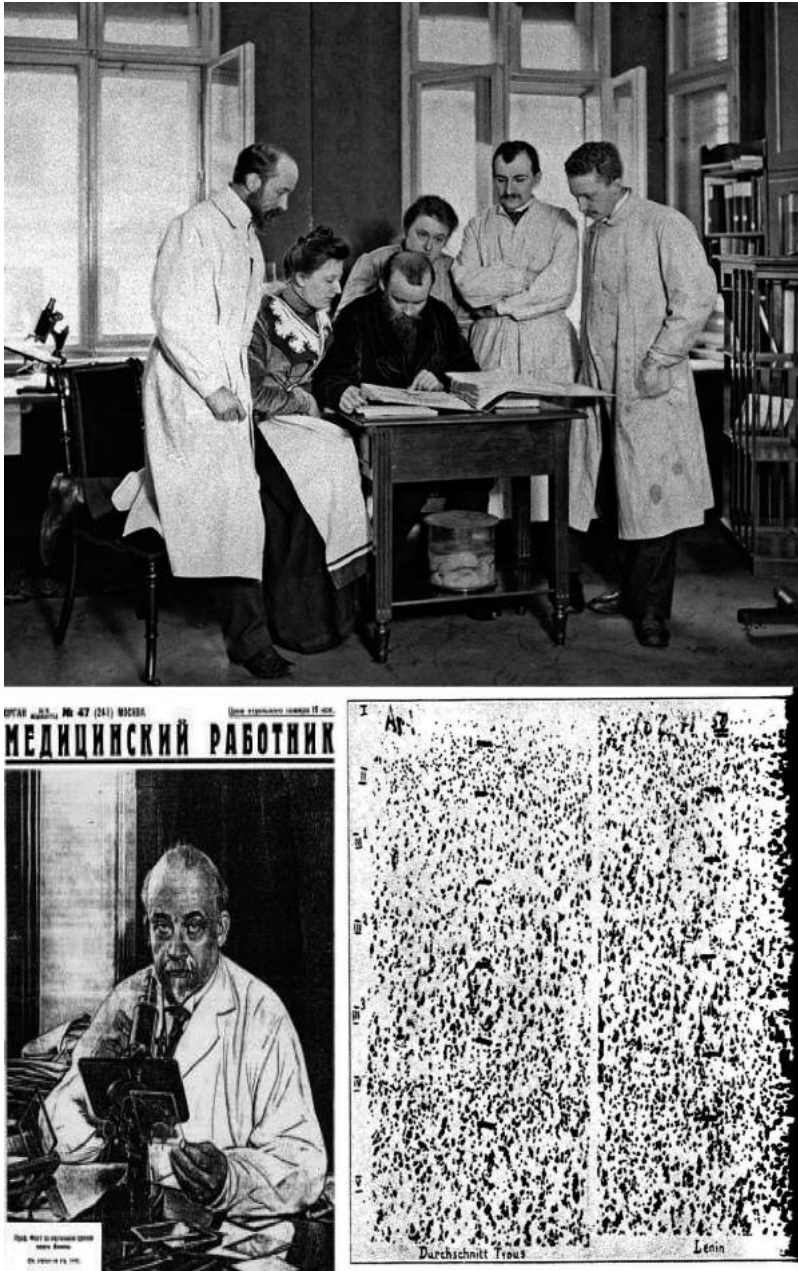


Figura 1. A – Il prof. Vogt con Cécile Vogt e il prof. Brodmann (a sinistra);
B – Il prof. Vogt al microscopio; C – Strati corticali con la colorazione di Nissl.

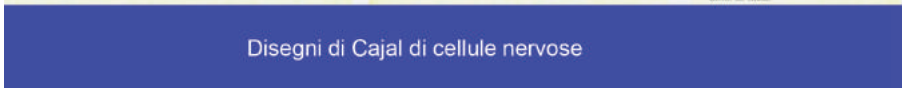


Figura 2. A – Sua maestà il neurone (colorazione di Nissl) B – Disegni a mano di neuroni fatti da Cajal.

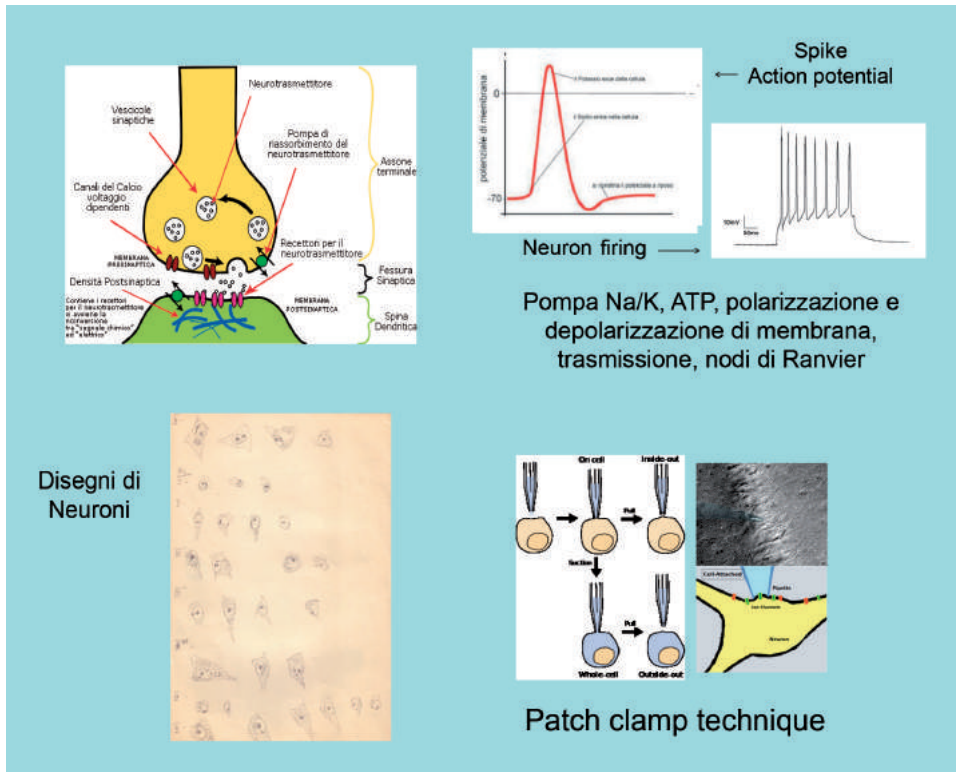
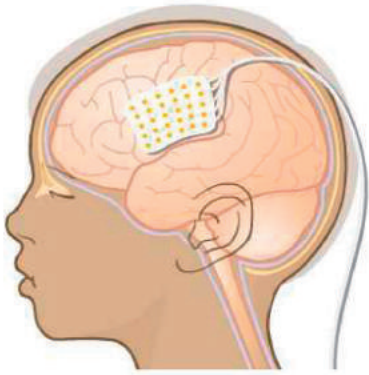


Figura 3. A – Sinapsi; B – Potenziale d'azione; C – Disegni a mano di neuroni eseguiti allo Hirnforschungsinstitut di Neustadt; D – Tecnica Patch clamp.



Elettrocorticografia

E poi i contributi alle Neuroscienze
di
Moruzzi, Terzuolo, Strata, Berlucchi,
Benfenati, Bentivoglio, Lacquaniti etc

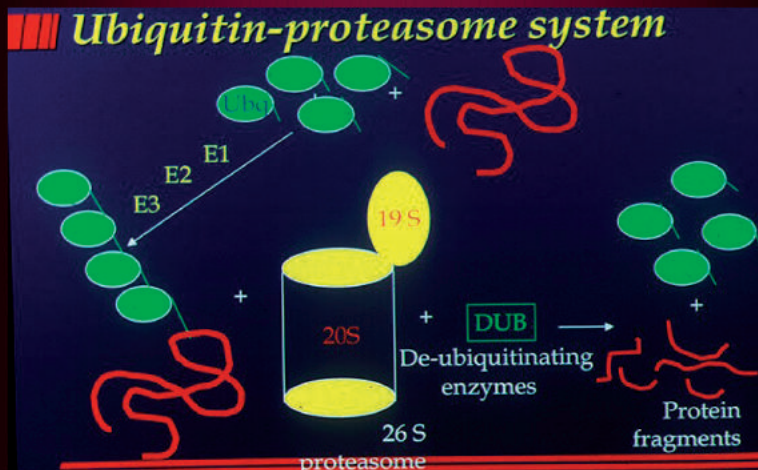


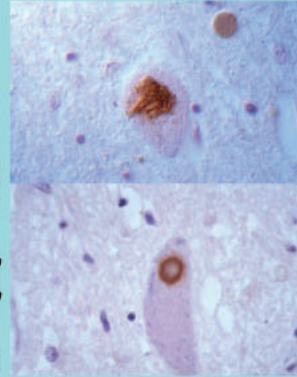
Figura 4. A – Elettrocorticografia; B – Il sistema ubiquitinico- proteasomico.

Inclusioni citoplasmatiche nella SLA

Schiffer D, Autilio-Gambetti L, Chiò A, Gambetti P, Giordana MT, Gullotta F, Migheli A, Vigliani MC.

Ubiquitin in motor neuron disease: a study at the light and electron microscope.

J Neuropathol Exp Neurol 1991, 50,463



Gli studi di epidemiologia e di genetica proseguiranno e condurranno a notorietà internazionale Adriano Chiò di Torino e Letizia Mazzini di Novara

Neuroanatomia
Neurobiologia
Neuroeconomia
Neuroetica
Neurofilosofia
Neuroimaging
Neurologia
Neuromarketing
Neuro-oncologia
Neuropsicologia clinica
Neuroscienze contemplative
Psicofarmacologia
Psicologia cognitiva
Psicologia fisiologica
Psiconeuroendocrinoimmunologia

Psicoterapia
Scienze cognitive
Intelligenza artificiale
Filosofia della mente
Etica

Figura 5. A – Inclusioni citoplasmatiche nella SLA; B – Discipline facenti parte delle Neuroscienze.

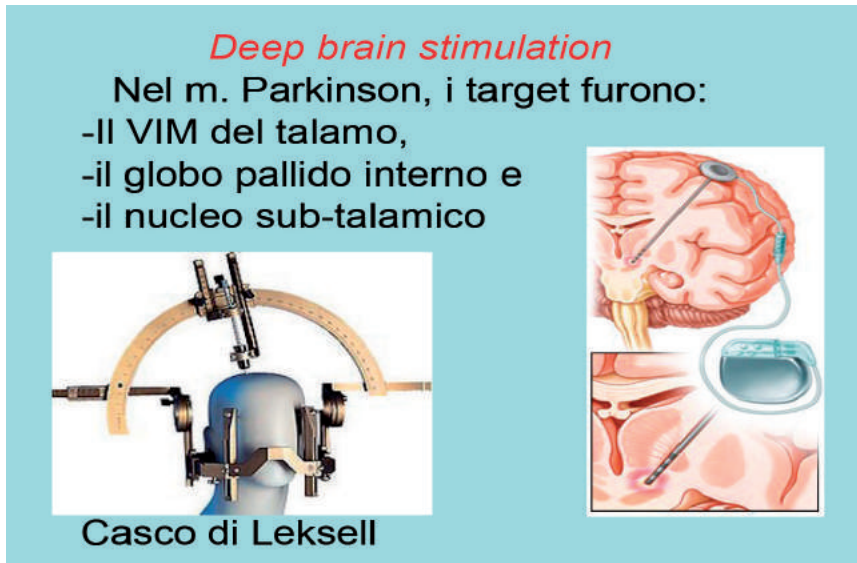


Figura 6. Stimolazione cerebrale profonda e casco di Leksell.

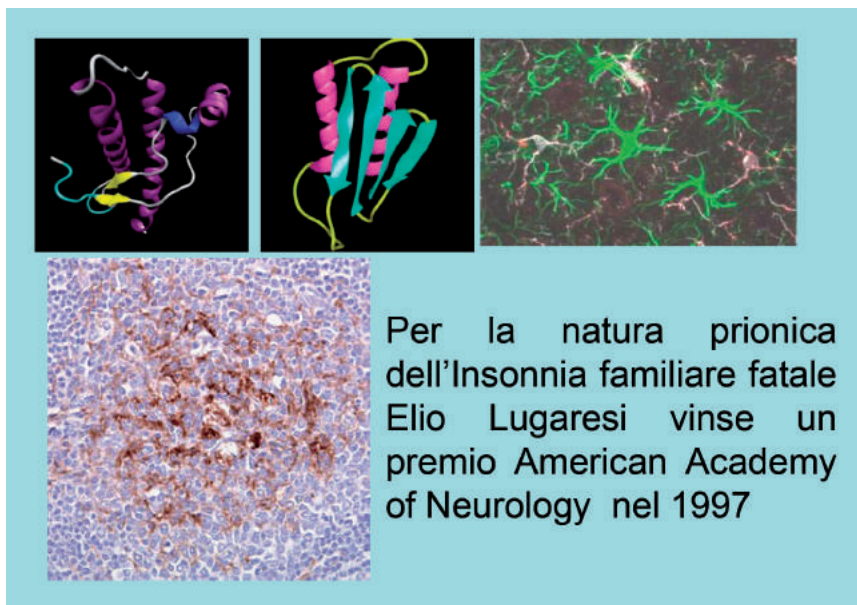


Figura 7. A, B – Proteina prionica; C – Astrociti reattivi e accumuli di proteina prionica; D – Depositi di proteina prionica.

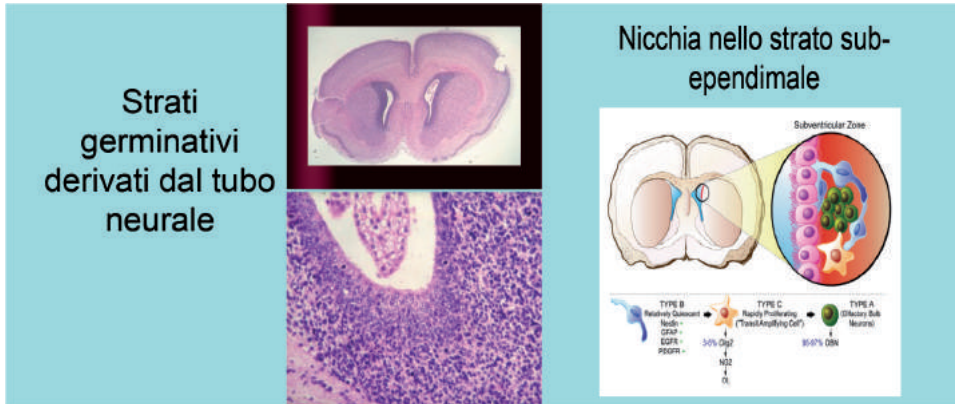


Figura 8. A – Matrice germinativa nella parete laterale dei ventricoli (ratto); B – Nicchia nello strato sub-ependimale del ventricolo laterale contenente cellule staminali neurali.

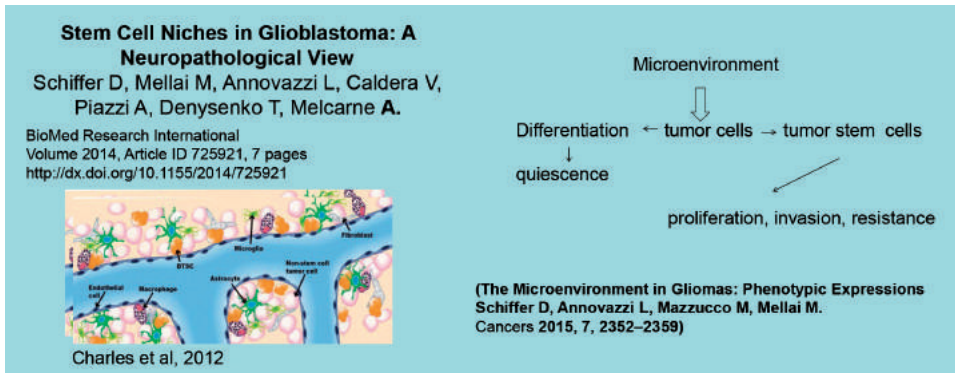


Figura 9 A – Nicchia peri-vascolare; B – Inter-conversione fra cellule tumorali staminali e cellule tumorali.

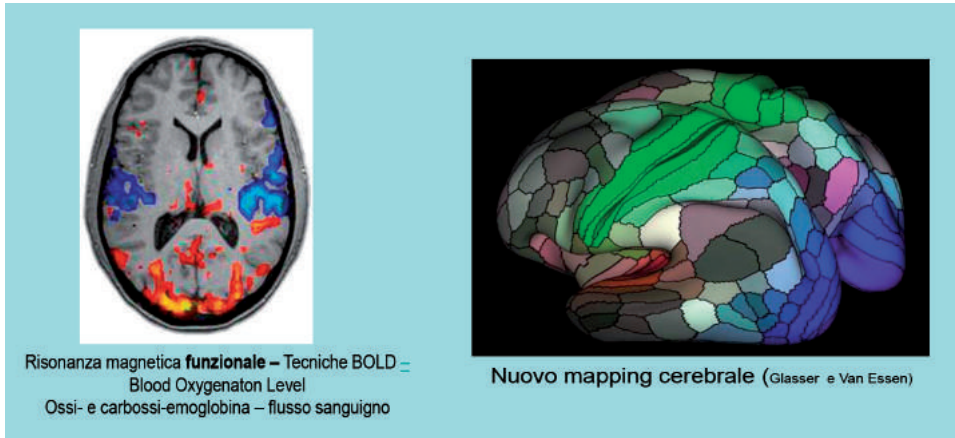


Figura 10 A – Risonanza Magnetica funzionale. Tecnica BOLD, B – Mapping cerebrale con le nuove tecniche.

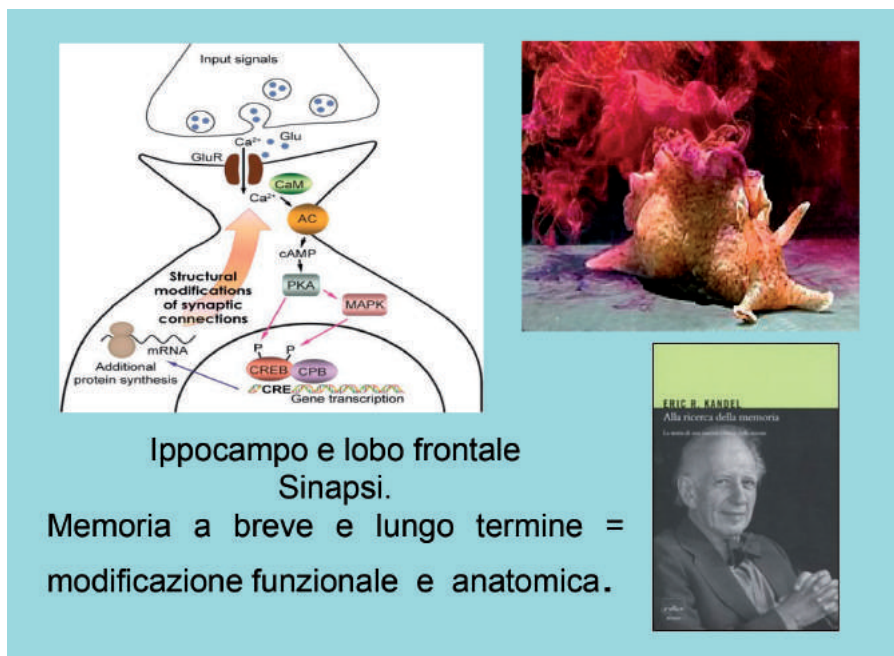


Figura 11 A – Costituzione di una sinapsi; B – La Aplysia Californica; C – Eric Kandel.

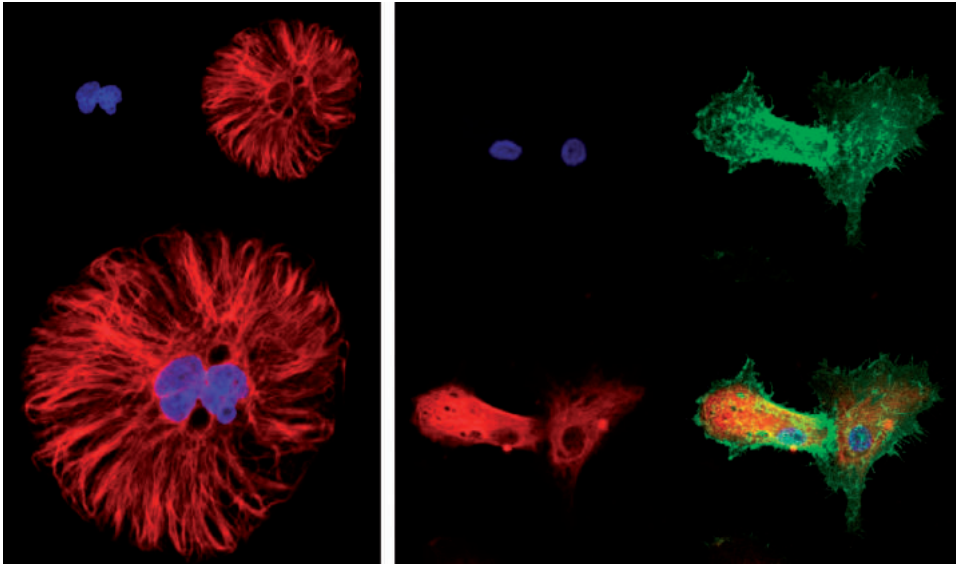


Figura 12 A – Immunofluorescenza. Progenitore gliale esprimente GFAP; B – Doppia immunofluorescenza per GFAP e Nestina nelle stesse cellule.

Nel testamento spirituale di Giorgio Macchi, insigne neurologo della Cattolica a Roma, diceva: “ricerca la verità senza illuderti di poterla trovare; ascoltare molto e parlare poco; capire le ragioni degli altri”. In un mio libro⁽²¹⁾ concludevo che la lotta contro l’ideologizzazione si compie attraverso la cultura e l’esercizio della critica (rispondere ai perché?) e questo comporta l’umiltà che rifiuta l’autoreferenza e l’uso della propria autorità ufficiale.

BIBLIOGRAFIA

1. Lugaro E. *Sulle connessioni tra gli elementi nervosi della corteccia cerebellare con considerazioni generali sul significato fisiologico dei rapporti tra gli elementi nervosi*. Riv Sper Fren. 1894; 20: 297-331.
2. Sherrington C S. *The central nervous system*. In: Foster M (ed). Textbook of Physiology, Vol 3. MacMillan, London, 1897.
3. Tanzi E, Lugaro E. *Trattato delle malattie mentali*, 2 vols., 2nd edn. Società Editrice Libreria, Milano, 1914/1916/1923.
4. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aertze*. Julius Barth, Leipzig, 1896.
5. Dilthey W. *Einleitung an die Geisteswissenschaften*. Dunker & Humblot, Leipzig, 1883.
6. Husserl E. *Ricerche logiche*. Il Saggiatore, Milano, 1961. *Idee per una fenomenologia pura e per una filosofia fenomenologica (libro primo)*. Einaudi, Torino, 1981.
7. Heidegger EM. *Essere e tempo*. Longanesi, Milano, 2005.
8. Minkowski E. *Il tempo vissuto. Fenomenologia e Psicopatologia*. Einaudi, Torino, 2004.
9. Jaspers K. *La mia filosofia*. Einaudi, Torino, 1946.
10. Binswanger L. *Per un'antropologia fenomenologica*. Feltrinelli, Milano, 2007.
11. Torre M. Esistenza e progetto. *Fondamenti per una psicodinamica*. Edizioni Medico-scientifiche, Torino, 1982.
12. Sartre JP. *L'essere e il nulla*. Mondadori. Milano, 2008.
13. Cajal RS. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*, 2 vols, Maloine, Paris, 1909/1911.
14. Brodman K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Johann Ambrosius Barth. Leipzig, 1909.
15. Von Economo C, Koskinas GN. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Atlas mit 112 mikrophotographischen Tafeln in besonderer Mappe*. Verlag von Julius Springer, Wien, 1925.
16. Schiffer D. *La neurologia e le sue basi anatomiche e patologiche*. UTET, Torino, 1986.
17. Vogt O. *Opere classiche*.
18. Husserl E. *La crisi delle scienze europee e la fenomenologia trascendentale*. Il Saggiatore, Milano, 2008.
19. Gadamer HG. *Verità e metodo. Lineamenti di un'ermeneutica filosofica*. Bompiani, Milano, 2001.
20. Linnaeus. *Systema naturae. Per regna tria naturae secundum classes, ordines, genera, species cum characteribus differentiis, sinonimis, loci*. Holmiae, Salurentii Salvii, 1758.
21. Schiffer D. *Attraverso il microscopio. Neuroscienze e basi del ragionamento clinico*. Springer, Milano, 2011.

22. Eco U. *Il nome della rosa*. Bompiani, Milano, 2018.
23. Kretschmar HA, Kufer P, Riethmüller G, DeArmond S, Prusiner SB, Schiffer D. *Prion protein mutation at codon 102 in an Italian family with Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome*. Neurology. 1992; 42(4): 809-10.
24. Benedetti F. *Effetti placebo e nocebo. Dalla fisiologia alla clinica*.
25. Fioriti, 2016; *La speranza è un farmaco. Come le parole possono vincere la malattia*, Mondadori, Milano, 2018.
26. Rizzolatti G, Gnoli A. *In te mi specchio. Per una scienza dell'empatia*. Rizzoli, Milano, 2016.
27. Caruana F, Borghi A. *Il cervello in azione*. Il Mulino, Bologna, 2017.
28. Heisenberg W. *Fisica e filosofia*. Il Saggiatore, Milano, 2013.
29. Taleb NN. *Il cigno nero*. Feltrinelli, Milano, 2008.
30. Morin E. *La sfida della complessità*. GaiaMente, Milano, 2017.
31. Ceruti M. *La fine dell'onniscienza. Epistemologia della complessità*. Studium, Roma, 2015.
32. Crick FC, Koch C. *What is the function of the claustrum*. Philos Trans R Soc London Biol Sci, 30 giugno, 2005.
33. Edelman G. *Darwinismo mentale. La teoria della selezione dei gruppi neuronali*. Einaudi, Torino, 1995.
34. Dehaene S. *Coscienza e cervello. Come i neuroni modificano il pensiero*. Raffaello Cortina Editore, Milano, 2014.
35. Tononi G. *Un viaggio dal cervello all'anima*. Codice, Torino, 2014.
36. Kaku M. *Il futuro della mente*. Codice, Torino, 2014.
37. Bizzi E. *In Forum delle Neuroscienze*, Roma, 2016.
38. Meldolesi GN. *Neuroscienze e neuro tecnologie: il futuro è alle porte. Fondazione Il neurone*, Roma, 2017.
39. Gervasio P. *Le particelle elementari dell'esistenza*. Doppiozero, 6 ottobre, 2014.
40. Cometa M. *Perché le storie ci aiutano a vivere. La letteratura necessaria*. Raffaello Cortina, Milano, 2017.
41. Calabrese S. *Neuronarratologia. Il futuro dell'analisi del racconto*. Archetipo Libri, 2010.
42. Smail DL. *Storia profonda. Il cervello umano e l'origine della storia*. Bollati Boringhieri, Torino, 2017.
43. Benfenati F. *L'arte del ricercare. Creatività nell'arte e nella ricerca scientifica*. SpiWeb, Società di Psicoanalisi Italiana, 11 ottobre, 2017.
44. Zechi S. *La visione dall'interno: arte e cervello*. Bollati Boringhieri, Torino, 2003.
45. Kandel E. *Arte e neuroscienze. Le due culture a confronto*. Feltrinelli, Milano, 2017.

46. Barenboim D. *La musica sveglia il tempo*. Feltrinelli, Milano, 2007.
47. Sachs O. *Musicofilia. Racconti sulla musica e il cervello*. Adelphi, Milano, 2010.
48. Avanzini G. Longo T, Majno M, Malavasi S, Martinelli D. *Filogenesi e ontogenesi della musica*. Franco Angeli, Milano, 2012.
49. Nussbaum MC. *L'intelligenza delle emozioni*. Il Mulino, Bologna, 2013.
50. Damasio AR. *L'errore di Cartesio. Emozione, ragione e cervello*. Adelphi, Milano, 1995.
51. Seung S. *Connettoma. La nuova geografia della mente*. Codice, Torino, 2013.

NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Dario Roccatello, Savino Sciascia, Simone Baldovino

SCU Nefrologia e Dialisi, Ospedale HUB S. Giovanni Bosco e Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino, Piazza del Donatore di Sangue 3, 10154 Torino

Mail: dario.roccatello@unito.it

Parole chiave: *Lupus Eritematoso Sistemico*

LES

Epidemiologia

Patogenesi

Immunosoppressori

Farmaci biologici

Key words: *Systemic Erythematosus Lupus*

SLE

Epidemiology

Pathogenesis

Immunosuppressors

Biological therapies

Riassunto

L'introduzione della terapia steroidea ha cambiato drammaticamente l'andamento clinico ed ha ridotto la mortalità della nefrite lupica (NL), una delle manifestazioni più gravi del lupus eritematoso sistemico (LES). Dagli anni '50, altri immunosoppressori hanno aiutato a mantenere la remissione, preservando la funzionalità renale, ma non prevenendo la tossicità correlata al trattamento. Gli effetti avversi della terapia, in particolare quelli secondati all'uso a lungo termine di corticosteroidi, limitano l'aderenza terapeutica con una riduzione dell'efficacia del trattamento. Inoltre, un sottogruppo di pazienti con LES / LN non risponde all'immunoterapia standard. È quindi necessario individuare regimi di trattamento che non prevedano l'utilizzo di steroidi e che nel contempo riescano a controllare le forme di malattia refrattarie alla terapia immunosoppressiva.

convenzionale: i farmaci biotecnologici rappresentano un approccio molto promettente. Il rituximab è un anticorpo monoclonale umano murino/umano diretto contro il recettore CD20 delle cellule B. Inizialmente impiegato nel trattamento del linfoma non Hodgkin, presenta un eccellente profilo di sicurezza. Evidenze recenti hanno dimostrato l'efficacia della deplezione B linfocitaria nel trattamento di diverse malattie su base autoimmune. L'efficacia del rituximab in pazienti affetti da LES e LN è stata confermata in molti studi osservazionali. Tuttavia, le esperienze preliminari non sono state confermate in due ampi trial randomizzati controllati che hanno valutato l'uso del rituximab per il trattamento del LES, associato o meno a LN. I motivi di questo insuccesso sono stati ampiamente discussi all'interno della comunità medica. Esiste un consenso generale sul fatto che il mancato raggiungimento degli *outcome* dei due trial sia imputabile ad alcuni aspetti della progettazione dello studio (uso di steroidi, dimensioni del campione e la scelta degli *endpoint* utilizzati). Nonostante la mancanza di conferma dei trial controllati, l'esperienza clinica accumulata depone a favore dell'efficacia del rituximab nel trattamento del LES / LN. In linea con queste osservazioni, soprattutto quando inserito in un protocollo intensificato di terapia di induzione, pare che il RTX rappresenti una valida opzione terapeutica, soprattutto in pazienti per i quali risulta controindicata una terapia di mantenimento con immunosoppressori e steroidi. Verranno qui discussi anche i risultati ottenuti nella cura del LES / LN con l'uso di altri farmaci biotecnologici.

Abstract

The outcome of lupus nephritis (LN) has changed since the introduction of glucocorticoids (GCs), which dramatically reduced the mortality related to one of the most severe complications of systemic lupus erythematosus (SLE). Since the 1950's, other immunosuppressants, including biologic drugs, have aided in maintaining remission, preserving kidney function, but not preventing treatment-related toxicity. Side effects, particularly from long-term corticosteroid usage, limit patient adherence, with subsequent impacts on treatment efficacy. In addition, a subset of patients with SLE/LN fails to respond to current standard immunotherapy. There is an urgent need to develop steroid-sparing treatment regimens as well as novel therapies for the management of refractory disease. Rituximab is a chimeric mouse/human monoclonal antibody directed against the B cell CD20 receptor. It has been used in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma for over 30 years and has an excellent safety profile. Recent work demonstrated a role for B cell depletion therapy in the management of autoimmune disease, and the efficacy of rituximab in many observational studies in SLE and LN has been noted. Unfortunately, two large randomized controlled trials evaluating rituximab for the treatment of renal and non-renal lupus failed to meet their primary endpoints. Reasons for this have been discussed extensively within the medical

community with a general consensus that trial design (steroid use, trial size and endpoints used) was the principal reason for the failures. Despite the lack of trial evidence, clinical experience means many physicians firmly believe in the value of rituximab in SLE/LN treatment and have continued to use it in their clinical practice. In line with these observations, a promising role of RTX in an intensified protocol of induction therapy (so called “4+2 protocol”, RTX 375 mg/sm on days 1, 8, 15, 22, and 2 more doses after 1 and 2 months, associated with 2 IV administrations of 10mg/kg of cyclophosphamide and 3 methylprednisolone pulses) can be envisaged in patients for whom avoiding immunosuppressive maintenance therapy and sparing steroids are particularly appealing. We will discuss also the results obtained with other biological drugs in the treatment of SLE and LN.

Introduzione

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia autoimmune spesso severa con un'eziologia poco chiara che include fattori genetici, ambientali e ormonali. Il LES si presenta con un ampio spettro di manifestazioni cliniche e può colpire pazienti di qualsiasi età e gruppo etnico. Tuttavia, il LES colpisce più frequentemente giovani donne ed adolescenti e alcuni gruppi etnici sono maggiormente suscettibili a sviluppare forme più severe⁽¹⁾. Il decorso clinico è variabile ed è spesso caratterizzato da un andamento fluttuante nello stesso paziente. La presenza di riacutizzazioni imprevedibili, la necessità di trattamenti cronici, e la presenza di danni provocati dalla malattia o dagli effetti collaterali delle terapie riducono molto la qualità di vita dei pazienti⁽²⁾.

Criteri classificativi

La diagnosi di LES si basa su una combinazione di reperti clinici e di laboratorio. La Tabella 1 illustra i più recenti criteri classificativi proposti dalla “*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*” (SLICC)⁽³⁾. Una delle maggiori differenze rispetto ai precedenti criteri dell’*American College of Rheumatology* (ACR) è che una biopsia renale che mostri una nefrite compatibile con LES in presenza di anticorpi antinucleo (ANA) o anti DNA a doppia elica (dsDNA) è considerata diagnostica anche in assenza di altri criteri. Al pari di quanto avveniva con i criteri ACR le anomalie cliniche e di laboratorio possono comparire in tempi diversi⁽²⁾.

Patogenesi

Il LES è un gruppo eterogeneo di patologie che si sviluppa in soggetti che presentano una predisposizione genetica. In questi soggetti gli stimoli ambientali inducono un'attivazione abnorme della risposta immune innata ed adattativa con una perdita della tolleranza verso gli antigeni self. Lo sviluppo di autoanticorpi, l'attivazione del sistema del complemento, il deficit nella rimozione degli immunocomplessi e altri processi infiammatori inducono un danno cellulare e tissutale⁽⁴⁾. Fra i fattori ambientali quelli più importanti sono le infezioni virali, alcune sostanze chimiche, i raggi ultravioletti, gli ormoni sessuali ed alcuni fattori emozionali neuromodulatori. Alcuni recenti studi genetici hanno evidenziato come la presenza di differenti polimorfismi genetici si associ al coinvolgimento di differenti organi bersaglio⁽⁵⁾.

I linfociti B svolgono un ruolo chiave nella patogenesi delle malattie autoimmuni grazie alla produzione di autoanticorpi. Nel LES il principale meccanismo patogenetico è la produzione abnorme di autoanticorpi rivolti contro antigeni ubiquitari, quali il DNA e le strutture nucleari. Inoltre, i linfociti

B contribuiscono all'alterata regolazione del sistema immunitario in quanto implicati nella presentazione degli antigeni, nella regolazione delle funzioni dei linfociti T, e nella produzione di citochine (IL-4, IL-6, IL-10) e chemochine che influenzano altre cellule del sistema immunitario innato ed acquisito⁽⁶⁾. Anche i linfociti T svolgono numerose funzioni di regolazione ed effettrici che risultano alterate nei pazienti affetti da LES.

Infine, pure l'immunità innata gioca un ruolo importante nella patogenesi del LES: i "*Toll-like receptors*" (TLRs) sembrerebbero coinvolti così come i livelli di alcune citochine, chemochine, e fattori di crescita prodotti dal sistema monocito-macrofagico e dagli endoteli⁽⁷⁾. Le più importanti fra queste molecole sono l'interleuchina (IL)-10, l'IL-12, l'IL-6, la MCP-1, il tumor necrosis factor (TNF) alfa, l'interferone (INF)- α , l'INF- γ , e il "*B-cell-activating factor*" (BAFF) / "*B-lymphocyte stimulator*" (BLyS)⁽⁸⁾.

La Figura 1 riassume le principali tappe della cascata eziopatogenetica del LES.

Terapie del LES

Terapie standard

La terapia del LES si basa sulla gravità della malattia e sugli organi colpiti. Le forme più lievi sono trattate con farmaci antiinfiammatori non steroidei (acido acetilsalicilico, ibuprofene e diclofenac) e antimalarici di sintesi (principalmente l'idrossiclorochina); le forme moderate sono trattate principalmente con corticosteroidi "*per os*" ed eventualmente con immunosoppressori, quali il micofenolato mofetile (MMF), l'azatioprina (AZT), e la ciclosporina a scopo "*steroid-sparing*". Le forme più gravi, o che colpiscono in maniera importante organi quali il rene, sono trattate con boli endovenosi di corticosteroidi e immunosoppressori quali il MMF e la ciclofosfamide (CYC), quest'ultima utilizzata "*per os*" o con boli endovenosi⁽⁹⁾.

I primi approcci terapeutici efficaci per il trattamento del LES risalgono ad oltre 60 anni fa e richiedono quindi l'introduzione di nuove terapie che ci permettano di aggredire le forme di malattia rapidamente progressive o refrattarie e di minimizzare gli effetti avversi della terapia.

Alcuni autori hanno infatti stimato che in più del 50% dei pazienti affetti da LES la malattia non sia sufficientemente controllata: nel 40% la malattia rimane cronicamente attiva e nel rimanente 10% è presente una situazione caratterizzata da frequenti recidive di malattia⁽¹⁰⁾. Queste situazioni richiedono frequenti modifiche della terapia e un dosaggio di corticosteroidi molto elevato con conseguenti effetti dannosi che possono contribuire alla morbidità e alla mortalità⁽¹¹⁾.

La Tabella 2 illustra le principali terapie standard e i loro utilizzi.

Terapie innovative

L'elevato numero di pazienti refrattari alle terapie convenzionali, insieme alla loro importante iatrogenicità, ha indotto a ricercare nuove terapie innovative che permettano di migliorare la prognosi.

Uno degli approcci terapeutici più promettenti in numerosi campi della medicina, dalla diabetologia, all'oncologia, all'ematologia, alla reumatologia è stata l'introduzione dei cosiddetti farmaci biologici. Non si tratta a ben vedere di un approccio totalmente nuovo in quanto fanno parte dei farmaci biologici anche i vaccini, il sangue, gli emocomponenti e gli emoderivati. Tuttavia, negli ultimi decenni i miglioramenti nell'ambito dell'immunologia, della genetica e delle biotecnologie hanno permesso di utilizzare nuove terapie biologiche quali le cellule staminali, la terapia genica e le proteine ricombinanti. Queste ultime hanno dato il via all'era dei farmaci "*biotecnologici*"⁽¹²⁾.

I farmaci "*biotecnologici*" sono correntemente utilizzati in numerose patologie infiammatorie autoimmuni quali l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla, le patologie infiammatorie intestinali. La loro efficacia nel LES risulta invece ancora controversa. Come già anticipato nel paragrafo sulla patogenesi della malattia, possibili bersagli per una modulazione terapeutica che utilizzi farmaci "*biotecnologici*" includono l'interazione fra i linfociti T e B, l'attivazione e la maturazione dei linfociti T e B, l'attività del TNF-alfa, degli IFN e delle interleuchine, e l'attivazione del complemento⁽¹³⁾.

Oltre ai farmaci "*biotecnologici*" negli ultimi 20 anni sono stati sviluppati nuovi farmaci utilizzati soprattutto in ambito oncologico capaci di agire in maniera specifica sulle proteine di superficie o endocellulari implicate nella cascata infiammatoria. Alcuni di questi, quali gli inibitori delle tirosina-chinasi e del proteasome, sono stati utilizzati anche per la terapia del LES⁽¹³⁾.

Farmaci biotecnologici rivolti contro i linfociti B

Attualmente esistono farmaci biotecnologici che colpiscono proteine presenti sulla superficie dei linfociti B:

Anticorpi monoclonali anti CD20. La CD20 è una glico-fosfoproteina espressa sulla superficie di tutte le cellule B, a partire dalla fase di pro-linfocita B (CD45R+, CD117+)⁽¹⁴⁾ fino alla maturità; la concentrazione di CD20 aumenta con la maturazione dei linfociti B, tuttavia la CD20 non è presente sulle plasmacellule e sui linfociti B memoria. Le molecole CD20 sono dei canali del calcio transmembrana, non hanno ligandi naturali noti ma svolgono un ruolo fondamentale per permettere una risposta immunitaria ottimale nei confronti di antigeni T-indipendenti. I farmaci "*biotecnologici*" rivolti contro la CD20 sono il rituximab, l'ocrelizumab, e l'atumumab⁽¹⁴⁾.

Anticorpi monoclonali anti CD22. La CD22 è una glicoproteina transmembrana appartenente alla superfamiglia delle immunoglobuline che influenza la migrazione e l'attivazione dei linfociti B maturi. La CD22 svolge un'attività inibitoria dell'attivazione del linfocita B mediata dal segnale del “*B-cell receptor*”. Attualmente è in via di sviluppo un anticorpo monoclonale, chiamato epratuzumab rivolto contro il CD22⁽¹⁵⁾.

Farmaci *biotecnologici* anti BAFF (CD257, BLyS, TNFSF13B). BAFF è un fattore indispensabile per la maturazione e la sopravvivenza dei linfociti B prodotto principalmente dalle cellule mieloidi. BAFF è espresso sia come molecola di membrana su diverse cellule, fra cui i monociti e le cellule stromali del midollo osseo, sia come proteina solubile. I linfociti B maturi esprimono tre tipi di recettore per BAFF e per una proteina simile chiamata APRIL. Il legame di BAFF e di APRIL con i recettori induce la proliferazione dei linfociti B e contrasta l'apoptosi. BAFF è stato proposto come target terapeutico e marcatore diagnostico e prognostico nel LES, infatti l'aumentata espressione di BAFF è associata al LES sia nel topo che nell'uomo. I farmaci che agiscono sull'attività di BAFF, APRIL e dei loro recettori sono il belimumab e l'atacicept⁽¹⁶⁾.

Rituximab

Il Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale chimerico rivolto contro la proteina CD20. Il RTX agisce inducendo una citotossicità cellulo- e complemento- mediata dei linfociti B che risultano depleti per un periodo di 6–9 mesi in oltre l'80% dei pazienti. La ripopolazione linfocitaria coinvolge prevalentemente dei linfociti B naïve che non sono ancora venuti in contatto con gli antigeni⁽¹⁷⁾.

Il RTX è stato utilizzato la prima volta nel 1997 per curare i linfomi non Hodgkin. Nel 2006, è stato approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) in associazione con il metotrexate nei pazienti non responsivi al trattamento con farmaci anti-TNF. Il primo utilizzo “*off-label*” del RTX nel LES risale al 2002. I primi “*case report*” e le prime “*case series*” sull'uso del RTX nel LES suggerivano alcuni benefici⁽¹⁸⁾, tuttavia due grossi studi *randomizzati e controllati* in “*doppio cieco*”, lo studio EXPLORER e lo studio LUNAR non hanno raggiunto l'obiettivo primario⁽¹⁹⁾.

Lo studio EXPLORER ha reclutato 257 pazienti affetti da LES moderato e severo in trattamento immunosoppressivo stabilizzato e continuato durante lo studio. I pazienti sono stati trattati con RTX 1g endovena o placebo nei giorni 1, 15, 168, e 182. Si è osservata una risposta clinica maggiore nel 15,9% dei pazienti trattati con RTX e nel 12,4% dei trattati con placebo e una risposta clinica parziale nel 12,5% dei trattati con RTX e nel 17,2% dei trattati con placebo. La principale criticità di questo studio è l'uso concomitante di

corticosteroidi e immunosoppressori che potrebbero aver mascherato l'effetto del RTX; inoltre il follow-up totale è stato inferiore ad un anno e la maggior parte dei pazienti non presentavano una patologia particolarmente attiva che avrebbe potuto meglio rispondere alla terapia. Un'analisi "*post hoc*" ha suggerito che il RTX avesse ridotto il rischio di riacutizzazioni severe⁽²⁰⁾.

Lo studio LUNAR è stato condotto su 144 pazienti con una nefrite lupica (NL) proliferativa attiva (classe III o IV e rapporto proteinuria / creatinina >1). Lo studio comparava il RTX e.v. (1 gr nei giorni 1, 15, 168, e 182) con il placebo; anche in questo caso i pazienti avevano una terapia corticosteroidea e immunosoppressiva (MMF) di base. Dopo 52 settimane di follow-up non è stata osservata nessuna differenza significativa nel braccio trattato con RTX rispetto a quello trattato con placebo, nonostante ci fosse una percentuale maggiore di "*responders*" nel primo gruppo (57% vs 46%). Inoltre, nel *follow-up* a 78 settimane sono state osservate delle differenze significative a favore del RTX sia per quanto riguarda i pazienti in remissione renale sia per quanto riguarda la necessità di un'ulteriore immunosoppressione⁽²¹⁾.

Nonostante il fallimento dei principali studi randomizzati controllati nel raggiungere gli end-point principali, il RTX è oggi molto utilizzato sia per i risultati ottenuti nel follow-up a lungo termine dello studio LUNAR sia per la presenza di importanti *case series* e di dati provenienti da registri che mostrano l'efficacia del farmaco nei pazienti refrattari.

Un approccio alternativo nell'uso del RTX allo scopo di ridurre gli effetti a lungo termine dei corticosteroidi e degli immunosoppressori prevede l'uso di un regime intensificato di deplezione linfocitaria che associa l'uso di RTX e.v. (375 mg/m²) nei giorni 1, 8, 15, e 22 con 2 ulteriori dosi dopo 1 e 2 mesi, associato a 2 boli e.v. di CYC (10 mg/kg) e 3 infusioni di metilprednisolone (15 mg/kg) seguiti dall'assunzione di prednisone per os (0,8 mg/die, ridotti rapidamente a 5 mg/die in 10 settimane). I pazienti non sono stati trattati con nessuna ulteriore terapia immunosoppressiva. Questo regime è stato utilizzato come terapia di salvataggio nelle nefriti lupiche refrattarie con un *follow-up* di quattro anni⁽²²⁾. I risultati di questo studio suggeriscono un ruolo promettente per il protocollo intensificato di induzione con RTX in pazienti selezionati in cui sia necessario evitare una terapia immunosoppressiva di lunga durata⁽²³⁾.

I principali effetti avversi della terapia con RTX sono le reazioni infusionali quali l'ipotensione o reazioni allergiche (normalmente a partire dalla terza infusione), la neutropenia, la leucopenia, lo sviluppo di infezioni quali l'herpes zoster e infezioni opportunistiche anche gravi (fino al 9% dei pazienti), la malattia da siero (fino al 4% dei pazienti), l'ipogammaglobulinemia⁽¹³⁾. La complicazione più grave, seppur rara, associata alla somministrazione di RTX è

la leucoencefalopatia progressiva multifocale, una malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale progressiva e fatale causata dal virus JC. Nonostante la rarità questa patologia deve essere sospettata in tutti i pazienti affetti da LES trattati con RTX che presentino sintomi neurologici di nuova insorgenza⁽²⁴⁾.

Epratuzumab

L'epratuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato contro la CD22. L'epratuzumab è in grado di ridurre la concentrazione di CD22 sulla superficie dei linfociti B inibendone l'attivazione senza indurne la distruzione, provocando quindi un minor impatto sul sistema immunitario; l'epratuzumab elimina infatti fino al 45% dei linfociti B circolanti mentre il rituximab ne elimina oltre il 90%. Il meccanismo di azione dell'epratuzumab nel LES è quindi probabilmente legato alla modulazione della proliferazione e della mobilità dei linfociti B attivati⁽²⁵⁾. Quasi tutti gli studi sull'uso dell'epratuzumab associato alla terapia di base nei pazienti affetti da LES moderato o severo mostrano un miglioramento nell'attività di malattia già dopo il primo ciclo di trattamento. I risultati persistono utilizzando un mantenimento con infusioni ogni 12 settimane⁽²⁶⁾. La maggior parte degli studi ha mostrato una buona efficacia utilizzando un dosaggio di epratuzumab 360 mg/ m² e.v.⁽²⁷⁾. Attualmente è in corso uno studio di fase III randomizzato in doppio cieco contro placebo (EMBODY 1) volto a valutare l'efficacia a lungo termine dell'epratuzumab⁽²⁸⁾.

Belimumab

L'anticorpo monoclonale anti-BAFF belimumab è stato approvato da alcuni anni per il trattamento del LES nei pazienti adulti. Il belimumab è una proteina monoclonale umana che inibisce il legame della forma solubile di BAFF ai tre tipi di recettore presenti sui linfociti B⁽²⁹⁾. Nel 2011 il belimumab è stato approvato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da LES senza un attivo coinvolgimento renale o del sistema nervoso centrale; il trattamento con belimumab è stato approvato in associazione alla terapia standard. La somministrazione del belimumab avviene con un'infusione e.v. (10 mg/kg) ogni 2 settimane per le prime tre somministrazioni e una volta al mese per il prosieguo della terapia. L'efficacia del belimumab è stata dimostrata da due studi di fase III, BLISS-52 e BLISS-76, condotti su un totale di oltre 1600 pazienti in cui l'uso del belimumab veniva confrontato con il placebo; in entrambi gli studi sia il belimumab che il placebo erano somministrati assieme alla terapia standard^(30,31). I pazienti trattati con belimumab presentano un aumentato rischio di infezioni delle prime vie aeree, polmonari, urinarie e gastroenteriche. Il belimumab rappresenta quindi una terapia efficace e sicura per il trattamento delle forme di LES moderate. Mancano tuttavia dei dati certi

sul suo utilizzo nei pazienti affetti dalle forme più gravi con coinvolgimento renale o del sistema nervoso centrale. Inoltre, mancano ancora degli studi che permettano di determinare se l'introduzione di questo farmaco presenti una maggior efficacia in fase di induzione o di mantenimento della risposta a lungo termine⁽³²⁾.

Altri farmaci anti - BAFF/APRIL

Oltre al belimumab sono inoltre stati sperimentati in trial di fase III alcuni ulteriori farmaci *biotecnologici* che inibiscono l'attività di BAFF quali il blisibimod, il tabalumab, l'atacept, il bibracept⁽³³⁾.

Il blisibimod è una proteina di fusione che unisce quattro domini che legano il BAFF uniti al frammento cristallizzabile di un'immunoglobulina umana. Uno studio di fase II (PEARL-SC) ha dimostrato una maggior efficacia del blisibimod (200 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanee) rispetto al placebo nel trattamento del LES moderato e severo⁽³⁴⁾. Il tabalumab è un'IgG4 monoclonale umana che si lega sia alla forma di membrana sia alla forma solubile di BAFF. Uno studio multicentrico randomizzato di fase III in doppio cieco verso placebo non ha mostrato un netto vantaggio del tabalumab tranne che in alcuni sottogruppi di pazienti, quali ad esempio i pazienti giapponesi⁽³⁵⁾.

Farmaci biotecnologici che inibiscono la costimolazione T-B

Il blocco dell'interazione costimolatoria fra linfociti T e B può indurre tolleranza immunologica. La molecola costimolatoria meglio caratterizzata presente sulla membrana dei linfociti T è la proteina CD28, una glicoproteina che interagisce con dei recettori presenti sulle cellule presentanti l'antigene, B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86). L'interazione di CD28 con CD80 e CD86 in presenza di un peptide antigenico riconosciuto dal *T cell receptor* induce l'attivazione del linfocita T. I linfociti T attivati possono anche esprimere una proteina simile al CD28, chiamata "*cytotoxic T-lymphocyte antigen*" (CTLA-4) che, interagendo con CD80 e CD86, inibisce l'attivazione dei linfociti T⁽³⁶⁾. I linfociti T *helper* rappresentano un fattore necessario per l'attivazione dei linfociti B e la produzione di anticorpi; quindi, qualora i linfociti T non vengano attivati, viene inibita la produzione di anticorpi e di autoanticorpi.

Un'altra importante molecola implicata nella costimolazione dei linfociti T è CD40L (CD154), una proteina espressa principalmente dai linfociti T attivati. CD40L si lega alla proteina CD40 e ad altre molecole espresse sulle cellule presentanti l'antigene inducendo numerosi effetti fra cui la maturazione di un sottogruppo di linfociti T, chiamati T helper follicolari, e la maturazione dei linfociti B. CD40L è sovraespressa in un modello murino di LES e gli anticorpi

monoclonali anti CD40L sono efficaci nel trattamento della nefrite lupica in questo modello.

L'*abatacept* è una proteina di fusione formata dalla frazione cristallizzabile di un'IgG1 fusa al dominio extracellulare di CTLA-4. L'*abatacept* lega sia CD80 che CD86 impedendo il legame delle molecole CD28 presenti sui linfociti T inibendone l'attivazione. L'*abatacept* si è dimostrato efficace sia nel trattamento dell'artrite reumatoide che dell'artrite psoriasica. Alcuni studi hanno mostrato una promettente attività dell'*abatacept* in combinazione con la CYC anche nel trattamento di modelli murini di nefrite lupica⁽³⁷⁾. Tuttavia, i risultati ottenuti nell'animale non sono stato confermati in due studi randomizzati in doppio cieco sull'uomo⁽³⁸⁾. Occorre però sottolineare come l'analisi dei dati dei due studi, utilizzando differenti *outcome*, ha mostrato una maggior efficacia dell'*abatacept*, evidenziando come occorra individuare delle definizioni di risposta appropriate che permettano di valutare correttamente l'efficacia di nuove terapie per la nefrite lupica⁽³⁹⁾.

L'uso di anticorpi umanizzati anti-CD40L (IDEC-131 e BG9588) è stato effettuato in due studi clinici su pazienti affetti da LES. Questi studi non hanno dimostrato un'efficacia significativa dei due anticorpi nel trattamento del LES e soprattutto hanno evidenziato lo sviluppo di eventi tromboembolici inaspettati⁽⁴⁰⁾.

Farmaci biotecnologici che inibiscono l'attività citochinica

L'uso di farmaci anticitochinici ha rappresentato un'importante innovazione nel trattamento di numerose patologie autoimmuni reumatologiche, gastroenterologiche e dermatologiche. Numerose citochine sono implicate nella patogenesi del LES e rappresentano quindi un potenziale bersaglio di terapie con farmaci *biotecnologici*.

Modulazione dell'IL-6

L'IL-6 è una citochina pleiotropica che possiede sia attività proinfiammatorie che antiinfiammatorie ed è implicata nella patogenesi del LES. Nei modelli murini lupus l'IL-6 induce la sintesi di autoanticorpi e accelera la progressione della nefrite. Nei pazienti affetti da LES i livelli di IL-6 correlano sia con l'attività clinicache con il titolo di anticorpi anti dsDNA. L'escrezione urinaria di IL-6 è aumentata nei pazienti con nefrite lupica attiva e si riduce dopo il trattamento⁽⁴¹⁾.

Il *Tocilizumab* è un anticorpo monoclonale umanizzato contro il recettore dell'IL-6 che previene il legame della citochina sia al recettore di membrana che a quello solubile. Attualmente non sono presenti dati di studi randomizzati controllati, tuttavia uno studio di fase I che ha valutato l'efficacia del

tocilizumab, a dosaggi di 2–4–8 mg/ kg due volte alla settimana per tre mesi in pazienti con un LES moderatamente attivo, ha mostrato un'efficacia sugli indici di infiammazione e sul titolo anticorpale senza però influire sulla proteinuria. Il principale effetto collaterale osservato è stata una neutropenia dose correlata⁽⁴²⁾.

Un altro anticorpo monoclonale rivolto contro l'IL-6, il Sirukumab, è stato sperimentato su un piccolo numero di pazienti senza però fornire dei risultati definitivi⁽⁴³⁾.

Modulazione dell'IL-10

Numerosi studi hanno mostrato un incremento di IL-10 nei pazienti con LES. L'IL-10 sembra svolgere un ruolo duplice: da un lato promuove la proliferazione B cellulare, dall'altro riduce la risposta infiammatoria. Uno studio preliminare ha mostrato un miglioramento della sintomatologia cutanea e articolare ed una riduzione del dosaggio di steroidi necessario nei pazienti trattati⁽⁴⁴⁾.

Modulazione dell'IFN alfa

I geni indotti da IFN risultano attivati nei pazienti affetti da LES e la loro attivazione correla con l'attività di malattia soprattutto a livello renale⁽⁴⁵⁾.

Due anticorpi monoclonali anti IFN-gamma (Sifalimumab e Rontalizumab) sono stati sperimentati in studi di fase I e II in pazienti affetti da LES con risultati apparentemente positivi e senza un aumento delle infezioni virali⁽⁴⁶⁾.

Farmaci biotecnologici che inibiscono il complemento

Il complemento svolge un ruolo importante nel LES in quanto le componenti iniziali della via classica sono coinvolte nella clearance dei corpi apoptotici e degli immunocomplessi⁽⁴⁷⁾. Inoltre, l'attivazione delle componenti terminali della cascata complementare è associata alle riacutizzazioni di malattia⁽⁴⁸⁾.

L'Eculizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG2/4 che riconosce C5 e inibisce il suo clivaggio a C5a, una potente anafilotossina con importanti attività pro-infiammatorie e pro-trombotiche, e C5b, implicata nella formazione del complesso d'attacco C5b-9. I dati provenienti dagli studi animali mostrerebbero un ruolo importante dell'eculizumab nel trattamento della nefrite lupica, tuttavia uno studio di fase I nel LES ha mostrato una buona tollerabilità e sicurezza senza tuttavia evidenziare un'efficacia clinica⁽⁴⁹⁾.

Criteri clinici

1. Lesioni lupiche cutanee acute, ad includere il rash malare, il lupus bulloso, la variante necrolitica epidermica tossica del LES, il rash maculo-papulare lupico, il rash eliotropico lupico, il lupus cutaneo subacuto (con lesioni psoriasiformi, poliecicliche anulari o entrambe);
2. Lesioni lupiche cutanee croniche, ad includere il rash discoide (localizzato o generalizzato), il lupus ipertrofico, la panniculite lupica, la mucosite lupica, il lupus erythematosus tumidus, il lupus neonatale, chilblains lupus, e la sovrapposizione fra lupus discoide e il lichen planus;
3. Ulcere orali o nasali;
4. Alopecia non cicatriziale;
5. Sinovite che coinvolga almeno due articolazioni e che provochi una rigidità articolare mattutina di almeno 30 minuti;
6. Sierosite;
7. Coinvolgimento renale: rapporto proteine / creatinina nelle urine (o proteinuria delle 24 ore) indicativo di una proteinuria di almeno 500 mg / 24-h, oppure presenza di cilindri eritrocitari;
8. Coinvolgimento neurologico: attacchi epilettici, psicosi, mononeurite multipla, mielite, neuropatia periferica e dei nervi cranici, stato confusionale acuto;
9. Anemia emolitica;
10. Leucopenia (<4000 leucociti / μ L in almeno un'occasione) o linfopenia (<1000 linfociti / μ L in almeno un'occasione);
11. Trombocitopenia (<100.000 / μ L in almeno un'occasione);

Criteri immunologici

1. Anticorpi anti nucleari (ANA) a concentrazione maggiore dei range di riferimento del laboratorio;
2. Anticorpi anti DNA a doppia elica (dsDNA) a concentrazione maggiore dei range di riferimento del laboratorio (o al doppio del range di riferimento se testati con metodica ELISA);
3. Anticorpi Anti-Sm: presenza di anticorpi contro l'antigene nucleare Sm;
4. Positività degli anticorpi antifosfolipidi determinati con almeno una delle seguenti metodiche;
5. Positività degli anticorpi antifosfolipidi determinati con almeno una delle seguenti metodiche:
6. Positività del test per il Lupus Anticoagulant (LAC)
7. Falsa positività del test per il recupero rapido del plasma
8. Anticorpi anti cardiolipina a medio o alto titolo (IgA, IgG, o IgM)
9. Anticorpi anti-2-glicoproteina I (IgA, IgG, o IgM)
10. Riduzione del complemento (C3, C4, o CH50);
11. Test di Coombs diretto positivo anche se in assenza di anemia emolitica.

Tabella 1. Criteri clinici e immunologici utilizzati nel sistema di classificazione "Systemic Lupus International Collaborating Clinics" (SLICC).

Farmaco	Indicazioni	Dosaggio	Avvertenze
Antimalarici di sintesi	Tutti i pazienti affetti da LES (salvo controindicazioni)	Idrossiclorochina: 400 mg/die come dose d'attacco, successivamente 200 mg/die Cloroquina: 500 mg/ die come dose d'attacco, successivamente 250 mg/die	Occorre un controllo basale del fundus oculi che andrà successivamente ripetuto annualmente.
Glucocorticoidi	Ogni manifestazione clinica refrattaria ad altri trattamenti	Metilprednisolone e.v. (15 mg/kg) per tre giorni consecutivi seguito da prednisone 1-1,5 mg/ kg/die nelle forme severe Prednisone 0,5 mg/ kg/die nelle forme moderate Prednisone 0,1-0,2 mg/ kg/ die nelle forme lievi	Usare il dosaggio minimo in grado di controllare la malattia Monitorare la glicemia, la pressione arteriosa, le possibili miopatie Prevedere una gastroprotezione per i dosaggi più elevati Prevedere una terapia per la protezione dell'osso Monitorare l'occhio (glaucoma e cataratta) Attenzione alla possibile slatentizzazione di psicosi.
Ciclofosfamide (CYC)	Forme severe a coinvolgimento multiorganico (soprattutto renale e neuropsichiatrico)	Protocollo NIH: CYC e.v. 0,5-1,0 g/m ² di superficie corporea una volta al mese per 6 mesi, e successivamente ogni 3 mesi per un totale di 24 mesi di terapia Protocollo Euro-Lupus: CYC e.v. 500 mg ogni 15 giorni per 3 mesi CYC orale: 2-3 mg/kg/die per 2-4 mesi	Principali effetti avversi: infezioni, tumori, infertilità, alopecia Il MESNA e.v. associato ai boli e.v. di CYC riduce i danni alla vescica L'uso di ormoni gonadotropi protegge le ovaie

Azatioprina (AZA)	Manifestazioni muscoloscheletriche, neuropsichiatriche e cutanee Sierositi Terapia di induzione e mantenimento nelle nefriti	AZA per os mg/kg/die	Principali effetti avversi: soppressione midollare, epatotossicità, intolleranza gastrointestinale; Monitorare l'emocromo con formula e i marcatori epatici.
Micofenolato mofetile (MMF)	Terapia di induzione e mantenimento delle manifestazioni renali	3 g/die per os per 6 mesi, poi 2 g/die per almeno 3 anni	Principali effetti avversi: intolleranza GE, soppressione midollare, ipogammaglobulinemia, infezioni
Metotrexate (MTX)	Manifestazioni cutanee ed osteoarticolari	10-15 mg/ settimana i.m. o per os	Principali effetti avversi: soppressione midollare, danni epatici, stomatite, fibrosi polmonare

Tabella 2. Farmaci utilizzati per il trattamento del LES (modificato da Quatrocchio et al, Conventional treatment of systemic Lupus Erythematosus, in: D Roccatello, L Emmi: Connective Tissue Disease, A comprehensive guide. Rare

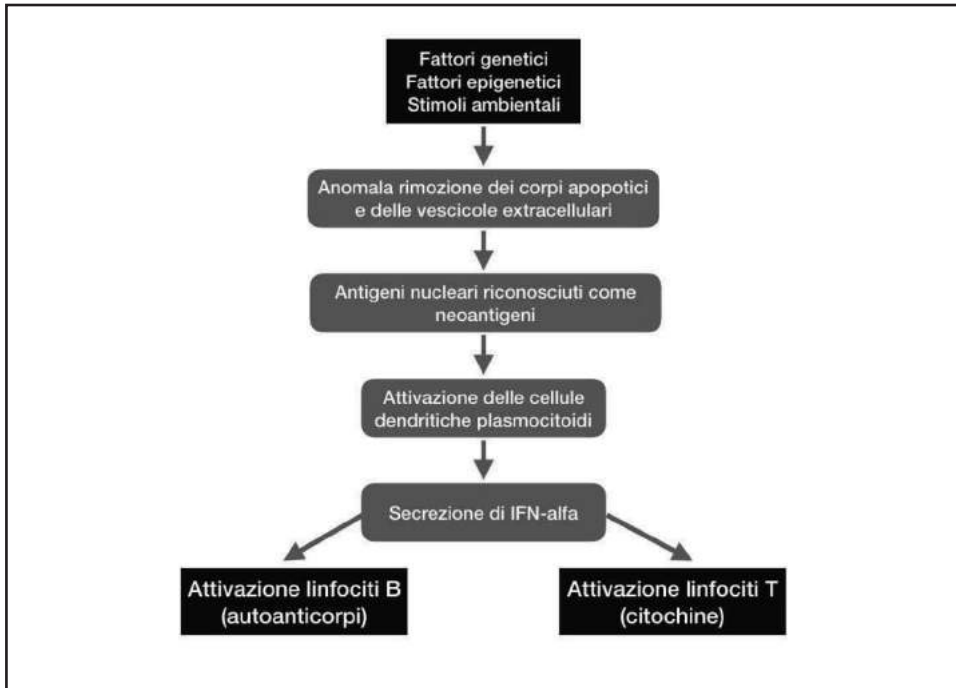


Figura 1. Principali tappe dell'eziopatogenesi del LES.

BIBLIOGRAFIA

1. Baldovino S, Rollino C. *Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus*. In “Connective Tissue Disease. Rare Diseases of the Immune System”, 2016:5-21, Springer, Cham.
2. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. *Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum. 2012;64:2677-2686.
3. Deng G-M, Tsokos GC. *Pathogenesis and targeted treatment of skin injury in SLE*. Nat Rev Rheumatol. 2015;11:663-669.
4. Liu Z, Davidson A. *Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances*. Nat Med. 2012;18:871-882.
5. Dörner T, Radbruch A, Burmester GR. *B-cell-directed therapies for autoimmune disease*. Nat Rev Rheumatol. 2009;5:433-441.
6. Gottenberg J-E, Lorenzo N, Sordet C, Theulin A, Chatelus E, Sibilia J. *When biologics should be used in systemic lupus erythematosus?* Presse Med. 2014;43:e181-e185.
7. Schiffer L, Bethunaickan R, Ramanujam M, et al. *Activated renal macrophages are markers of disease onset and disease remission in lupus nephritis*. J Immunol. 2008;180:1938-1947.
8. Quattrocchio G, Fervenza F, Roccatello D. *Conventional Treatment of Systemic Lupus Erythematosus*. In “Connective Tissue Disease. Rare Diseases of the Immune System”, 2016:213-238, Springer, Cham.
9. Ginzler EM, Moldovan I. *Systemic lupus erythematosus trials: successes and issues*. Curr Opin Rheumatol. 2004;16:499-504.
10. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. *Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids*. Arthritis Rheum. 2000;43:1801-1808.
11. Cavagna L, Saketkoo L-A, Schwarting A, Caporali R. *Biotechnological drugs: the breakthrough in autoimmune rheumatic conditions*. Biomed Res Int. 2014;2014:481973.
12. Fenoglio R, Fervenza F, Roccatello D. *Innovative Therapies in Systemic Lupus Erythematosus*. In “Connective Tissue Disease. Rare Diseases of the Immune System”, 2016:239-261, Springer, Cham.
13. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. *The Biology of CD20 and Its Potential as a Target for mAb Therapy*. In “B Cell Trophic Factors and B Cell Antagonism in Autoimmune Disease. Vol 8.”, 2004:140-174, Basel, Karger.
14. Harvey PR, Gordon C. *B-cell targeted therapies in systemic lupus erythematosus: successes and challenges*. BioDrugs. 2013;27:85-95.
15. Zhou T, Zhang J, Carter R, Kimberly R. *BLyS and B cell autoimmunity*. Curr Dir Autoimmun. 2003;6:21-37.
16. Leandro MJ, Cooper N, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JCW. *Bone marrow B-lineage cells in patients with rheumatoid arthritis following rituximab therapy*. Rheumatology (Oxford). 2007;46:29-36.

17. Favas C, Isenberg DA. *B-cell-depletion therapy in SLE--what are the current prospects for its acceptance?* Nat Rev Rheumatol. 2009;5:711-716.
18. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. *Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial.* Arthritis Rheum. 2010;62:222-233.
19. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. *Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER).* Lupus. 2011;20:709-716.
20. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. *Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study.* Arthritis Rheum. 2012;64:1215-1226.
21. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. *Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy.* Nephrol Dial Transplant. 2011;26:3987-3992.
22. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, et al. *A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment--Clinical response compared to literature and immunological re-assessment.* Autoimmun Rev. 2015;14.
23. Molloy ES. *PML and rheumatology: the contribution of disease and drugs.* Cleve Clin J Med. 2011;78 Suppl 2(Suppl_2):S28-32.
24. Touma Z, Al Rayes H. *Profile of epratuzumab and its potential in the treatment of systemic lupus erythematosus.* Drug Des Devel Ther. 2014;8:2303.
25. Wallace D, Goldenberg D. *Epratuzumab for Systemic Lupus Erythematosus.* Lupus. 2013;22:400-405.
26. Strand V, Petri M, Kalunian K, et al. *Epratuzumab for patients with moderate to severe flaring SLE: health-related quality of life outcomes and corticosteroid use in the randomized controlled ALLEVIATE trials and extension study SL0006.* Rheumatology (Oxford). 2014;53:502-511.
27. Clowse MEB, Wallace DJ, Furie RA, et al. *Efficacy and Safety of Epratuzumab in Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: Results From Two Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials.* Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ). 2017;69:362-375.
28. Pisetsky DS, Grammer AC, Ning TC, Lipsky PE. *Are autoantibodies the targets of B-cell-directed therapy?* Nat Rev Rheumatol. 2011;7:551-556.
29. Navarra S V, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. *Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet. 2011;377:721-731.
30. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. *A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum. 2011;63:3918-3930.

31. Kraaij T, Huizinga TWJ, Rabelink TJ, Teng YKO. *Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis*. Rheumatology. 2014;53:2122-2124.
32. Stohl W. *Therapeutic targeting of the BAFF/APRIL axis in systemic lupus erythematosus*. Expert Opin Ther Targets. 2014;18:473-489.
33. Furie RA, Leon G, Thomas M, et al. *A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study*. Ann Rheum Dis. 2015;74:1667-1675.
34. Tanaka Y, Takeuchi T, Akashi N, Takita Y, Kovacs B, Kariyasu S. *Efficacy and safety of tabalumab plus standard of care in Japanese patients with active systemic lupus erythematosus: Subgroup analyses of the ILLUMINATE-1 study*. Mod Rheumatol. 2017;27:284-291.
35. Jordan N, Lutalo PM, D'Cruz DP. *Novel therapeutic agents in clinical development for systemic lupus erythematosus*. BMC Med. 2013;11:120.
36. Cunnane G, Chan OTM, Cassafer G, et al. *Prevention of renal damage in murine lupus nephritis by CTLA-4Ig and cyclophosphamide*. Arthritis Rheum. 2004;50:1539-1548.
37. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al. *The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arthritis Rheum. 2010;62:3077-3087.
38. Furie R, Nicholls K, Cheng T-T, et al. *Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study*. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ). 2014;66:379-389.
39. Boumpas DT, Furie R, Manzi S, et al. *A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis*. Arthritis Rheum. 2003;48:719-727.
40. Liang B, Gardner DB, Griswold DE, Bugelski PJ, Song XYR. *Anti-interleukin-6 monoclonal antibody inhibits autoimmune responses in a murine model of systemic lupus erythematosus*. Immunology. 2006;119:296-305.
41. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. *Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: Data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study*. Arthritis Rheum. 2010;62:542-552.
42. Szepletowski JC, Nilganuwong S, Wozniacka A, et al. *Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple intravenous, dose-ascending study of sirukumab in cutaneous or systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum. 2013;65:2661-2671.
43. Llorente L, Richaud-Patin Y, García-Padilla C, et al. *Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum. 2000;43:1790-1800.
44. Crow MK, Wohlgemuth J. *Microarray analysis of gene expression in lupus*. Arthritis Res Ther. 2003;5:279.

45. Kirou KA, Gkrouzman E. *Anti-interferon alpha treatment in SLE*. Clin Immunol. 2013;148:303-312.
46. Hein E, Nielsen LA, Nielsen CT, et al. *Ficolins and the lectin pathway of complement in patients with systemic lupus erythematosus*. Mol Immunol. 2015;63:209-214.
47. Cordeiro AC, Isenberg DA. *Novel therapies in lupus - focus on nephritis*. Acta Reumatol Port. 33:157-169.
48. Barilla-LaBarca M-L, Toder K, Furie R. *Targeting the complement system in systemic lupus erythematosus and other diseases*. Clin Immunol. 2013;148:313-321.

MEDICINA DI PRECISIONE, GENOMICA, MOLECOLARE: L'ARTE MEDICA È ANCORA TALE

Alberto Angeli

Professore Emerito di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino
Strada Valmaggiore 56, 14017 Valfenera (AT)
Mail: alberto.angeli@unito.it

Parole chiave: *Medicina di precisione*
Medicina personalizzata
Ippocrate
Epigenetica
Oncologia
Stress

Key words: *Precision Medicine,*
Personalized Medicine
Hippocrates
Epigenetics
Oncology
Stress

Riassunto

Medicina di precisione, genomica, personalizzata sono termini di crescente riscontro nella letteratura medica. La caratterizzazione genica di cellule normali e patologiche consente oggi di individuare sottotipi di pazienti della stessa malattia (soprattutto in oncologia) e di proporre farmaci innovativi mirati a contrastare specifici danni molecolari. Vi sono peraltro molti meccanismi epigenetici che possono interferire con l'espressione genetica attesa sulla base dei dati di laboratorio. Per questo, la medicina personalizzata deve tener conto della storia personale e delle variabili d'ordine culturale e psico-sociale caratteristiche del singolo paziente e deve coinvolgere nelle scelte operative lo stesso paziente con un rapporto fiduciario bidirezionale. Ippocrate fu il primo a far comprendere il valore della medicina come scienza. Nelle sue opere volle sottolineare l'importanza dell'ambiente, degli stili di vita, delle storie personali e della

collaborazione fra medico e paziente. La medicina di precisione, con i profili molecolari, l'utilizzo delle più avanzate tecnologie, le opzioni di farmacogenomica, rivista oggi e interpreta in modo nuovo un antico insegnamento etico.

Abstract

Precision medicine, genomic medicine, personalized medicine are terms increasingly found in the medical literature. Nowadays, the genomic characterization of normal and abnormal cells as well, makes it possible to stratify patients as a function of their molecular damage (notably in clinical oncology), and to provide innovative drugs targeted accordingly. Epigenetics, however, has focused on a lot of mechanisms plausibly interfering with gene expression, as it would be inferred by lab data. Personalized medicine has to consider personal history, cultural and psychosocial variables that characterize any single patient. Choices in the disease management have to be shared with the patient himself and trust has to emerge as bidirectional. Hippocrates was the first to raise awareness of medicine as a science. In his works he emphasized the importance of the environment, lifestyle habits and personal histories, spurring physicians to foster patient collaboration. Precision medicine, based on molecular profiles, updated technologies, pharmacogenomics and relevant medical intervention, revisits the Hippocratic medical art, and offers a new endorsement to an ancient ethical advice.

Introduzione

Il primo, e più famoso, Aforismo della celebre raccolta ippocratica così recita: “La vita è breve, l’Arte vasta, l’occasione rapida, l’esperienza fallace, il giudizio arduo. Occorre non solo essere disposti a fare quanto occorre, ma che lo siano anche il malato e chi lo assiste, e siano favorevoli le circostanze esterne⁽¹⁾. Vale la spesa ricordare come il vocabolo greco che Ippocrate utilizza per definire l’Arte medica sia *techné*, evidente radice etimologica di tecnica, tecnologia, tecnicismo, ecc., tutti termini oggi ritenuti estranei al concetto di espressione artistica.

Nel mondo contemporaneo, lo scenario socio-culturale in cui si inserisce la medicina scientifica più avanzata è completamente diverso non solo da quello della Grecia Classica ma anche di quello di gran parte del secolo scorso. L’affermazione è del tutto ovvia e banale, e si deve andare ben oltre per focalizzare il discorso sulla diagnostica e terapia farmacologica del XXI secolo. Per i clinici di oggi, soprattutto per gli oncologi, siamo di fronte ad una vera e propria rivoluzione culturale, che riguarda sia le premesse conoscitive sia la pratica applicativa.

Nella letteratura degli anni più recenti, si fa frequente riferimento alla medicina di precisione (*precision medicine*)^(2,3). I progressi spettacolari delle tecniche di purificazione e analisi sequenziale, degli acidi nucleici, nonché di *imaging* molecolare e di quantificazione proteomica, consentono oggi di acquisire, con accuratezza e rapidità in passato impensabili, informazioni preziose sull’assetto genomico e sull’espressione genica di cellule provenienti da campioni biologici di ogni tipo (sangue, fluidi cavitari, tessuti, colture *in vitro*).

In alcuni settori chiave dell’attività clinica (come si è detto, oncologia in primo luogo, ma la stessa impostazione concettuale va estendendosi ad altre aree della medicina) la diagnostica biomolecolare di cui sopra ha portato al riconoscimento di sottotipi di pazienti della stessa malattia, caratterizzati ciascuno da particolari varianti dell’espressione genica. Logica conseguenza è stata la realizzazione, da parte della ricerca farmacologica, di sostanze (anticorpi monoclonali; piccole molecole agoniste/antagoniste) in grado di bloccare o comunque modificare meccanismi patologici ritenuti critici per la sopravvivenza e/o le caratteristiche funzionali di cellule bersaglio. La cosiddetta ingegneria biomolecolare propone, si può dire a getto continuo, nuove potenziali opzioni terapeutiche. Un’importante novità riguarda la farmacodinamica attesa, finalizzata al microambiente tumorale e, in particolare, alle difese immunologiche nei confronti di cellule neoplastiche riconosciute anomali⁽⁴⁾. Le nuove generazioni di oncologi vanno famigliarizzandosi con acronimi astrusi, che identificano tecniche sofisticate e richiamano l’attenzione su ligandi e recettori, molecole-chiave per il controllo dell’espressione genica (e quindi

l'attività immunologica) di particolari popolazioni T-linfocitarie. Tanto per citare, ecco la terapia CIAR-T (*chimeric antigen receptor-Tcells*; linfociti ingegnerizzati a riconoscere specifici antigeni)⁽⁵⁾; la già consolidata terapia di *checkpoint blockade* anti PD-1/PDL-1 (*programmed death/programmed death ligand-1*; rimozione di specifici meccanismi ostacolanti l'attivazione T-linfocitaria)^(4,6); si pensa anche, per la verità con molti dubbi, all'utilizzo nel prossimo futuro della tecnica di *gene editing* CRISPR (*clustered regularly interspaced palindromic repeats*) per la correzione di alterazioni genomiche delle cellule neoplastiche^(7,8).

Ma ritorniamo al discorso di fondo. Diagnostica e terapia di precisione presuppongono ovviamente, l'applicazione alla pratica clinica dei progressi conoscitivi della biologia molecolare. A fronte dei vantaggi evidenti, di poter attuare una strategia terapeutica basata non tanto su linee-guida codificate per la malattia, quanto sulla patologia molecolare del singolo malato, vi sono ancora ombre e di non poco rilievo. Sul piano economico, i costi sono tutt'oggi elevatissimi, e la sostenibilità da parte delle istituzioni sanitarie non può dirsi scontata. Sul piano operativo, la possibile inefficacia sulla progressione di malattia e l'insorgenza di eventi avversi, anche gravi, vanno sempre tenute in conto. Inoltre, l'integrazione culturale e la necessaria sinergia fra chi fornisce i dati di laboratorio e chi gestisce il paziente lasciano talora a desiderare e si corre il rischio di scelte decisionali affrettate e non supportate da un'analisi critica interdisciplinare.

Ma c'è un ulteriore importante punto. Da quanto si è detto è chiaro che la medicina di precisione (o medicina genomica, un altro termine di uso crescente) rientra nella più vasta area culturale della medicina personalizzata (*personalized medicine*). Autorevoli scienziati e clinici già prendono posizione. Si afferma che la caratterizzazione genetico-molecolare delle malattie neoplastiche, ma anche di malattie croniche degenerative (binomio dislipidemia-aterosclerosi) sta aprendo una nuova fase storica della medicina clinica. Si prevede che in un futuro non lontano la stessa nosografia debba cambiare. Per malattie con alta prevalenza la diagnosi non potrà prescindere da una mappa personale genomica e/o proteomica, finalizzata alla lettura informatica e alla contestuale attivazione di specifiche opzioni di prevenzione e/o di terapia. E allora? La medicina personalizzata, supportata da *database*, *microchips* e algoritmi predittivi, sta per mandare in soffitta, in un contesto sociale e professionale sempre più informatizzato, l'approccio clinico tradizionale, la cultura dell'*evidence-based medicine*, l'utilizzo accorto e critico della letteratura scientifica? Certamente no... anzi.

Fa riflettere, eccome, l'ossimoro apparentemente d'effetto: il futuro della medicina è anche il suo passato. Proviamo, per dare un senso all'ossimoro, ad arricchire il significato del termine. Medicina personalizzata intesa non tanto e non solo di specifiche espressioni del genoma individuale, quanto dell'intera persona, che realizza un ben più vasto, complesso e dinamico programma genetico, ancorché comprensivo di quelle espressioni. Il passaggio successivo è intuibile e può riassumersi in due parole: consenso informato. Il paziente (caso clinico) non è più oggetto passivo di cure, anche le più sofisticate, ma soggetto attivo, partecipe della strategia terapeutica. Non è in tribuna, fa parte della squadra. Non siamo lontani dal primo aforisma ippocratico⁽⁹⁾. In quest'ottica si può e si deve recuperare ed implementare, favorita dalle più aggiornate conoscenze, l'attenzione alla storia individuale, alla cultura, a sensibilità e reattività, in breve all'attuale qualità di vita (medicina individualizzata, *individualized medicine*). Va da sé che questa attenzione era un cardine essenziale dell'attività clinica nell'era che potremmo definire pre-tecnologica e pre-manageriale della medicina. Era un tratto costitutivo dell'*advocacy* del medico nei confronti del paziente^(10,11).

Epigenetica e medicina di precisione

Epigenetica è un'area culturale che ha avuto uno sviluppo esponenziale negli ultimi anni, in sostanza dall'inizio del nuovo secolo. Il suo campo d'interesse e studio riguarda i meccanismi, molecolari e cellulari, che controllano e modulano, quantitativamente e qualitativamente, il flusso informativo generato dal DNA codificante. L'epigenetica si sovrappone alla genetica, come dice il termine, per garantire un'espressione genica molto duttile, continuamente adattata alle mutevoli esigenze della vita e dell'attività cellulare. Possiamo dire che vi è una epigenetica fisiologica e una epigenetica patologica, così come può lavorare bene o male il nostro codice genetico. È quindi intuibile come l'intreccio e l'inserimento variabile di segnali attivanti o disattivanti impongano cautela nell'interpretazione dei dati di laboratorio sull'espressione genica di quel momento temporale (proteine strutturali e/o funzionali e loro varianti). In breve, non v'è dubbio che i risultati acquisiti con l'applicazione clinica delle mappature genetico-molecolari, sia in campo predittivo (fattori di rischio; *markers* diagnostici e prognostici) sia in campo terapeutico (farmaci mirati) siano già oggi molto gratificanti. Non v'è dubbio, altresì, che la medicina di precisione al letto del paziente debba essere avvertita della complessità dell'espressione genica e dei meccanismi epigenetici, attuali e potenziali, nelle cellule bersaglio⁽¹²⁾.

Vale la spesa, a questo punto, fermare brevemente l'attenzione su questa complessità e su questi meccanismi. Per quanto attiene ai geni codificanti, un

concetto importante è che molte funzioni cellulari e in modo particolare quelle “communicative” con altre cellule nello stesso microambiente, sano o malato, non sono controllate da un singolo gene, ma da molti geni che operano in modo collaborativo e altamente integrato. In un recentissimo libro divulgativo dal titolo emblematico (*The Society of Genes*) si afferma testualmente: “*Genes, like humans, do not live in isolation. It is therefore useful to think about our genes as members of a society in which different genes play specific role*”⁽¹³⁾.

Nel genoma, inteso in senso globale come sistema, esistono gerarchie organizzative, che hanno servomeccanismi di autocontrollo da parte di geni non codificanti. Si deve anche pensare a porzioni di DNA (*master genes*) che coordinano altre porzioni codificanti che potremmo definire subalterne. Mutazioni o alterazioni funzionali delle prime sono logicamente a maggior rischio di indurre comportamenti cellulari patologici riverberandosi in una disordinata attività delle seconde. Si prevede un lasso di tempo di almeno una generazione di studiosi perché si possa capire adeguatamente l’organizzazione operativa della cosiddetta società genomica⁽¹³⁾.

Per quanto attiene ai meccanismi epigenetici, l’opinione condivisa è che siano inseribili in molteplici “livelli” di intervento e di comunicazione, intra-ed intercellulari, e che necessitino di strutture molecolari specifiche di riconoscimento, attivazione e controllo (Tabella 1).

• Nucleari	→ regolatori della cromatina
• Cellulari	→ flussi informativi ai DNA nucleare e mitocondriale; metabolismo cellulare; <i>feed-back switches</i> ; ritmi circadiani; segnali autocrini.
• Intercellulari tissutali	→ segnali paracrini; <i>cell-to-cell communication</i> .
• Intercellulari sistemici	→ sistema neuro-endocrino-immunologico
• Ambientali	→ fisici; chimici; sociali; nutrienti; farmaci; stress.

Tabella 1. Molteplicità ed eterogeneità dei meccanismi epigenetici.

Vi sono peraltro opinioni divergenti circa l'importanza relativa dei vari meccanismi. Secondo una scuola di pensiero, la cromatina nucleare è il collettore/mediatore di tutti i segnali epigenetici. Il controllo del genoma codificante avverrebbe in una sorta di groviglio (*intricate web*) di proteine nucleari (istoni in primo luogo), di variabili assetti stereomolecolari e di diversi tipi di RNA, che insieme organizzano la struttura nota come cromatina. I cosiddetti *chromatin regulators* (CR) interverrebbero in modo complementare, per così dire, nello spazio e nel tempo. Le più note attività enzimatiche con funzione di CR (ma ve ne sono altre!) sarebbero la DNA metiltransferasi 3b (metilazione di DNA) e l'istone deacetilasi 4 (deacetilazione di istoni)⁽⁷⁾. Secondo un'altra scuola di pensiero, cromatina e CR costituirebbero solo uno dei vari mediatori del controllo epigenetico. Sta di fatto, sempre più lo si sostiene, che gli eterogenei meccanismi in grado di modulare l'espressione genica agiscono per lo più insieme, in modo integrato supportandosi l'un l'altro nei diversi momenti della vita cellulare^(14,15).

Emblematiche in questo senso, e di particolare interesse per la medicina personalizzata e il rapporto empatico medico-paziente, sono le evidenze acquisite negli ultimi anni sugli effetti epigenetici dello stress cronico. La cronicizzazione dello stress, con il relativo vissuto personale, percepito, quest'ultimo, come lesivo dell'efficienza e della reattività dell'organismo oltreché riduttivo della qualità di vita (cosiddetto *distress*) non significa di per sé persistenza di eventi stressanti, ma può sopravvenire anche dopo un singolo evento, di particolare impatto psicoemotivo ancorché limitato nel tempo^(16,17). Tipico di questa "cappa di piombo" della quale non ci si riesce a liberare, è il *post-traumatic stress disorder* (PTSD), nella cui complessa patogenesi e fenomenologia si inseriscono componenti ricettive individuali (anche socio-ambientali e legate a farmaci e/o sostanze d'abuso). Lo stress cronico è di casa più frequentemente in condizioni di disagio socio-economico e in soggetti anziani⁽¹⁸⁾.

Per la medicina di precisione e i farmaci innovativi che la interpretano, vi sono ulteriori elementi da tenere in considerazione. Da parecchio tempo è noto come lo stress cronico possa impattare sul sistema immunitario, oggi più che mai al centro dell'attenzione degli oncologi per le nuove frontiere nell'immunoterapia dei tumori^(16,19). Non solo: crescono le evidenze biomolecolari sul ruolo patogenetico del microambiente infiammatorio sulla progressione tumorale⁽²⁰⁾. E' pertinente ricordare come sia in animali di laboratorio, sia in soggetti umani il cronico *distress* sociale aumenti in effettori immuni l'espressione di geni pro-infiammatori a fronte di una riduzione dell'espressione di geni anti-infiammatori⁽²¹⁾. Si moltiplicano, quindi, le tessere di un mosaico funzionale assai composito, almeno nell'ambito di tessuti

disomogenei e con componente infiammatoria, com'è spesso quello neoplastico, soprattutto metastasico. Non stupisce, ancora, che la storia e il vissuto personali, per non parlare di co-morbidità e degli elementi avversi farmaco-indotti (altri elementi di potenziale interferenza epigenetica) rendano in non pochi casi imprevedibile, “fragile” e deludente il risultato atteso sulla base dei dati genetico-molecolari.

Come concludere, allora? L'enorme mole di conoscenze accumulate dopo lo storico successo dell'Imatinib nella leucemia mieloide cronica, ha spinto la ricerca e l'industria a proporre, con crescente frequenza e crescente condizionamento mediatico, nuove opzioni terapeutiche in accordo con la medicina di precisione. Non a caso, all'inizio del 2015 il Presidente degli Stati Uniti, Barack Obama, riprendendo un documento messo a punto dalla *National Academy of Sciences* (NAS), ha annunciato lo stanziamento di vistosi fondi per una *Initiative in Precision Medicine* (IPM)⁽²²⁾. Da allora, peraltro, sulla più qualificata letteratura scientifica sono comparsi editoriali se non critici quanto meno prudenti, che focalizzano le difficoltà nell'applicazione clinica dei nuovi farmaci, prendono con le molle gli iniziali entusiasmi supponendo, nel contempo, un saggio approccio personalizzato “globale”, che riservi attenzione anche alle interferenze socio-culturali^(23,24). Non si può che sottoscrivere, con piena convinzione. Questo approccio, in sintesi, utilizza le evidenze scientifiche per una appropriata strategia di intervento sul singolo caso; promuove la partecipazione informata e consapevole del paziente alle scelte decisionali; si avvale dell'operatività di un *team* interdisciplinare e interprofessionale per un *management* di alto livello; attribuisce alle componenti “umanistiche” della medicina un ruolo non marginale nella qualità assistenziale. Si affianca così al *goal* dell'affermazione clinica il *goal* dell'affermazione etica, così richiesta e apprezzata sul piano individuale e sul piano generale, così necessaria nell'attuale società^(10,25).

Alcune considerazioni conclusive. E' evidente, ed emozionante, il richiamo culturale all'insegnamento ippocratico e all'Arte medica “individualizzata” quale emerge con tutta evidenza nell'aforisma citato. L'affinità di sentimenti fra l'odierna medicina di precisione, che vuole portare al centro dell'attenzione il genoma di quel caso clinico e/o di quel tumore e l'antica medicina di precisione, osservazionale di Ippocrate, che inseriva diagnosi e prognosi nel contesto socio ambientale e nel vissuto personale è stata focalizzata in una succosa recente letteratura. Emblematico è il recentissimo editoriale di una rivista altamente qualificata di genomica, nel quale ci si sofferma sulle ragioni per la risposta affermativa al quesito: *could Hippocrates be regarded as the father of personalized medicine?*⁽²⁶⁾. E quindi, l'opinione da molti condivisa è che l'affinità di cui sopra sia non solo e non tanto un vizzo intellettuale ma un

opportuno richiamo alle radici etiche della professione al letto del malato non meno che della scienza medica più avanzata. L'Arte ippocratica è ancora tale nel XXI secolo. La rivisitano e la valorizzano giorno dopo giorno i progressi delle biotecnologiche molecolari e le innovative opzioni della medicina di precisione.

BIBLIOGRAFIA

1. Ippocrate. *Aforismi. Il giuramento*. A cura di Carlo Carena e Alberto Angeli. Tallone Editore, 1989, Alpignano.
2. Jameson JL, Longo DL. *Precision medicine-personalized, problematic and promising*. N Engl J Med. 2015;372:2229-2234.
3. Reck M, Rabe KF. *Precision diagnostics and treatment for advanced non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2017;377: 849-861.
4. Ribas A. *Tumor immunotherapy directed at PD-1*. N Engl J Med. 2012;366:2517-2519.
5. June CH, Sadelain M. *Chimeric antigen receptor therapy*. N Engl J Med. 2018;379: 64-73.
6. Ribas A, Wolchok JD. *Cancer immunotherapy using checkpoint blockade*. Science. 2018; 359:1350-1355.
7. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. *Development and applications of CRISPR – Cas 9 for genomic engineering*. Cell. 2014;157:1262-1278.
8. Chira S, Gillet D, Hajitou A, Zimta AA, Codelier P, Beringan – Neagoe I. *CRISPR/Cas 9: transcending the reality of genome editing*. Mol Ther Nucleic Acids. 2017;7:211-222.
9. Antoniou GA, Antoniou SA, Georgiadis GS, Antoniou AI – *A contemporary perspective of the first aphorism of Hippocrates*. J Vasc Surg. 2012;56:866-868.
10. Malliani A. *Medico sempre. Lezioni di buona sanità*. Guerini e Associati – Università degli Studi di Milano, 2015, Milano.
11. Pagliaro L. *Il rapporto fra medici e pazienti*. In “Atti del 118° Congresso Nazionale”, 2017: 75-90. Società Italiana di Medicina Inerta, Roma.
12. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. *An operational definition of epigenetics* – Genes Dev. 2009;23:781–783.
13. Yanai I, Lercher M. *The Society of Genes*. Harvard University Press, 2016, Cambridge, MA, USA.
14. Feinberg AP. *The key role of epigenetics in human disease prevention and mitigation*. N Engl J Med. 2018;378:1323-1334.
15. Kera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NP, Chasman DI, Baber U, Mehran R, Rader DJ, Fuster V, Boerwinkle E, Melander P, Orho-Melander M, Ridker PM, Kathiresan S. *Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease*. N Engl J Med. 2016;375:2349-2358.
16. Angeli A, Masera RG, Orlandi F, Terzolo M. *Lo stress. Implicazioni cliniche dell'eccesso di glicocorticoidi*. In “Sindromi da eccesso di glicocorticoidi”, 1994:432-452, Luigi Pozzi Ed. Roma.
17. Chrousos GP. *Stress and disorders of the stress system*. Nature Rev Endocrinol. 2009;5:374 -381.
18. Cohen S, Doyle WJ, Baum A. *Socio-economic status is associated with stress hormones*. Psychosom Med. 2006;68:414-420.

19. Biondi M. *Effects of stress on immune function: an overview*. In "Psychoneuroimmunology", 2001,189-226, Academic Press, San Diego, CA, USA.
20. Hollstein PE, Shaw RJ *Inflamed T-cells and stroma drive gut tumors*. Science 2018;361:332-333.
21. Powell NA, Sloan EK, Bailey MT, Arevado JMG, Miller GE, Chen E, Kobor MS, Reader BF, Sheridan JF, Cole SW. *Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leucocyte transcriptome via β -adrenergic induction of myelopoiesis*. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110:16574-16579.
22. Office of the Press Secretary. *Fact Sheet. President Obama's Precision Medicine Initiative (White House, Washington, DC, 2015)*. <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30>.
23. Koane IS. *Ten things we have to do to achieve precision medicine*. Science. 2015;349:37-38.
24. Casarett D. *The science of choosing wisely. Overcoming the therapeutic illusion*. N Engl J Med. 2016;374:1203-1205.
25. Cosamacini G, Satolli R. *Lettera a un medico sulla cura degli uomini*. Edizioni Laterza, 2003, Roma – Bari.
26. Ragia G, Manolopoulos VG. *From Homer and Hippocrates to modern personalized medicine: is there a role for pharmacopignomics in the treatment of alcohol addiction?* Pharmacogenomics. 2018; 19: 513-516.

OMEOPATIA: L'OPINIONE DEL FARMACOLOGO

Roberto Fantozzi, Gianluca Miglio

Farmacologia – Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco,
Università degli Studi di Torino, Via Pietro Giuria 9, 10125 Torino
Mail: roberto.fantozzi@unito.it

Parole chiave: *Effetto quantitativo*
Riproducibilità
Bersaglio biologico

Key words: *Quantitative effects*
Reproducibility
Biological target

Riassunto

La farmacologia è scienza quantitativa, con effetti riproducibili nei vari soggetti; il farmaco agisce su specifici bersagli biologici, con meccanismi d'azione caratterizzati. Questo consente di definire il rapporto beneficio/rischio su basi statistiche. Caratteristiche analoghe non si ritrovano nei prodotti omeopatici.

Abstract

Pharmacology is a quantitative science; drug effects are reproducible, directed to specific biological targets and dependent on known mechanism(s) of action. The risk/benefit ratio can be established on statistical basis. These characteristics are not reproduced by the homeopathic products.

L'opinione del farmacologo sull'omeopatia non è basata su una critica aprioristica, ma incentrata sulle differenze metodologiche che esistono tra le due discipline. Differenze difficilmente accettabili e non superabili, che si proiettano sulla valutazione dell'efficacia terapeutica e della tutela del paziente. Per comprenderle è necessario discutere aspetti basilari della scienza farmacologica, di cui riconosciamo le basi biochimiche/fisiopatologiche, ma della quale allo stesso tempo affermiamo una specificità non condivisa.

La farmacologia è scienza quantitativa e il termine finale dello sviluppo e della sperimentazione pre-clinica e clinica di un farmaco sono il dosaggio per il paziente, che viene stabilito sulla base di un processo di *dose-finding*, i tempi e le vie di somministrazione (farmacocinetica). Elemento centrale della sperimentazione farmacologica è la costruzione della curva dose-risposta (rapporto tra concentrazione/dose del farmaco ed effetto funzionale) e la definizione della dose minima efficace per il paziente (mediante il già ricordato *dose-finding*), così da coniugare il risultato terapeutico con la massima riduzione del rischio. Questo significa che il farmacologo è molto attento al rapporto rischio/beneficio, così come a quello costo/efficacia (farmacoeconomia) ed utilizza allo scopo gli strumenti della tossicologia e della farmacovigilanza. Ricerca il destino metabolico del farmaco nell'organismo, identificandone i metaboliti, i meccanismi della loro formazione e l'eventuale attività farmacologica (farmacocinetica e farmacodinamica).

La storia della farmacologia quantitativa può datarsi da quando nel 1847 Andrew Buchanan, attraverso i suoi studi sull'etere, concluse che la profondità dell'effetto anestetico di questa sostanza dipende dalla sua quantità nel cervello, a sua volta correlata alla quantità giunta attraverso il flusso arterioso e, ancora più a monte, alla sua concentrazione nella miscela inalata⁽¹⁾. Inoltre, lo stesso autore fu in grado di misurare la quantità di etere nell'aria espirata, inspirata e trattenuta dall'organismo. Nel 1909, Archibald V. Hill propose un'equazione che, per la prima volta, descriveva la relazione tra la concentrazione e l'effetto dell'acetilcolina sulla contrazione del muscolo retto addominale di rana⁽²⁾, così consolidando l'idea di 'recettore' in farmacologia, proposta anni prima dal suo mentore John N. Langley⁽³⁾. Nel corso di oltre un secolo, come per altre discipline scientifiche, i principi cardine dei metodi quantitativi hanno permeato in misura sempre più profonda il bagaglio culturale della farmacologia e della farmacologia clinica. E oggi, ad esempio, è ampiamente riconosciuto che, per ottenere nei pazienti i minimi effetti tossici e il massimo beneficio terapeutico, la progettazione dei regimi posologici sia condotta attraverso processi decisionali rigorosi, fondati su metodi quantitativi, e pertanto matematici. In questo

scenario, la farmacometria, definita come “...*the science of developing and applying mathematical and statistical methods to: (a) characterize, understand, and predict a drug’s pharmacokinetic and pharmacodynamic behavior; (b) quantify uncertainty of information about that behavior; and (c) rationalize data-driven decision making in the drug development process and pharmacotherapy...*”⁽⁴⁾, ha assunto un ruolo cruciale, in ambito industriale, regolatorio, accademico e clinico. Tipicamente, l’approccio quantitativo si concretizza attraverso lo sviluppo e l’applicazione di modelli (modello, dal latino *modulus*, diminutivo di *modus*, misura), utili per descrivere, interpretare e prevedere le risposte farmacologiche. Esempio significativo è quello della simulazione degli studi clinici (*Clinical Trial Simulation*), una pratica che a partire dagli anni ’80 del secolo scorso, consente di saggiare ipotesi, disegni sperimentali tra loro alternativi e assumere decisioni nel corso dello sviluppo dei farmaci attraverso l’applicazione di concetti e tecniche di indagine farmacostatistiche consolidate⁽⁵⁾. Nel 2008 e nel 2010, il *National Institute of General Medical Sciences* dei *National Institutes of Health* ha sponsorizzato due *workshops* che hanno portato alla pubblicazione, nel 2011, di “*Quantitative and Systems Pharmacology in the Post-genomic Era: New Approaches to Discovering Drugs and Understanding Therapeutic Mechanisms*”⁽⁶⁾, un documento che unanimemente sancisce la nascita della *Quantitative Systems Pharmacology*, la quale, secondo una definizione pragmatica, “...*can be regarded as an approach to integrate the desirable features of the various model types spanning the spectrum between systems biology and pharmacometrics...*”⁽⁷⁾. In particolare, grazie alla disponibilità di moli di dati (*big-data*), di capacità di calcolo e memoria sempre crescenti, e di strumenti concettuali e approcci importati da altre discipline, è oggi possibile adottare modelli di integrazione multi-scala (*system-like*) nello sviluppo di nuovi composti, di terapie di combinazione, per comprendere le fonti di variabilità inter-individuale nelle relazioni esposizione-risposta, i fattori che influenzano la progressione di malattia e predire/capire le basi dell’efficacia e della sicurezza delle terapie farmacologiche⁽⁸⁾.

L’applicazione di rigorosi metodi quantitativo-statistici nella formulazione, nella somministrazione e nella valutazione degli effetti di un farmaco si differenzia grandemente dal procedimento omeopatico delle diluizioni progressive, che, come affermano S. Garattini e M. Mannucci⁽⁹⁾, mettono in discussione la legge di Avogadro e il cui contenuto in principio attivo è vicino allo zero. Inoltre, l’indirizzo farmacodinamico intende definire il/i meccanismo/i d’azione del farmaco, rendendone prevedibile e interpretabile l’effetto

terapeutico ed escludendo l'approccio basato sul solo criterio *ex juvantibus*. Si pensi ad esempi recenti come il lavoro di James Black per lo sviluppo dei beta-bloccanti e degli antistaminici anti-H₂ (premio Nobel, 1988) e quello di Youyou Tu, anch'essa premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina nel 2015, per l'identificazione e la caratterizzazione come anti-malarico dell'artemisinina dalla *Artemisa annua*, e quello che ha condotto allo sviluppo e all'uso terapeutico della immunoterapia anti-tumorale basata su modulatori del checkpoint immunitario PD-1/PD-L1⁽¹⁰⁾. In confronto, rimane inevasa la domanda sul/sui meccanismo/i d'azione dei prodotti omeopatici, che sono attualmente senza indicazioni terapeutiche approvate⁽⁹⁾. Questa affermazione è connessa alla discussa questione della valutazione su basi scientifiche ed internazionalmente riconosciute dell'efficacia dei prodotti omeopatici, da alcuni interpretata come effetto placebo⁽¹¹⁾, da altri autori negata⁽⁹⁾. Sull'argomento sono intervenute autorità nazionali scientifiche e sanitarie con risultati negativi per l'omeopatia. Il *National Health and Medical Research Council* dell'Australia in un suo documento del 2015 scrive che: "... *there are no health conditions for which there is reliable evidence that homeopathy is effective...*"⁽¹²⁾. La rivista *Nature* in una *News & Comment* del 2017 riferisce che l'Accademia delle Scienze Russa ha giudicato l'omeopatia contraria alle leggi chimiche, fisiche e biologiche oggi note⁽¹³⁾. In USA la *Federal Trade Commission*, agenzia per la protezione del consumatore, ha affermato la mancanza di efficacia dell'omeopatia^(9,13). Un altro elemento che caratterizza la farmacoterapia è la riproducibilità dell'effetto nei pazienti, ma non esclude il ricorso ad interventi personalizzati nell'ambito di una medicina di precisione, ad esempio in campo oncologico, basandosi in ampia misura su dati genetici (farmacogenetica e farmacogenomica)⁽¹⁴⁾. Nell'insieme, la farmacologia è una scienza quantitativa, prevedibile e riproducibile negli effetti che conseguono a meccanismi molecolari e cellulari caratterizzati, basata su leggi chimico-fisiche e biologiche note. Se è vero che il concetto di "pallottola magica" elaborato all'inizio del XX Secolo da Paul Ehrlich (1854-1915) e vincitore del premio Nobel nel 1908 insieme a Il'ja Il'ič Mečnikov, è alla base dello sviluppo della chemioterapia, è altrettanto documentabile la sua più ampia traduzione operativa in quello di selettività/specificità di un farmaco per bersagli biologici definiti. Gli esempi sopra citati di James Black dimostrano che la scoperta di un ligando è successiva alla comprensione del ruolo fisiologico di molecole endogene ad azione recettoriale: il ruolo dell'adrenalina nella patologia cardio-vascolare, quello dell'istamina nella secrezione acida gastrica. Non sempre questo è accaduto e l'efficacia dell'aspirina era nota prima che si conoscesse la sua dipendenza dalla inibizione delle ciclossigenasi, così come nel

caso della nitroglicerina con la scoperta della sua capacità di produrre nitrossido (NO). Ma questo non è avvenuto casualmente: la conoscenza dei meccanismi molecolari dell'infiammazione ha consentito di caratterizzare la collocazione dell'aspirina in questo complesso sistema; la conoscenza dell'attività vasodilatatrice di un mediatore endogeno gassoso, il nitrossido, ha consentito di classificare la nitroglicerina come nitrovasodilatatore o NO-donatore. La conoscenza dei farmaci è spesso un processo in divenire ed il suo approfondimento rappresenta un vantaggio per la sicurezza del paziente. E lo è perché avviene secondo rigorosi principi scientifici. Sono questi principi applicati e/o applicabili all'omeopatia? Questa domanda ribadisce una differenza profonda e da parte degli autori una convinta preferenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Buchanan A. *Physiologic effects of the inhalation of ether*. London Med Gaz. 1847;39:715–717.
2. Hill, AV. *The mode of action of nicotine and curari determined by the form of the contraction curve and the method of temperature coefficients*. J Physiol. 1909;39:361–373.
3. Langley, JN. *On the reaction of cells and of nerve endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curari*. J Physiol. 1905;33: 374–413.
4. Ette EI, Williams PJ. *Pharmacometrics: Impacting Drug Development and Pharmacotherapy*. In “Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology”, 2007: 1-21, John Wiley & Sons Inc Ed, Hoboken.
5. Peck CC, Kimko HHC. *Clinical trial simulations and quantitative pharmacology*. In “Clinical trial simulation”, 2011:1-11, Springer, New York.
6. Rogers M, Lyster P, Okita R. *NIH support for the emergence of quantitative and systems pharmacology*. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2013;2: e37.
7. Vicini P, van der Graaf PH. *Systems pharmacology for drug discovery and development: paradigm shift or flash in the pan?* Clin Pharmacol Ther. 2013;93:379–381.
8. Mager DE, Kimko HHC. *Systems Pharmacology and Pharmacodynamics: An introduction*. In “System Pharmacology and Pharmacodynamics”, 2016:3-14, Springer Nature Ed Cham, Switzerland.
9. Garattini S, Mannucci M. *Homeopathy provided by a national health service: Only in Italy?* Eur J Intern Med. 2017;41:1-2.
10. Dolan DE, Gupta S. *PD-1 pathway inhibitors: Changing the landscape of cancer immunotherapy*. Cancer Control. 2014;21:231-237.
11. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M. *Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy*. Lancet. 2005;366:726-732.
12. National Health and Medical Research Council. NHMRC information paper and statement: administrative report. 2015. https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cam02_nhmrc_statement_homeopathy.pdf
13. Human gene editing, a letter to President Trump and a no to homeopathy. In “Nature News & Comment”, 2017;542:276-277. <https://www.nature.com/news/human-gene-editing-a-letter-to-president-trump-and-a-no-to-homeopathy-1.21480>
14. Deng X, Nakamura Y. *Cancer precision medicine: from cancer screening to drug selection and personalized immunotherapy*. Trends Pharmacol Sci. 2017;38:15-24.

I PERCHÉ DEL CRIMINE: I BUONI LO SOGNANO, I CATTIVI LO FANNO

Ugo Fornari

Neuropsichiatra e Medico legale - già Professore ordinario di Psicopatologia Forense,
Università degli Studi di Torino, Via Cassini 19, 10129 Torino
Mail: ugoformari@alice.it

Parole chiave: *Comportamento criminale*
Psichiatria forense
Il Male
Conflitti culturali

Key words: *Criminal behaviour*
Forensic psychiatry
The Evil
Cultural conflicts

Riassunto

Il comportamento violento non è solo quello manifesto, ma è soprattutto quello che si esprime in maniera indiretta e che coinvolge tanti comportamenti che nella nostra società attuale sono assai diffusi. Le loro “cause” vanno ricercate soprattutto nella disorganizzazione sociale e nei conflitti di cultura che caratterizzano il nostro tempo.

Abstract

The violence isn't only the evident behaviour, but above all is one of many indirect its expressions so diffuses in our society. Our “reasons” must to look for into social disorganization and cultural conflicts typical of our time.

Periti e consulenti psico forensi, qualsiasi sia la «verità» cui pervengano attraverso la ricostruzione dello svolgimento dei fatti delittuosi portati alla loro attenzione e l'individuazione delle dinamiche «normali» o «patologiche» sottese agli stessi, possono semplicemente tentare di spiegare il “come mai” di un agito criminale. Mai, però, le singole ricostruzioni potranno fornire le risposte ultime sui «perché» di un qualsiasi comportamento umano, “normale”, “patologico” o delinquenziale” che sia.

Eppure, al di là della più o meno corretta formulazione del quesito peritale, proprio questo viene chiesto ai c.d. “esperti” della psiche, anche quando intervistati dai mass media, come se si fosse in grado di andare oltre patetici e approssimativi balbettamenti sul principio di causalità. E allora: dal momento che indubbiamente il crimine esiste sotto forma di male inferto e/o subito, piuttosto che tentare di rispondere ai perché del male, al che cosa possiamo dire noi del male, chiediamo al male che cosa ha da dirci.

Per prima cosa ci potrebbe rispondere di non essere né affascinante¹, né banale^(2,3) e che il delitto, dal più lieve al più efferato, è solo uno dei suoi tanti modi di manifestarsi; ma che il male si fa anche senza compiere reati, attraverso le mille espressioni che esso può assumere e che non sono solo quelle della crudeltà direttamente espressa, ma sono soprattutto quelle della violenza occulta, mascherata e indiretta (l'indifferenza, la solitudine fredda e vuota, il disprezzo, il silenzio scontroso, l'umiliazione, la mancanza di rispetto, la competizione impietosa, la condiscendenza dileggiante, l'autoritarismo fine a se stesso, l'assenso degradante, i rapporti affettivi ed interpersonali instabili e fluttuanti). Sapere tutto ciò è fonte di ulteriori ansie e le persone hanno bisogno di essere rassicurate sul fatto che le paure che le assillano hanno valide ragioni e soprattutto possono avere valide spiegazioni: donde il riproporsi della tematica dei “perché”.

Anche a questo proposito, il Male non ci tranquillizza e ci risponde che tutte le teorie che si sono succedute nel tempo hanno solo fornito risposte parziali sulla sua intima natura e hanno sterilizzato il desiderio di una conoscenza più articolata e complessa. Non illudiamoci: le recenti acquisizioni in campo neuro scientifico, neuro psicologico e di genetica molecolare⁽⁴⁻¹⁴⁾, non ultime quella sul “circuito biologico dell'empatia”, quando si muovono al di fuori di ciò che è loro accessibile, non portano nessuna conoscenza di rilievo per la comprensione e la valutazione psichiatrico forense e criminologica del comportamento delinquenziale.

Non sia ulteriore fonte di delusione e di scoraggiamento il fatto che le evidenze cliniche confermino la complessità delle interazioni tra fattori genetici,

psicologici e ambientali e la necessità di collocare queste e altre scoperte nella realtà del caso individuale, la cui unicità di storia di vita conferisce a esse senso e significato.

Ma allora: che cos'è il Male? Chissà che il comportamento criminale stesso non ci possa dare il suggerimento di (ri)trovarne unitarietà e senso attraverso un sistema aperto e integrato di lettura e non procedendo attraverso approcci settoriali che cristallizzano la complessità della sofferenza inferta e subita in rigide gabbie mono-fattoriali, con la pretesa di dare risposte a quesiti improponibili, quali: il comportamento violento è innato o appreso? Esistono persone cattive che vivono solo per compiere azioni crudeli, come esistono persone buone che vivono solo per il bene? Esistono predisposizioni individuali o ambientali, conoscendo le quali abbiamo una risposta esaustiva? E sul versante opposto: le vittime sono sempre tutte e solo innocenti? E più in generale: noi che parte svolgiamo di fronte alla complessità del Male? Gli spazi in cui viviamo, che significato hanno nel favorirlo o nell'ostacolarlo?

Io credo che il Male ci potrebbe rispondere essere un errore grave formulare quesiti e fornire risposte spicciative e assolutorie del tipo "o" "o" e che sia molto più ricco di prospettive partire dalla constatazione che la natura duale, ambivalente, conflittuale e contraddittoria dell'essere umano, la faccia nascosta della luna, implica la coesistenza in ogni persona di sentimenti, emozioni, pensieri di opposto significato (bene e male, sanità e malattia, relazione e perversione, odio e amore, vita e morte, creatività e distruttività, tenerezza e violenza, compassione e rivalità) dal cui bilanciamento dinamico o dalla cui disarmonia e dissonanza derivano i nostri "stili di vita", conformi o difforni che siano. Pertanto, parafrasando Bauman, *"ogni immagine di sé che la persona ritiene assolutamente limpida e moralmente virtuosa è inguaribilmente fragile"* ⁽¹⁵⁾.

Inoltre il Male ci potrebbe ricordare che i fattori che agiscono sul nostro comportamento sono distribuiti lungo una curva gaussiana ai cui estremi si collocano da un lato quelli biologici, dall'altro quelli socio-culturali; essi possono essere statici o dinamici, modificabili o imm modificabili, positivi o negativi, a seconda delle caratteristiche innate, dei modelli di cultura e di società di cui facciamo parte e dei singoli contesti di vita in cui abbiamo appreso e collaudato le nostre caratteristiche di base e decliniamo nel quotidiano. Scrive Saramago: *"Ciascuno di noi è questo poco e questo tanto, questa bontà e questa malvagità, questa pace e questa guerra, ribellione e mansuetudine"* ⁽¹⁶⁾. Di conseguenza, non stupisce che anche persone "spaventosamente" normali possano agire – in presenza di determinate condizioni relazionali, socio-

ambientali, storiche e culturali- la loro *pars destruens*⁽¹¹⁾, confermando che azioni mostruose possono essere commesse non soltanto da mostri o perversi o malati di mente⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

In altre parole, il Male ci sta dicendo:

1. che se esistono certi fenomeni “mostruosi” non è solo perché esistono i c.d. “mostri” che agiscono, ma è perché esistono contesti “mostruosi”, in cui ogni rispetto per il valore della vita umana è inesistente o irriso;
2. che il comportamento criminale si costituisce come ogni altro funzionamento individuale in un contesto sociale, oltre che privato (bios e apprendimento);
3. che in un contesto relazionale, in cui l’Altro è degradato da persona a cosa, si produce una specie di desensibilizzazione e una tendenza a riproporsi anche in molte persone non inclini alla malvagità e al crimine, per una sorta di preoccupante conformismo e obbedienza.

Ma molti di noi sono convinti che nessun accadimento esistenziale è così unico da poter determinare le nostre scelte e condizionare le nostre strategie di vita o di morte. E allora? ci chiede il Male con aria di supponente insofferenza e supponenza, perché fa capolino il tema inquietante e scomodo di quale e quanta libertà e responsabilità mettiamo in gioco nei confronti della nostra vita e dei nostri comportamenti, conformi o difforni che siano.

A questo livello (e qui il Male si fa attento e serio), l’integrazione dei saperi induce a sostenere che - al di fuori di pochi casi al “limite” - non possiamo costruire sempre e solo teorie individuo-centriche che danno per “scontata” o per “provata” la libertà o la necessità delle nostre azioni, ma dobbiamo prendere atto che certe espressioni devianti e criminali sono favorite dal mondo nel quale viviamo pseudo-globalizzati e ipertecnologici, ma soli, spesso indefiniti e fragili e incapaci di comunicare: e di queste manifestazioni non siamo né innocenti vittime, né spettatori non responsabili.

Ancora una volta il Male ci invita a riflettere su quanto fin qui ci siamo detti e a dialogare con un autore di un crimine: scopriamo allora che la comprensione del male inferto non si fonda su più o meno dotte classificazioni, bensì sulla comunicazione, sul dialogo e sul colloquio e si svela attraverso il verbale e il non verbale, le parole e le emozioni, i silenzi e gli agiti: in una parola, attraverso le diverse modalità di dialogare con noi stessi e con gli altri.

Possiamo allora vedere nell’autore di reati un paradigmatico interprete di questa dinamica perversa e socialmente anomizzante che connota il nostro

tempo: autore che vorremmo fosse isolato e sequestrato nel suo contesto di vita e un po' degradato attraverso un'etichettatura psicopatologica confortata e arricchita da dati scientifici e predittivi, ponendo scarsa attenzione all'influenza di scenari sociali, economici e culturali che vanno sempre più liquefacendosi⁽²⁰⁻²³⁾ e perdendo di significato: tanto più quanto più il comportamento distruttivo esplode come "fulmine a ciel sereno"^(24,25) o recidiva.

Se invece esploriamo le dimensioni dell'"umano" di cui anche l'autore dei reati i più crudeli ed efferati è fornito e lo collochiamo nel nostro ambiente di appartenenza e nel nostro sistema socio-culturale, possiamo renderci conto di quanto sia fittizio il convincimento che esista un mondo di contrapposti aventi una loro dignità autonoma e ai quali di volta in volta delegare causalità e responsabilità, in un sorta di improduttivo finalismo auto-assolutorio (loro, i cattivi che fanno il male, noi, i buoni che ci limitiamo a sognarlo⁽²⁶⁾).

Le persone con le quali ci troviamo a interagire ("mostri" compresi) sono, al contempo, oggetto e soggetto della conoscenza e della valutazione che sempre deve avvenire all'interno di una relazione "Io-Tu", "Io-Noi", fatta non solo di parole, ma soprattutto di empatia, di ascolto e di silenzi e non deve dimenticare che il «sistema» osservatore modifica ed è modificato dal «sistema» osservato, in un'interazione complementare, solo apparentemente fatta di contrapposti. Eppure meccanismi di contrapposizione e di non coesione caratterizzano viepiù il sostanziale malfunzionamento dei rapporti intra- e interpersonali e sono al servizio della progressiva disumanizzazione della nostra società ci fa osservare il Male.

È pertanto indispensabile costruire una relazione significativa con l'"Altro-Persona" e non con "Esso-Cosa", fatta di ascolto, partecipazione e strategie mirate in cui collocare i dati clinici e quelli ricavati dai protocolli e dalle indagini strumentali (esami di laboratorio, interviste, questionari, test mentali e di valutazione neuropsicologica, strumenti di predizione e via dicendo), confermandone o disconfermandone validità e significato.

È inutile però negarci la difficoltà di sviluppare questa dimensione in un contesto di diritti per cui tutto è riconosciuto come dovuto e nulla come qualcosa di cui prendersi carico, ogni responsabilità è rifiutata, per cui è molto difficile costruire e mantenere relazioni di reciprocità "con" e "per" gli Altri, ma si vive in una costante dimensione di vissuti e di azioni "contro" gli Altri, specie se si tratta di disagiati, richiedenti asilo, handicappati, malati di mente, delinquenti e via dicendo. Ogni epoca storica ha avuto i suoi "bersagli" e noi abbiamo i nostri, non dimentichiamolo!

Narcisisticamente compiaciuti di noi stessi e chiusi nel nostro castello fortificato dove "l'estraneo" non può e non deve avere accesso, liberatici "dai"

cattivi e dai diversi, mettiamo continuamente a rischio la nostra libertà “di” prenderci in carico la comune complessità dei problemi dell’esistenza.

La realtà in cui ci muoviamo, invece, è una complicata rete di relazioni tra le varie parti di un tutto unificato, in cui i singoli eventi assumono un loro pertinente significato solo nel contesto dell’interazione tra i vari soggetti che concorrono a individuare il sistema osservato. In una prospettiva di reciproca integrazione, pertanto, non deve più esistere una conoscenza delle azioni altrui e del comportamento criminale in specie che sia frutto di una narrazione unilaterale, destoricizzata, sterilizzata e depurata di contrapposizioni e di contraddizioni.

È piuttosto necessario che sia frutto di una gestione integrata, solidale e condivisa tra diversi saperi sui quali poter riflettere, implementandoli e armonizzandoli gli uni con gli altri e rispettandone reciproche autonomie, diversità e identità.

Pertanto, solo un rinvigorito senso di appartenenza, di solidarietà e di corresponsabilità può andare oltre il tema dei “perché” e aprire la vasta e complessa problematica del “come mai” esista il Male, riflettendo sugli spunti che esso stesso ci fornisce, solo se lo vogliamo e lo sappiamo ascoltare, non alimentando una nuova stagione di dilaceranti e improduttivi antagonismi.

BIBLIOGRAFIA

1. Ponti G, Fornari U. *Il fascino del male*. Cortina, 1999, Milano.
2. Arendt H. *La banalità del male*. Feltrinelli, 2001, Milano.
3. Arendt H. *Le origini del totalitarismo*. Einaudi, 2009, Torino.
4. Damasio A. *L'errore di Cartesio*. Adelphi, 1995, Milano.
5. Damasio A. *Emozione e coscienza*. Adelphi, 2000, Milano.
6. De Cataldo Neuburger L. *La prova scientifica nel processo penale*. Cedam, 2007, Padova.
7. Legrenzi P, Umiltà P. *Neuro-mania*. Il Mulino, 2009, Bologna.
8. Stracciari A, Bianchi A, Sartori G. *Neuropsicologia forense*. Il Mulino, 2010, Bologna.
9. Piattelli Palmarini M, Fodor J. *Gli errori di Darwin*. Feltrinelli, 2010, Milano.
10. Fornari U. *Al di là di ogni ragionevole dubbio*. Espress, 2012, Torino.
11. Baron Cohen S. *La scienza del male: l'empatia e le origini della crudeltà*. Cortina, 2012, Milano.
12. Lavazza A, Sammiceli L. *Il delitto del cervello*. Codice editori, 2012, Torino.
13. Santoni De Sio F. *Per colpa di chi*. Cortina, 2013, Milano.
14. Zara G. *Valutare il rischio in ambito criminologico*. Il Mulino, 2016, Bologna.
15. Bauman Z. *Modernità liquida*. Laterza, 2011, Bari.
16. Saramago J. *Il vangelo secondo Gesù Cristo*. Feltrinelli, 2010, Milano.
17. Zimbardo Ph. *L'effetto Lucifero, Cattivi si diventa?*. Cortina, 2008, Milano (nella sua importantissima monografia, tra l'altro, riporta il celebre esperimento della "prigione di Stanford").
18. Browning CR. *Uomini comuni. Polizia tedesca e soluzione finale in Polonia*. Einaudi, 1995, Torino.
19. Merzagora Betsos I. *Colpevoli si nasce?*. Cortina, 2012, Milano.
20. Bauman Z. *Modernità e olocausto*. Il Mulino, 2010, Bologna.
21. Bauman Z. *Modernità liquida*. Laterza, 2011, Bari.
22. Bauman Z. *Le sorgenti del male*. Erickson, 2013, Trento.
23. Bauman Z, Mauro E. *Babel*. Laterza, 2015, Bari.
24. Fornari U. *Follia transitoria*. 2014, Cortina, Milano.
25. Fornari U. *Trattato di psichiatria forense*. Utet, 2015, Torino.
26. Simon RI. *I buoni lo sognano, i cattivi lo fanno*. Cortina, 2013, Milano.

CHIRURGIA DELL'OBESITÀ: MODA O NECESSITÀ?

Mauro Toppino, Mario Morino

Professore Associato Chirurgia, Divisione di Chirurgia Generale 1 (Dir.: Prof. Mario Morino), Università degli Studi di Torino, C.so A.M. Dogliotti 14, 10126 Torino
Mail: mauro.toppino@unito.it

Parole chiave: *Obesità*
Chirurgia bariatrica
Risultati a lungo termine

Key words: *Morbid obesity*
Bariatric surgery
Long-term results

Riassunto

Gli interventi bariatrici rappresentano, allo stato attuale, l'unica terapia in grado di ottenere risultati di rilievo nell'obesità grave. Il numero di procedure chirurgiche è in costante aumento a livello mondiale. L'intervento più diffuso è la sleeve gastrectomy, in progressivo incremento negli ultimi anni. In lieve calo il bypass gastrico, che precedentemente costituiva l'intervento più utilizzato. In progressivo declino i bendaggi gastrici regolabili, in ragione dei risultati inferiori sul calo ponderale, pur costituendo una categoria di interventi molto semplici, a basso rischio di complicanze. Gli interventi malassorbitivi, tipo diversione biliopancreatica, rappresentano solo l'1 % degli interventi totali, causa il rischio di complicanze tardive, nonostante gli ottimi risultati sul calo ponderale. E' stata ampiamente dimostrata, in termini di evidenza, l'efficacia del trattamento chirurgico sulla riduzione delle comorbidità associate all'obesità, nonché del mantenimento globale del risultato sul calo ponderale anche a lungo termine. Meno eclatanti sono i risultati sui costi. L'indubbio vantaggio sulla riduzione dei costi delle terapie farmacologiche dopo calo ponderale non è completamente compensato dai costi del trattamento chirurgico e delle relative sequele; la chirurgia bariatrica è tuttavia considerata cost-effective in virtù del

miglioramento degli outcomes e della qualità di vita. La chirurgia bariatrica é un approccio terapeutico da considerare con le dovute cautele, dal momento che non è completamente scevro da rischi (per quanto, al giorno d'oggi, decisamente scarsi), sia immediati che a lungo termine, e da inevitabili effetti collaterali. È quindi molto importante, ai fini della decisione per una terapia di tale tipo e per la scelta della specifica tecnica chirurgica, l'esperienza non solo del chirurgo bariatrico dedicato a tale settore, ma altresì dei vari specialisti medici che contribuiscono a far ottenere il risultato migliore con i minori rischi.

Abstract

Nowadays, obesity surgery is the only treatment able to give good results on weight loss. The number of bariatric procedures is continuously increasing every year. At present, sleeve gastrectomy is the preferred operation. Gastric bypass, previously the most performed procedure, is lightly decreasing, while gastric banding showed a strong reduction in the last years, due to lesser results on weight loss despite its simpleness and low complications risk. Malabsorptive procedures, like bilio-pancreatic diversions, gave excellent results on weight loss, but they were almost abandoned (only 1 % operations in the world) for higher late complication risks. Efficacy and safety of bariatric surgery, according the evidence based medicine, were largely demonstrated. Excellent results were obtained in terms of comorbidities improvement, as well as long-term maintenance on weight loss. Results on cost decreasing after bariatric surgery are less clear. Drug therapies costs remarkably dropped with weight loss. On the other hand, surgical treatment involves own costs, even in long term follow-up, but its results are considered cost-effective for the outcomes improvement and quality of life increasing. Even with an early and late low risk rate, bariatric surgery has to be carefully considered, since it could involve some complications and possible side effects. Indications to obesity surgery should be very precise and must be based on surgeon experience and skills. Furthermore, they should involve a multidisciplinary approach, in order to do a correct patients selection and achieve better results.

Oggigiorno i dati di sovrappeso e obesità nei Paesi industrializzati, sia tra i bambini che tra gli adulti, sono allarmanti. Inoltre, la prevalenza di persone in sovrappeso e obese è in costante e preoccupante aumento anche nei Paesi a basso-medio reddito. L'obesità rappresenta un importante problema di salute pubblica, tanto che l'OMS parla di "Globesity" per descrivere il fenomeno. Secondo i dati forniti dall'OMS, risulta che nel 2016 più di 1,9 miliardi di adulti con età ≥ 18 anni sono in sovrappeso, di questi 650 milioni sono obesi. Nel 2016, il 39% dei soggetti di età ≥ 18 anni (39% degli uomini e 40% delle donne) è in sovrappeso e il 13% dei soggetti di età ≥ 18 anni (11% degli uomini e 15% delle donne) è obeso⁽¹⁾. Nei Paesi dell'Unione Europea, secondo i dati dell'Unione Europea per la Salute, circa un adulto su sei è considerato obeso; tra i fattori di rischio vi sono principalmente aumento dell'età e bassi livelli sociali. Dai risultati dell'Indagine Multiscopo dell'Istituto Nazionale di Statistica (Istat) "Aspetti della Vita Quotidiana" emerge che, in Italia, nel 2016, più di un terzo della popolazione adulta (35,5%) è in sovrappeso, mentre poco più di una persona su dieci è obesa (10,4%).

Le terapie convenzionali, come il trattamento dietetico, psicologico-comportamentale e l'esercizio fisico hanno purtroppo uno scarso effetto nell'ambito dell'obesità grave e sono destinate a fallire nella quasi totalità dei casi. Molto significativo in proposito è quanto già citato da Stunkard del 1959, ovvero: "Tra tutti gli obesi, la maggior parte non inizierà neppure un trattamento; tra quelli che ne cominceranno uno, la maggior parte non lo porterà a termine; tra quelli che lo termineranno, la maggior parte non perderà peso; tra quelli che ne perderanno, la maggior parte lo recupererà rapidamente"

All'opposto, gli interventi bariatrici rappresentano, allo stato attuale, l'unica terapia che consenta di ottenere risultati di rilievo nell'obesità grave. Tale trattamento si è dimostrato infatti in grado di condurre ad una riduzione della mortalità, ad un miglioramento significativo delle comorbidità, ad una prevenzione dello sviluppo di altre patologie associate all'obesità, ad una riduzione del fabbisogno di terapie farmacologiche, mentre è ancora da approfondire maggiormente l'aspetto di una riduzione dei costi sanitari. Il trattamento chirurgico, però, mentre da un lato conduce a risultati spesso spettacolari, dall'altro comporta inevitabilmente alcuni rischi ed effetti collaterali per il paziente stesso.

La chirurgia bariatrica deve essere considerata pertanto come l'ultima opzione terapeutica dell'obesità grave: non deve essere intrapresa con leggerezza od indurre ad eccessivi ottimismo, ma, nello stesso tempo, non può essere dimenticata la sua reale efficacia nell'indurre cali ponderali non altrimenti

ottenibili. Gli scopi della chirurgia bariatrica sono infatti la riduzione dei rischi di morbidità e mortalità precoce connessi allo stato di grave obesità ed il miglioramento della qualità di vita. Questo deve essere ottenuto con rischi operatori minimi e scarse complicanze a distanza e/o fallimenti sul risultato. Si tratta infatti di un approccio terapeutico da considerare però con le dovute cautele, in quanto non scevro da rischi, sia immediati che a lungo termine, e da inevitabili effetti collaterali.

È quindi molto importante, ai fini della decisione per una terapia di tale tipo e per la scelta della specifica tecnica chirurgica, l'esperienza non solo del chirurgo bariatrico dedicato a tale settore, ma altresì dei vari specialisti medici che contribuiscono ad ottenere il risultato migliore con i minori rischi.

Particolarmente in tale campo è evidente la necessità di un'equipe multidisciplinare (chirurgo, nutrizionista, psichiatra, endocrinologo, internista, pneumologo, ecc.), al fine di effettuare una corretta selezione dei pazienti ed una ponderata scelta sull'intervento chirurgico ritenuto più idoneo. La possibilità di gestione collegiale di tali pazienti è però altresì importante nel follow-up, al fine di prevenire o trattare eventuali complicanze e migliorare la qualità di vita.

La chirurgia bariatrica nel corso degli ultimi anni ha dimostrato una progressiva riduzione delle complicanze, grazie a progressiva maggiore esperienza e ad un miglioramento delle tecnologie (la quasi totalità degli interventi viene routinariamente effettuata in laparoscopia). E' stato proprio l'avvento della laparoscopia, con tutti i vantaggi derivanti dall'approccio mini-invasivo, a dare la svolta alla chirurgia bariatrica, determinandone la progressiva vastissima diffusione.

Le tecniche sono in continua evoluzione, al fine di ricerca di sempre maggiori risultati sul calo ponderale e riduzione degli effetti collaterali.

Tipi di intervento chirurgico bariatrico

Esistono, allo stato attuale, tre principali categorie di interventi chirurgici bariatrici:

1. Interventi restrittivi gastrici
2. By-pass gastrici o interventi misti
3. Interventi malassorbitivi

Interventi restrittivi gastrici

Vi appartengono i bendaggi gastrici regolabili e le "sleeve gastrectomy.

Bendaggi gastrici regolabili:

costituiscono gli interventi più semplici nel campo bariatrico, per l'assenza di sezioni o suture dello stomaco. Si basano sull'applicazione di un anello (band) di silicone intorno allo stomaco, in sede sottocardiale, in modo da creare una minuscola tasca gastrica superiore ed una sottostante "strozzatura". La parte interna dell'anello è gonfiabile ed è connessa ad un piccolo serbatoio tipo "Port-A-Cath" posizionato nel sottocute. Tramite puntura percutanea del serbatoio è possibile variare incruentamente, a distanza, il diametro dell'anello, adattandolo alle esigenze di ogni singolo paziente (Figura 1). Si tratta dell'intervento sino ad alcuni anni fa più diffuso in Europa, che comporta i minori rischi post-operatori immediati e la minor degenza post-operatoria. I risultati sul calo ponderale sono soddisfacenti, ma leggermente inferiori agli altri interventi bariatrici (40-50 % sull'Excess Weight Loss, EWL, ovvero la riduzione percentuale sul sovrappeso iniziale). Per contro, in alcune casistiche, vi è ancora un tasso di complicanze tardive relativamente più elevato rispetto alle altre tecniche, principalmente per dilatazione della tasca gastrica sopra il band, dislocazione del band stesso, erosione della parete gastrica.

Sleeve gastrectomy

Si tratta di una tecnica descritta nel 2003, originariamente come componente restrittiva di una variante della diversione biliopancreatica (v. oltre); successivamente la stessa tecnica, che prevede una gastrectomia verticale laparoscopica con escissione del fondo e della maggior parte del corpo gastrico, lasciando un piccolo tubulo gastrico con piloro intatto, è stata impiegata come primo tempo chirurgico prima di una procedura bariatrica definitiva in pazienti ad alto rischio operatorio. A breve distanza si è progressivamente e sempre più diffusa la sola sleeve gastrectomy, come procedura restrittiva a se stante (Figura 2). La perdita di eccesso di peso con la sleeve gastrectomy è mediamente del 60%.

I vantaggi della sleeve rispetto alle altre tecniche restrittive sono la non necessità di impiego di materiali estranei, la semplicità tecnica, la buona tollerabilità del paziente legata al regolare svuotamento gastrico, i validi effetti funzionali legati alla rimozione del tratto gastrico produttore di gastrina, la netta riduzione dell'appetito principalmente legata alla rimozione del fondo gastrico e della produzione di grelina. All'opposto si tratta di una tecnica irreversibile, che presenta, a causa di una lunga sutura gastrica, un maggior rischio di complicanze perioperatorie precoci, come sanguinamenti o perforazioni, rispetto alla precedente tecnica.

By-pass gastrici

Costituiscono una categoria a se stante, presentando alcune caratteristiche degli interventi restrittivi gastrici e alcuni elementi suggestivi di un effetto malassorbitivo (peraltro non ancora, al momento, del tutto noto). Il principio del dimagrimento dipende infatti solo in parte dalla sensazione di sazietà indotta dal piccolo stomaco, mentre è principalmente legato alla riduzione dell'appetito dovuta ad una sindrome post-cibale per il passaggio diretto del cibo nell'ansa digiunale e a modificazioni nella secrezione di ormoni intestinali (principalmente GLP-1 e PYY). I by-pass gastrici sono stati gli interventi più diffusi al mondo, particolarmente negli Stati Uniti. La tecnica si basa sulla creazione di una piccola tasca gastrica, del volume di 20-30 ml, nella porzione prossimale dello stomaco, anastomizzata con un'ansa digiunale (isolata sec. Roux o ad "Y") della lunghezza di 100-150 cm ed esclusione completa dello stomaco distale dal transito alimentare (Figura 3).

Il calo ponderale ottenibile si aggira sul 60-70% di riduzione sul sovrappeso iniziale, con buone garanzie di mantenimento del risultato anche a lungo termine. Si possono tuttavia verificare complicanze a distanza, quali dumping syndrome, ulcere anastomotiche, carenze di calcio, vitamina B12 e folati ed anemia sideropenica.

Si sta diffondendo, negli ultimi anni, un variante tecnica del bypass gastrico, il cosiddetto Mini Gastric Bypass, in cui la ricostruzione della tasca gastrica con l'intestino viene effettuata non su un'ansa alla Roux bensì su un'ansa ad omega, escludendo dal transito alimentare i primi 200 cm di digiuno. La tecnica è più semplice del bypass gastrico classico, ma i risultati sul calo ponderale sembrano essere ancora superiori, essendovi una piccola quota aggiuntiva di componente malassorbitiva nel meccanismo d'azione: gli effetti collaterali e le complicanze sono le medesime del bypass classico, con l'aggiunta di una possibile gastrite da reflusso biliare nel 3 % dei casi.

Interventi malassorbitivi

Diversioni bilio-pancreatiche: consistono in una resezione gastrica, con ricostruzione del transito su una lunga ansa ileale (250 cm dalla valvola ileo-cecale) autonomizzata alla Roux; l'ansa drenante le secrezioni bilio-pancreatiche viene anastomizzata, a 50 cm dalla valvola ileo-cecale, sull'ansa alla Roux precedentemente creata. Il meccanismo del dimagrimento è duplice: un malassorbimento selettivo, basato, in particolare, sulla maldigestione dei grassi e degli zuccheri complessi ed una sindrome post-cibale (riduzione appetito per passaggio diretto degli alimenti dallo stomaco nell'ansa ileale) che contribuisce ad una perdita più rapida del peso, esaurendosi poi progressivamente.

La complicità più eclatante è la malnutrizione proteica, ormai più rara, ma che può causare seri problemi se il paziente sfugge al follow-up e non segue una alimentazione iperproteica. Possono altresì verificarsi anemie, ulcere anastomotiche, deficit di vitamine liposolubili, demineralizzazione ossea (per carenze di calcio e vitamina D). Gli effetti collaterali principali consistono in alitosi, feci maleodoranti, flatulenza, diarrea (2-4 evacuazioni al dì). Questo tipo di approccio chirurgico porta, di norma, ad un calo ponderale che può raggiungere il 75% del sovrappeso iniziale.

La diversione bilio-pancreatica è l'intervento più efficace anche se potenzialmente più pericoloso. Nello stesso tempo, si tratta della tecnica che maggiormente garantisce il mantenimento del risultato a lungo termine ed un drastico effetto sulle dislipidemie e sul diabete.

Risultati

Secondo la survey di Angrisani⁽²⁾ è stato stimato, nel mondo, un numero di 579.517 procedure (riferito all'anno 2014). Le sleeve gastrectomy rappresentano l'intervento più diffuso, ovvero il 45,9 %. Seguono i bypass gastrici (39,6 %) ed i bendaggi gastrici (7,4 %). Le diversioni bilipancreatiche, in progressivo declino, rappresentano solo l'1,1 %.

Un numero così vasto di interventi chirurgici bariatrici fa sorgere però un dubbio, ovvero se possa trattarsi di una moda, rappresentando la strada più facile per il paziente, che non deve più impegnarsi dal punto di vista del controllo dell'alimentazione, oppure una necessità, di fronte al dilagare dell'epidemia del terzo millennio.

Per quanto riguarda le indicazioni, esse sono ancora quelle piuttosto rigorose della Consensus Conference del 1991, ovvero Body Mass Index (BMI) > 40 Kg/m², oppure BMI 35-40 in presenza di comorbidità (es. ipertensione, DMT2, cardiopatie, insufficienza respiratoria, patologie articolari da carico, ecc.) che possano essere migliorate con il calo ponderale. I costi sanitari dell'obesità sono elevatissimi e rappresentano il 7 % della spesa sanitaria globale, essendo stimati in 23 miliardi di euro, di cui 11 miliardi rappresentati da costi di ospedalizzazioni, diagnostica, visite, farmaci. La mortalità correlabile all'eccesso di peso è elevata, essendo ridotta l'aspettativa di vita nel grave obeso (di 12 anni negli uomini e 9 anni nelle donne); il 7,7 % delle cause di morte in Europa è correlabile all'eccesso di peso).

La priorità assoluta sarebbe quindi una prevenzione, con correzione delle errate abitudini alimentari e stile di vita più consono. Ciò appare difficilmente realizzabile nel breve e medio termine, pertanto si comprende la diffusione della

chirurgia dell'obesità, che rappresenta al giorno d'oggi l'unica cura efficace e duratura dei casi esistenti e più gravi. Ci si domanda infine se i risultati eclatanti della chirurgia bariatrica siano veramente superiori alle terapie convenzionali. Questo è stato dimostrato da una serie di studi, sia metanalisi (Buckwald 2004) che di coorte (SOS study).

Nel primo⁽³⁾, basato su 136 articoli, con 22.094 pazienti, è stato rilevato un calo ponderale (Excess Weight Loss, EWL) del 61,2 %, di cui 47,5 % nei bendaggi, 68,2 % nelle gastroplastiche (intervento restrittivo molto adottato in passato ed attualmente abbandonato), del 61,6 % nei bypass gastrici e del 70,1 % nelle diversioni bilio-pamcreateiche.

Nello studio svedese SOS⁽⁴⁾, nel quale erano stati arruolati 4047 pazienti, di cui 2037 sottoposti a trattamento medico intensivo e gli altri 2010 a vari tipi di trattamento chirurgico, a 10 anni il gruppo non chirurgico era andato incontro ad un incremento di peso dello 0,1 %; nel gruppo chirurgico, invece, si era registrato un calo ponderale medio del 17 %, e precisamente del 25,1 % nei bypass gastrici, del 16,5 % nelle gastroplastiche, del 13,2 % nei bendaggi gastrici. Tutto questo sta ad indicare una reale efficacia e superiorità della chirurgia bariatrica.

Per quanto riguarda i risultati a lungo termine, si possono ancora analizzare i dati di Sjöström⁽⁵⁾ a 20 anni, in cui il gruppo non chirurgico aveva fatto registrare un calo ponderale dell'1 % e quello chirurgico del 18 %, con differenze fra i vari tipi di interventi sovrapponibili ai precedenti dati.

Altri dati a lungo termine dalla Letteratura si evidenziano in merito alle singole procedure.

Carandina⁽⁶⁾, nei bendaggi gastrici, segnala un EWL del 38,7 % a 10 anni e del 35,1 % a 15 anni. O'Brien⁽⁷⁾, sempre in tale tipo di intervento, cita un EWL del 47 % a 15 anni.

Nelle gastroplastiche verticali, secondo la nostra personale esperienza⁽⁸⁾, era stato ottenuto un EWL del 59,9 % a 10 anni e del 54,7 % a 13 anni.

Nelle sleeve gastrectomy Juodeikis⁽⁹⁾ riporta 56,4 % a 8 anni e 62,5 % a 11 anni. Nei bypass gastrici, nella review di Hsieh⁽¹⁰⁾, basata su dati a 10 anni, è riportato un calo del BMI da 47,5 a 33,4, con un EWL del 61,4 %.

Infine, nelle diversioni biliopancreatiche sono riportati risultati ancora superiori sul mantenimento del calo ponderale a lungo termine.

Per quanto riguarda il miglioramento delle comorbidità associate all'obesità, sono ben noti, in Letteratura, i notevoli benefici derivanti da cali ponderali anche modesti^(4,5,11).

Colquitt⁽¹²⁾, in un review basata su database Cochrane, afferma che i risultati della chirurgia bariatrica sono superiori rispetto al trattamento medico convenzionale, conducendo a miglioramenti notevoli delle patologie associate come diabete ed ipertensione, nonché della qualità di vita

Sjöström⁽⁵⁾, in merito alla riduzione del rischio di mortalità (a 15 anni), segnala un Hazard ratio (chirurgia vs controlli) di 0,76 (p 0.04), con 101/2010 decessi nel gruppo chirurgico (5 %) contro 129/2037 nei controlli (6,3 %).

Eccellenti risultati sono riportati da Pontiroli e Scopinaro⁽¹³⁾ sul miglioramento dei parametri cardiovascolari e della sindrome metabolica dopo chirurgia bariatrica, con un follow-up medio di 6,5 anni.

Purtroppo la chirurgia bariatrica, accanto agli eccellenti risultati, può presentare complicanze ed effetti collaterali, come già accennato, ma può presentare altresì un rischio di ripresa di peso a lungo termine in alcuni pazienti. Sono così descritti in Letteratura casi di ripresa di peso dopo sleeve gastrectomy (20,7 % dei pazienti a 10 anni)⁽¹⁴⁾ o anche dopo bypass gastrico (20,4 % oltre 10 anni sec. Christou, 20 % sec. Meguid)^(15, 16).

E' da considerare tuttavia che i risultati sul calo ponderale a lungo termine, precedentemente elencati, sono già comprensivi di tali recuperi di peso. Infatti tutte le curve di dimagrimento presentano il massimo del risultato al primo-secondo anno, per poi perdere leggermente ed assestarsi dopo il quinto-sesto anno. Esaminando le curve di dimagrimento nei lavori di Sjöström^(4, 5) si osserva, dopo tale periodo, una sostanziale stabilità dei risultati sino a 20 anni.

Per quanto riguarda infine i costi della chirurgia bariatrica, in Letteratura si riscontrano dati lievemente discordanti. Benché alcuni studi semplicistici affermino che dopo 5 anni vi sia un pareggio dei costi inizialmente sopportati per la chirurgia bariatrica, nell'analisi di Picot⁽¹⁷⁾ risultano viceversa, su tre popolazioni di pazienti analizzate, costi maggiori del trattamento chirurgico rispetto a quello medico, ma con migliori outcome. Gli Incremental Cost-Effectiveness Ratios (ICERs) variavano tra 2000 e 4000 pounds per QALY guadagnato, ma rimanevano nei range considerati cost-effective. Lo stesso autore, in un lavoro successivo⁽¹⁸⁾, afferma che nelle classi di obesità I e II con DMT2 associato, la chirurgia bariatrica è risultata cost-effective, a differenza della classe I di obesità senza DMT2 (ICER 1.634 pounds a 20 anni contro 13.701)

Lopes⁽¹⁹⁾ riferisce, dopo chirurgia bariatrica, una riduzione delle comorbidità, con una riduzione del consumo di farmaci da 3,9 a 1,75 per paziente, con un risparmio sulla spesa farmaceutica del 49,8 %

Conclusioni

La terapia chirurgica dell'obesità grave è in grado di condurre ad ottimi risultati sulla perdita di peso e conseguenti eclatanti miglioramenti sulle patologie correlate all'obesità. Il numero di procedure chirurgiche è in costante aumento a livello mondiale. E' stata ampiamente dimostrata l'efficacia, in termini di evidenza, di tale trattamento sulla riduzione delle comorbidità associate all'obesità, nonché il mantenimento globale del risultato sul calo ponderale anche a lungo termine. Meno eclatanti sono i risultati sui costi. L'indubbio vantaggio sulla riduzione dei costi delle terapie farmacologiche dopo calo ponderale non è completamente compensato dai costi del trattamento chirurgico e delle relative sequele, risultando tuttavia cost-effective in considerazione del miglioramento degli out come e della qualità di vita. È un approccio terapeutico da considerare però con le dovute cautele, in quanto non scevro da rischi (per quanto, al giorno d'oggi, decisamente scarsi), sia immediati che a lungo termine, e da inevitabili effetti collaterali.

È quindi molto importante, ai fini della decisione per una terapia di tale tipo e per la scelta della specifica tecnica chirurgica, l'esperienza non solo del chirurgo bariatrico dedicato a tale settore, ma altresì dei vari specialisti medici che contribuiscono ad ottenere il risultato migliore con i minori rischi. Solo grazie all'esperienza ed alla collaborazione si può veramente giungere ad una ottimizzazione dei risultati.

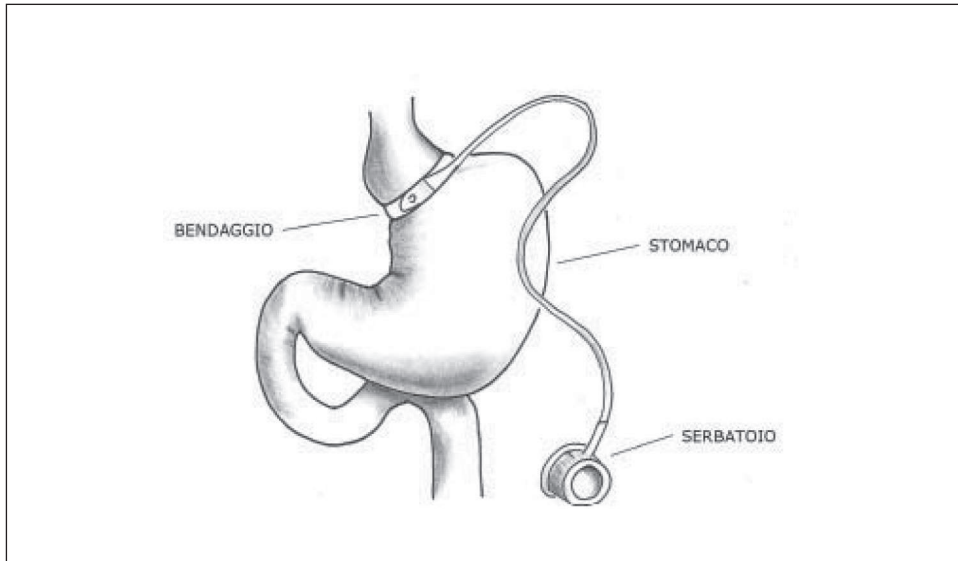


Figura 1: Bendaggio gastrico regolabile.

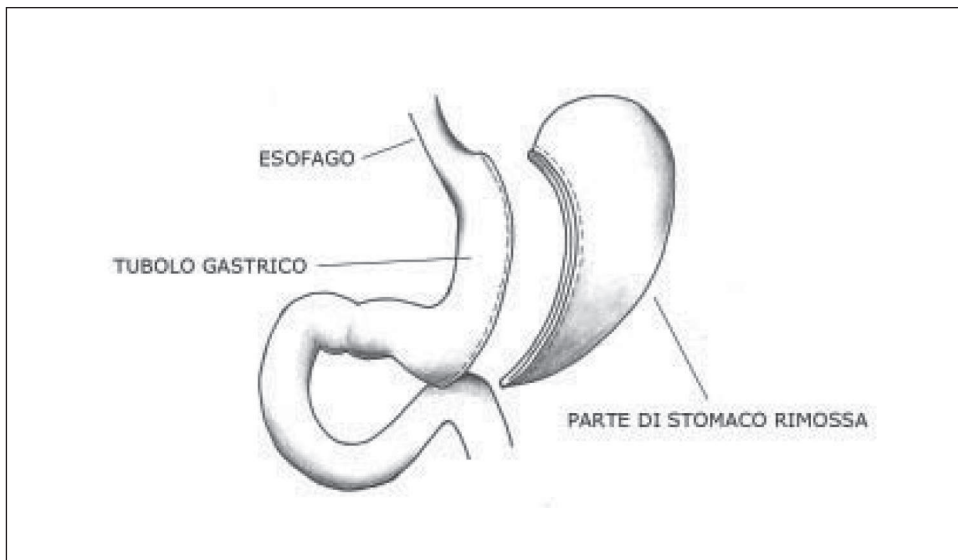


Figura 2: Sleeve gastrectomy.

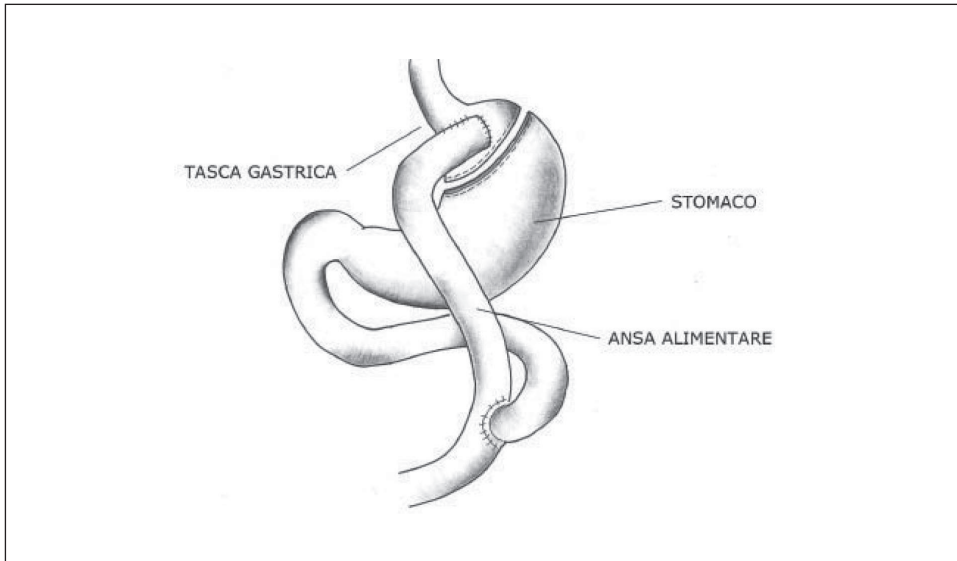


Figura 3: Bypass gastrico.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO) “*Global Health Observatory (GHO) data, 1975- 2016*”. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/.
2. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H, Scopinaro N *Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014*. *Obes Surg*. 2017;27:2279-2289.
3. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K *Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA*. 2004;292:1724-1737.
4. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H; *Swedish Obese Subjects Study Scientific Group* *Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery*. *N Engl J Med*. 2004;351:2683-2693.
5. Sjöström L. *Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery*. *J Intern Med*. 2013;273:219-234
6. Carandina S, Tabbara M, Galiay L, Polliand C, Azoulay D, Barrat C, Lazzati A. *Long-Term Outcomes of the Laparoscopic Adjustable Gastric Banding: Weight Loss and Removal Rate. A Single Center Experience on 301 Patients with a Minimum Follow-Up of 10 years*. *Obes Surg*. 2017;27:889-895.
7. O'Brien PE, MacDonald L, Anderson M, Brennan L, Brown WA. *Long-term outcomes after bariatric surgery: fifteen-year follow-up of adjustable gastric banding and a systematic review of the bariatric surgical literature*. *Ann Surg*. 2013;257:87-94.
8. Scozzari G, Toppino M, Famiglietti F, Bonnet G, Morino M. *10-year follow-up of laparoscopic vertical banded gastroplasty: good results in selected patients*. *Ann Surg*. 2010 ; 252:831-9.
9. Juodeikis Ž, Brimas G. *Long-term results after sleeve gastrectomy: A systematic review*. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:693-699.
10. Hsieh T, Zurita L, Grover H, Bennett A, Farrokhyar F, Gmora S, Anvari M, Hong D. *10-year outcomes of the vertical transected gastric bypass for obesity: a systematic review*. *Obes Surg*. 2014; 24: 456-461.
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. *Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
12. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. *Surgery for obesity*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD003641.
13. Pontiroli AE, Laneri M, Veronelli A, Frigè F, Micheletto G, Folli F, Adami G, Scopinaro N. *Biliary pancreatic diversion and laparoscopic adjustable gastric banding in morbid obesity: their long-term effects on metabolic syndrome and on cardiovascular parameters*. *Cardiovasc Diabetol*. 2009; 8:37.
14. Felsenreich DM, Langer FB, Kefurt R, Panhofer P, Schermann M, Beckerhinn P, Sperker C, Prager G. *Weight loss, weight regain, and conversions to Roux-en-Y gastric bypass: 10-year results of laparoscopic sleeve gastrectomy*. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:1655-1662.

15. Christou NV, Look D, Maclean LD. *Weight gain after short- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years.* Ann Surg. 2006; 244:734-740.
16. Meguid MM, Glade MJ, Middleton FA. *Weight regain after Roux-en-Y: a significant 20% complication related to PYY.* Nutrition. 2008;24:832-842.
17. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, Clegg AJ. *The clinical effectiveness and cost effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation.* Health Technol Assess. 2009; 13:1-190, 215-357
18. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Loveman E, Clegg AJ. *Weight loss surgery for mild to moderate obesity: a systematic review and economic evaluation.* Obes Surg. 2012;22: 1496-1506
19. Lopes EC, Heineck I, Athaydes G, Meinhardt NG, Souto KE, Stein AT. *Is Bariatric Surgery Effective in Reducing Comorbidities and Drug Costs? A Systematic Review and Meta-Analysis.* Obes Surg. 2015; 25:1741-1749.

CHEMICAL CARCINOGENS FROM EVIDENCE TO POLICY-MAKING: THE CONUNDRUMS

Paolo Vineis

Professor of Epidemiology, Imperial College, London, and Italian Institute for Genomic Medicine, Torino
School of Public Health, Imperial College, Norfolk Place W21PG London,
Mail: p.vineis@imperial.ac.uk

Parole chiave: *Cancerogenesi*
Cause
Sanità pubblica
Etica

Key words: *Carcinogenesis*
Causes
Public health
Ethics

Riassunto

Le decisioni politiche in ambito sanitario o ambientale dovrebbero essere basate sulle prove scientifiche. Più precisamente, basare le politiche sulla scienza è una condizione necessaria ma non sufficiente, dal momento che vi sono componenti valoriali implicate nel processo decisionale che non si esauriscono nelle prove scientifiche. Senza queste ultime, tuttavia, credenze infondate possono divenire credibili nel dibattito pubblico. In questo articolo propongo alcuni esempi di valutazione delle prove scientifiche per la decisione politica, principalmente sulla base dell'esperienza delle Monografie dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro. La mia tesi principale è che la società necessita di modalità credibili e trasparenti per sintetizzare le prove scientifiche - spesso estremamente complesse e molteplici - in un numero limitato di categorie discrete; e trasferire poi queste sintesi nella decisione politica. Considererò inoltre alcuni problemi ancora insoluti riguardanti le cause del cancro e le loro implicazioni per le decisioni di politica sanitaria; e affronterò

alcuni problemi etici posti dalla sanità pubblica, in particolare il conflitto di interessi.

Abstract

It is often stated that policy should be embedded in evidence, i.e. evidence-based. I would be more specific, saying that evidence is necessary but not sufficient. It is necessary because in the absence of scientific knowledge unfounded beliefs may become credible. But evidence itself is not sufficient, because policy-making is rooted in societal values and requires ethical evaluations that are not necessarily or not at all based on science. Here I will propose some examples, mainly based on my experience of work with the Monographs on the Carcinogenicity of Chemical to Humans of the International Agency for Research on Cancer. The main point I make is that the Monographs epitomize *a general problem of contemporary societies, i.e. how to synthesize and discretize evidence that is extremely sparse and difficult to manage; do it in a transparent way; and transfer the conclusions into policy decisions*. I will also consider some open questions about cancer causation (including the hallmarks of cancer) and their implications for policy-making; and I will address some ethical issues such as conflicts of interest.

From a continuous to a discrete distribution

It has been reported that President Truman once said that he was searching for an expert with one arm only, because he was tired of hearing experts saying “on one hand, on the other hand ...”. In other words, decision-makers need discrete and simple solutions to problems, and tend to be unhappy about the subtleties and distinctions of academics. Simple solutions often do not exist for complex problems, but nevertheless the plea from policy-makers is understandable and legitimate.

In the early 1970s Lorenzo Tomatis, who later became Director of the International Agency for Research on Cancer (IARC), was confronted with the emerging problem of identifying the causes of cancer. More specifically, the demand from WHO and policy-makers was for a “list” of carcinogens. Tomatis worked at the idea that any list, to be authoritative, should have a strong methodological background and be based on consensus. This led to a procedure that has been effective so far, allowing a credible and transparent evaluation of carcinogenicity for many hundreds of chemicals. I wish to stress the two adjectives, credible and transparent, because this is what policy-making needs, instead of unclear and often authoritarian expert opinions. In fact, the IARC Monographs represent for public health what the Cochrane Collaboration and the Evidence-Based Medicine movement have represented for clinical medicine (and, I would add, with similar problems and limitations). There are three main features that make the Monographs unique in providing evidence for policy-making: (a) evidence is synthesized according to well established and transparent procedures (instead of providing “lists” based on expert opinion); (b) evidence from different sources is consistently used (humans, animals, mechanistic essays, biomarkers); (c) such evidence is then summarized in discrete categories (carcinogenic to humans; probably carcinogenic; possibly carcinogenic; evidence does not allow a classification). Figure 1 illustrates the process. I will not go into details, and I just mention two examples, glyphosate and red meat, i.e. two cases that have been contentious, in order to explain how the Monographs work and identify the difficulties of such work.

Concerning glyphosate, the evidence in humans was considered limited because of sparseness and inconsistency of the data, while it was considered sufficient in experimental animals. The IARC review found a significant positive trend for renal tumours in male mice - a rare tumour - although no comparisons were statistically significant. The Working Group also identified a significant positive trend for hemangiosarcoma in male mice, again with no individual exposure group significantly different from controls. Finally, the Working Group observed a

significant increase in the incidence of pancreatic islet cell adenomas in two studies in male rats. In one of these rat studies, thyroid gland adenomas in females and liver adenomas in males were also increased. By the IARC review criteria, this constitutes sufficient evidence in animals. Overall, limited evidence in humans and sufficient in animals leads to the category of “probably” carcinogenic (2A, Figure 1). The IARC Working Group reached this conclusion exclusively using data that were publicly available in such a detail to allow a scientific evaluation (a requirement of the IARC procedures). The case of glyphosate illustrates one of the principles underlying the Monograph work: given the weaknesses of many epidemiological studies in demonstrating carcinogenicity (for example for the rarity of certain outcomes like malignant lymphomas in this case), animal experiments are used as complementary evidence, together with mechanistic data, to compound an overall synthetic evaluation.

Processed red meat has been classified as carcinogenic with sufficient evidence (Figure 2). This judgment was largely based on epidemiological studies (more than 20 large and well-designed prospective studies with an excess of colon cancers), but mechanistic evidence also played a role. Cooked red meat and processed meat contain a number of chemicals that have been classified as carcinogens, including NOCs, PAHs and HAA, in addition to haeme iron that can contribute to carcinogenesis via multiple mechanisms. The formation of some of such carcinogens is enhanced by cooking at high temperatures. In addition to the evidence on exogenous carcinogens, there is also evidence on the endogenous formation of carcinogenic compounds from meat ingestion coming from randomized intervention studies in humans. There is strong evidence that such chemicals interact biologically in the human body, i.e. their overall effect may be greater than the sum of their effects.

The point I want to make here is that the evidence is clearly distributed along a continuous scale, including mutagenicity tests in bacteria, chromosome aberrations, biomarkers such as DNA adducts, experiments in rodents and other experimental animals, and a wide variety of epidemiological studies also distributed along a scale (from good prospective studies with excellent exposure assessment and accurate identification of outcomes to poorly designed cross-sectional studies with major limitations). The IARC Monographs have made a (generally successful) effort to translate this disparate and unmanageable collection of evidence into a simple classification used for practical purposes. This is a general problem of contemporary societies, i.e. how to synthesize and discretize evidence that is extremely sparse and difficult to manage; do it in a transparent way; and transfer the conclusions into policy decisions.

However, there are issues with the Monograph approach, and probably some of the procedures could be improved. Like all simple classifications, not always real life situations fall easily into one specific category. More importantly, in terms of communication some terms may create problems. In particular, “possible” is not an easy adjective to manage in public communication and by the press when referring to carcinogenicity. Everything that is not impossible is possible, therefore the word is too generic. An alternative term could be coined, though within the general aim of discretizing evidence for practical purposes. It should also be said that the press and the public should become accustomed with the subtleties behind the classification, i.e. be aware that behind a certain adjective there are nuances in the evidence. And they should become accustomed with the fact that science is affected by uncertainty. The difference from other sectors is that we try to make uncertainty visible, to quantify it, and to narrow it with further research (in fact the Monographs have a periodic update programme).

Another problem that usually arises with the evaluations is that they are exclusively qualitative, that is they do not attempt any quantitative risk assessment. The case of red meat is exemplary, since the first question I was asked when interviewed at the BBC and in another contexts (meetings with meat producers) was “how much meat should we eat”. Clearly, this is a question that goes much beyond the simple evaluation of carcinogenicity, and involves notions of nutritional balance. However, the question hides a more general problem. Since it is likely that there is no threshold for carcinogenic exposures, and many of them are ubiquitous (second-hand smoke, air pollution, meat), a quantitative risk assessment is often necessary. IARC has started providing dose-response curves for benzene (for example), but it should be made more explicit that the role of the Monographs is to synthesize qualitative evidence (plus dose-response relationships), while risk assessment involves some additional judgement that goes beyond the role of the Monographs. Risk assessment means estimating how many cancers will be associated with a certain level of exposure in a given population, and preludes to regulation and sometimes to setting “acceptable” limit values like for air pollution. It is clear that the latter have an inherent value component (a trade-off), so that it is safer for the Monographs to stay away from risk assessment and deliver to others (the public and policy-makers) a qualitative evaluation plus dose-response relationships, if the evidence supports them, rather than embarking in value-laden judgments.

Both qualitative evaluation and risk assessment are examples of the attempt to discretize continuous distributions. IARC has clearly defined its role, leaving to others the choices on risk assessment (that imply several assumptions).

Known unknowns and unknown unknowns

We know much about cancer. For example, we know that 40-50% of today's cancers could have been prevented based on the knowledge we have on risk factors⁽¹⁾. We also know much on mechanisms of carcinogenesis. In brief, cancer is now interpreted as an evolutionary process (Figure 3) characterized by mutations (for example from tobacco smoke⁽²⁾) followed by selection. While the former is due to mutagens, the latter is due to "selectogens", i.e. exposures or circumstances that select existing mutations. The current paradigm is termed "the hallmarks of cancer" (Figure 4 and ref.⁽³⁾), i.e. a series of changes like inflammation of cell proliferation that complement mutation and can be due to environmental exposures.

In practice, cancer is a multistage and multi-factorial disease. In any population there are some individuals who may be especially predisposed to developing cancer because of inherited genetic variations, mutations induced by environmental or internal mutagens and the activation of some of the other hallmarks. A small number of people in any given population may lack the activation of just the last stage or hit to complete the carcinogenic process - even at low exposure doses. A larger number of individuals may lack the activation of two stages, three stages ... and so on. Luckier individuals have no activated stage. We know this model from the clinical practice. In the case of heart attacks, obese hypertensive males with high cholesterol and glycaemia who are strong smokers experience the highest risk. Such multi-factorial diseases require the combination of several exposures which increase risk.

However, there are many unknowns in this model of carcinogenesis. I just list some. The hallmarks of cancer are a way to describe the cancer phenotype, but we know very little on their environmental determinants and their temporal sequence. We know much more on mutagens and in particular on mutations detected in cancers⁽²⁾. Though no threshold has ever been identified for carcinogens, how different exposures interact at low doses is still uncertain. However, this is a crucial aspect to interpret environmental carcinogenesis because we are all exposed to multiple agents and mixtures at low doses. Though recently the emphasis has been put on genetic susceptibility, there is also an acquired susceptibility due to previous exposures in the course of life, as testified by the fact that people in low socio-economic strata have an increased risk of cancer⁽⁴⁾.

The ethics of prevention and conflicts of interest

Society needs an independent evaluation of risk. The balance between experts and the public opinion including the media has grossly changed since Tomatis

times. Today the public debate is affected by much noise and frequently by lack of confidence in science. However, choices cannot be made exclusively on the basis of opinion polls or vested interests. The case of vaccines dramatically exemplifies how the lack of evidence-based reasoning and scientific education by sectors of the public grossly distorts evaluations and choices. If we accept the need for credible and transparent ways of synthesising scientific evidence, then the IARC Monographs are a good example. This example is consistent with a more general interpretation of health as a common good, i.e. a complex society needs to protect health of the citizens allowing the best science to be used in decision making and preventing conflicts of interest⁽⁵⁾. “A conflict of interest is a set of circumstances that creates a risk that professional judgment or actions regarding a primary interest will be unduly influenced by a secondary interest” (definition by Lo and Field 2009). In the case of public health, the primary interest is the health of the population, whilst secondary interests can be profit or career. The moral integrity of the scientist consists in recognising and avoiding the conflict of interests. Unfortunately, these simple principles are not universally accepted as numerous cases suggest⁽⁶⁾.

		EVIDENCE IN EXPERIMENTAL ANIMALS			
		Sufficient	Limited	Inadequate	ESLC*
EVIDENCE IN HUMANS	Sufficient	Group 1 (carcinogenic to humans)			
	Limited	Group 2A (probably carcinogenic)	Group 2B (possibly carcinogenic) (exceptionally, Group 2A)		
	Inadequate	Group 2B (possibly carcinogenic)	Group 3 (not classifiable)		
	ESLC*	Group 4			

Figure 1. The classification of carcinogens used by the IARC Monographs.

*ESLC = Evidence suggestive of lack of carcinogenicity.

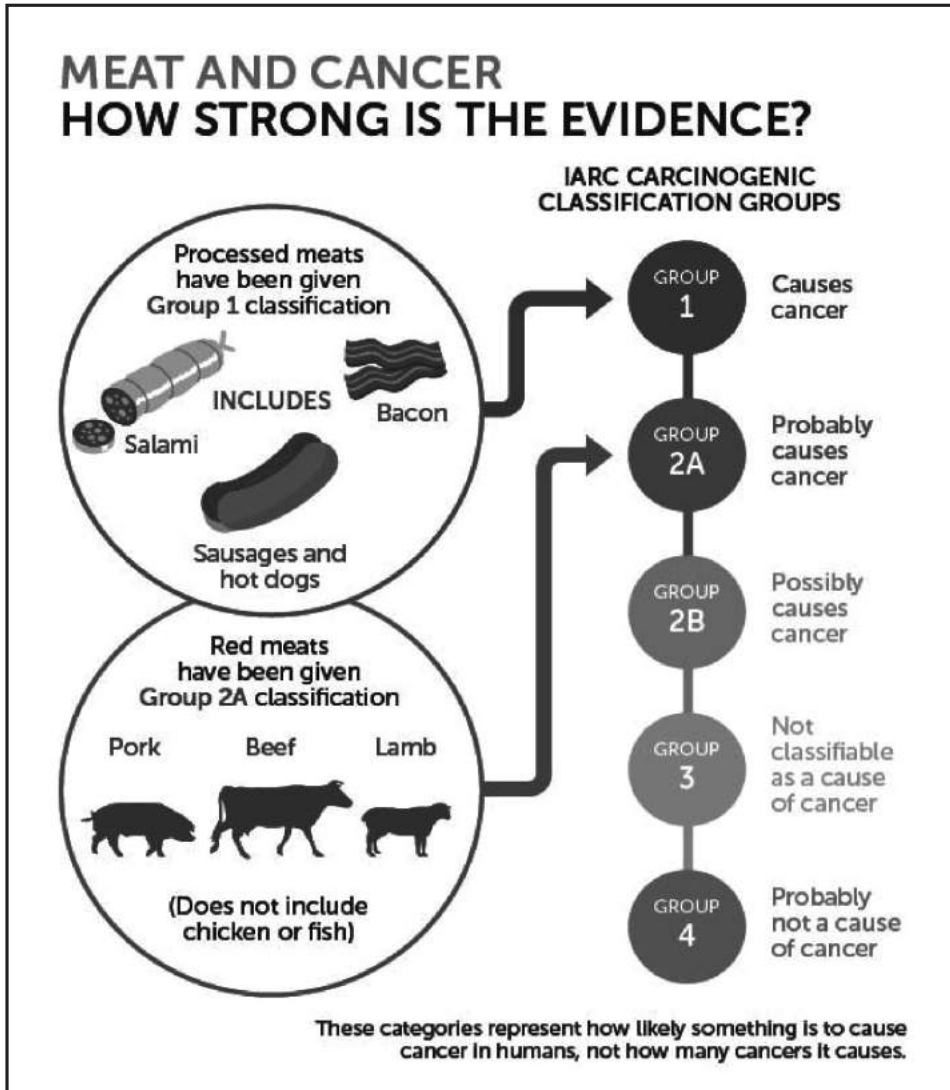


Figure 2: The carcinogenicity of red meat intake according to the IARC classification in a reconstruction by Cancer Research.

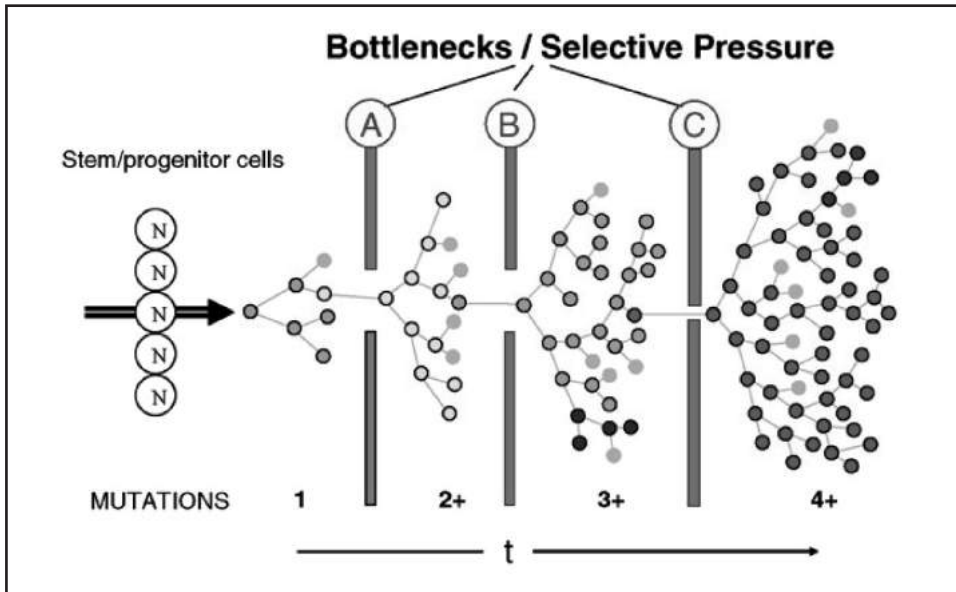


Figure 3: Cancer as an evolutionary process.

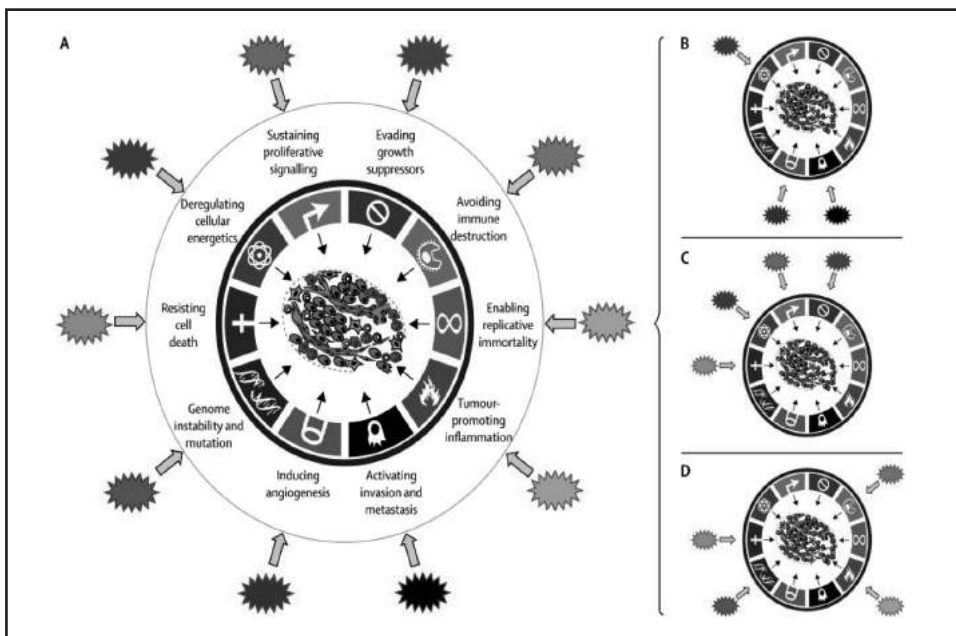


Figure 4: The hallmarks of cancer according to Hanahan and Weinberg.⁽³⁾

REFERENCES

1. Vineis P, Wild C. *Global cancer patterns: causes and prevention*. Lancet. 2014; 383:549-557.
2. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zainal S, Totoki Y, Fujimoto A, Nakagawa H, Shibata T, Campbell PJ, Vineis P, Phillips DH, Stratton MR. *Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer*. Science. 2016; 354:618-622.
3. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell. 2011; 144(5):646-674.
4. Kelly-Irving M, Delpierre C, Vineis P. *Beyond bad luck: induced mutations and hallmarks of cancer*. Lancet Oncol. 2017;18:999-1000.
5. Vineis P, Saracci R. *Conflicts of interest matter and awareness is needed*. J Epidemiol Community H. 2015;69:1018-1020.
6. Terracini B, Mirabelli D. *Asbestos and product defence science*. Int J Epidemiol. 2016;45(3):614-618.

LA CANCEROGENICITÀ AMBIENTALE È SOVRASTIMATA? L'ESEMPIO DELLE DIOSSINE

Marcello Lotti

Professore Ordinario di Medicina del Lavoro dell'Università di Padova in quiescenza
Riviera Paleocapa 72B, 35100 Padova
Mail: marcello.lotti@unipd.it

Parole chiave: *Cancerogenesi chimica*
Valutazione del rischio
Diossine

Key words: *Chemical carcinogenesis*
Risk assessment
Dioxin

Riassunto

A giudicare dalle valutazioni sulla cancerogenicità delle diossine, probabilmente la frazione delle neoplasie causate da sostanze chimiche è sovrastimata, anche se non è possibile una stima precisa. Gli effetti cancerogeni delle diossine sono stati evidenziati in modo convincente solo nei ratti a dosi prossime a quelle che causano altri effetti tossici non neoplastici, non riscontrati però nell'uomo. Gli studi di coorte su soggetti esposti professionalmente hanno evidenziato un modesto eccesso per tutte le neoplasie ma non per neoplasie specifiche. I risultati degli studi caso-controllo sulla possibile insorgenza di sarcomi dei tessuti molli sono dubbi. Solo concentrazioni elevatissime di diossine hanno la probabilità di interagire con il recettore Ah, bersaglio per innescare gli effetti cancerogeni. Ciò nonostante, soprattutto sulla base della valutazione dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ("cancerogene per l'uomo"), la percezione comune è che l'esposizione a diossine rappresenti un rischio elevato di contrarre il cancro. Un'informazione scientifica corretta sui limiti di queste valutazioni, legati all'insufficienza delle informazioni ma anche alla necessità pratica di esprimere giudizi permetterebbe una migliore rappresentazione del rischio, della sua percezione e delle decisioni pratiche che ne conseguono.

Abstract

The fraction of cancers caused by chemicals is likely overestimated as judging about the evaluations of dioxin carcinogenicity, although precise estimates are impossible. Carcinogenicity of dioxins has been convincingly demonstrated in rats at doses close to those causing other toxic non-neoplastic effects, not observed however in humans. Occupational cohort studies show a small excess of all but not of specific cancers. The results of case-control studies on the possible association with soft tissue sarcomas are dubious. Only very high concentrations of dioxins have the chance to interact with Ah receptor, the target for carcinogenicity effects. Nevertheless, based mainly upon the evaluation of the International Agency for Research on Cancer ("human carcinogen") the common perception is that exposures to dioxins represent an elevated risk to developing cancer. A correct scientific information about the limits of these evaluations, that are due to insufficient information and to the practical need of judgement, will allow a better representation of risk, of its perception and of the subsequent practical decisions.

La frazione delle neoplasie attribuibile all'esposizione a sostanze chimiche tossiche è sovra o sottostimata e da quali premesse derivano queste stime? Non è possibile determinare precisamente questa frazione e l'incertezza sull'accuratezza delle stime è ben rappresentata in una discussione apparsa alcuni anni fa sul New England Journal of Medicine riguardante il rapporto del Cancer Panel nominato dal presidente GW Bush⁽¹⁾. La stima della percentuale dei tumori riferibili a "fattori ambientali" variava a seconda degli autori intervenuti tra il 6 e il 95%^(2,3). Non era molto chiaro se le differenze fossero legate a cosa si intendesse per "fattori ambientali", se solo gli inquinanti presenti in ambiente industriale o anche gli stili di vita quali dieta, alcol e tabacco. In ogni caso il tono degli interventi e gli argomenti prodotti erano assai diversi. Certo è che quando vi è l'intenzione di emanare norme, come in questo ed altri casi, le opinioni che si esprimono su premesse incerte sono spesso divergenti e trovano ampio spazio in accomodanti malleabilità di giudizio, determinate da una varietà di fattori: pregiudizi, interessi economici, ideologie, agende politiche, aspirazioni di carriera, irrazionalità ed altri ancora. Quindi alle domande iniziali ne segue necessariamente un'altra: fino a che punto l'ideale dell'oggettività scientifica corrisponde alle pratiche delle scienze quando si deve esprimere un giudizio perchè ci si confronta con necessità di salute pubblica? Per rispondere a questa fondamentale domanda e quindi esprimere un giudizio sulle stime delle neoplasie di origine tossica affronterò il tema di come si giunga alla necessaria premessa di questi studi: come viene definita una sostanza cancerogena attraverso quel processo codificato negli anni 80 del secolo scorso conosciuto come valutazione del rischio⁽⁴⁾. In base a questa definizione si costruiscono poi le stime⁽⁵⁾. E' opportuno ricordare la terminologia usata in questo processo valutativo perchè spesso, e volutamente, i concetti che la sottendono sono tra loro confusi. Il pericolo (hazard) rappresentato da una certa sostanza, in questo caso di causare il cancro, è una sua caratteristica intrinseca. Il rischio rappresenta invece la probabilità che il pericolo si realizzi. Questa dipende dalle circostanze dell'esposizione, principalmente dalla sua intensità e durata. Un esempio banale per spiegare questa differenza: un leone rappresenta certamente un pericolo ma se in gabbia non rappresenta un rischio. Si aggiunga poi un'ulteriore componente: come il rischio viene percepito. Si può quindi esprimere il rischio di contrarre il cancro in seguito all'esposizione ad una sostanza con questa equazione:

$$\text{rischio} = \text{cancerogenicità della sostanza} \times \text{entità dell'esposizione} \\ \times \text{percezione del rischio}$$

Questa valutazione viene effettuata da scienziati cooptati da agenzie nazionali ed internazionali ed è giustamente permeata da un atteggiamento prudenziale da non confondere però con il cosiddetto principio di precauzione, la cui applicazione spetta a chi ha responsabilità della regolamentazione, del management del rischio sulla base della sua rappresentazione. L'identificazione del pericolo, del potenziale cancerogeno di una sostanza, si basa su due tipi principali di informazioni derivanti da studi epidemiologici su popolazioni esposte e da studi di cancerogenicità sugli animali (il cosiddetto bioassay). La valutazione del rischio invece è tesa a estrapolare da questi studi dei limiti di esposizione per proteggere le popolazioni esposte. In entrambi i casi le informazioni sono però spesso incomplete e da qui la necessità di effettuare estrapolazioni e di esprimere giudizi. Un esempio di come questi giudizi sono formulati è dato dalla valutazione fatta dall' Agenzia Internazionale della Ricerca sul Cancro (IARC) sulla cancerogenicità delle diossine (dibenzo-*p*-diossine policlorurate e dibenzofurani)⁽⁶⁾. L'Agenzia colloca le diossine nella categoria 1 secondo il suo sistema di classificazione, che equivale a "Cancerogene per l'uomo". E' bene premettere che IARC non effettua valutazioni di rischio ma si limita a definire il pericolo. Questa scelta è criticata⁽⁷⁾ perchè colloca nella stessa categoria sostanze cancerogene con meccanismi, potenza ed esposizioni molto diversi. Ad esempio, può sembrare paradossale ma asbesto, salsicce e salami sono nella stessa categoria 1 della IARC⁽⁸⁾. Un approccio basato invece sulla valutazione del rischio delinea certamente una visione integrata e più bilanciata del pericolo e offrirebbe in tal modo al management del rischio migliori informazioni per le conseguenti decisioni.

Gli studi di cancerogenesi sugli animali - Nella tabella 1 sono riassunti i risultati essenziali degli studi di cancerogenicità della 3,4,7,8-tetracloro dibenzodiossina (TCDD) negli animali^(9,10,11). Vi sono molti aspetti da sottolineare nell'esaminare questi risultati:

1. La sensibilità tra le specie è molto diversa e non vi è coerenza sul tipo di neoplasie.
2. In generale l'aumento dell'incidenza di neoplasie è modesto.
3. L'effetto statisticamente significativo nel fegato di topo si ottiene sommando neoplasie benigne e maligne. Il significato dell'aumentata incidenza di queste neoplasie nel topo è dubbio perché questa specie è estremamente e spontaneamente suscettibile alle neoplasie del fegato.
4. Nel ratto l'esposizione ha causato neoplasie relativamente rare (palato, turbinati, lingua).

5. A causa del disegno sperimentale dello studio sui topi, vi è una sensibile forbice tra la dose più bassa che ha causato neoplasie (LOEL) e quella di non effetto (NOAEL).
6. Le dosi che hanno causato neoplasie sono molto vicine a quelle che causano altre forme di tossicità negli animali (immunosoppressione, porfiria, induzione enzimi epatici ed altro), che a loro volta possono aver influenzato l'insorgenza delle neoplasie.

In base a questi risultati ed a queste considerazioni, soprattutto all'insorgenza di tumori rari nel ratto, si può concludere che la 2,3,7,8-TCDD è cancerogena nel ratto. Molte le possibili spiegazioni delle differenze riscontrate negli organi bersaglio che però vengono tralasciate in base al postulato adottato nell'interpretazione degli studi sugli animali: gli organi bersaglio nell'animale non necessariamente predicono quelli nell'uomo. Si consideri inoltre che la concentrazione di diossina nei lipidi dei ratti, corrispondente alla dose di LOEL, è comparabile a quella che causa altre tossicità e sovrapponibile a quella riscontrata in talune esposizioni umane alle quali però non corrisponde alcun effetto tossico. Quindi un altro postulato, in base al quale si assume che la curva dose-effetti nell'uomo sia analoga a quella osservata nella specie più sensibile, è in questo caso palesemente sbagliato. In conclusione questi studi identificano il pericolo di cancerogenicità delle diossine ma suscitano perplessità circa il loro significato per l'uomo.

Gli studi epidemiologici - Numerosi sono gli studi epidemiologici che hanno valutato i possibili effetti cancerogeni delle diossine in seguito ad esposizioni diverse sia per modalità che per intensità. Lo studio più significativo per valutare i possibili effetti cancerogeni delle diossine è quello di Kogevinas *et al.*⁽¹²⁾ I motivi sono:

1. Lo studio, iniziato nel 1980 e coordinato dalla IARC comprende praticamente tutti i lavoratori del mondo esposti a clorofenoli ed erbicidi derivati dall'acido fenossiacetico contaminati con diossine. Si tratta di oltre 20000 lavoratori addetti alla produzione o all'uso di tali erbicidi.
2. Lo studio contiene i dati relativi a coorti più piccole e già precedentemente pubblicati.

I risultati principali sono riassunti nelle Tabelle 2, 3, 4. La mortalità complessiva di questi lavoratori, per tutte le cause, non è aumentata né nei maschi né nelle femmine, mentre quella per tutte le neoplasie è lievemente aumentata nei maschi (Tabella 2). Se però i dati vengono analizzati in rapporto all'esposizione a diossine (presenza o meno di diossine negli

erbicidi) ed al tipo di neoplasie, con un confronto con le rispettive popolazioni di riferimento, si osserva quanto segue (Tabella 3). Vi è un modesto aumento significativo della mortalità globale per neoplasie negli esposti, mentre l'aumento della mortalità per neoplasie specifiche (polmone, tumori connettivali e dei tessuti molli, linfomi non Hodgkin) è ancora più modesto e non significativo. Se però i risultati vengono esaminati all'interno della coorte, confrontando ancora esposti-non esposti (Tabella 4), si osserva che scompaiono gli aumenti di rischio per neoplasie specifiche, e che la debole associazione tra aumento globale delle neoplasie ed esposizione a diossine non correla con la durata dell'esposizione. In conclusione in questo studio non vi è evidenza che elevate esposizioni professionali a diossine causino specifiche neoplasie nell'uomo. Il modestissimo aumento della mortalità per tutte le neoplasie ha un dubbio significato, dato che per tutte le neoplasie dell'uomo causate da sostanze chimiche si osserva anche un aumento di neoplasie specifiche. Separatamente devono venir considerati gli studi epidemiologici relativi all'esposizione avvenuta a Seveso. Si è trattato di una singola esposizione anche se, vista la lunga emivita delle diossine nel corpo umano (>7 anni), dovrebbe trattarsi di differenza di poco conto. Ciò nonostante, questa coorte che è stata seguita in modo prospettico, offre informazioni interessanti. Nella Tabella 5 vengono confrontati i dati di mortalità a 10, 15 e 20 anni dall'esposizione. Si nota che gli eventi sono stati pochi, che le associazioni non sono coerenti, e che non vi è un aumento della mortalità per tutte le cause e per tutti i cancri^(13,14).

Il tumore specifico che è stato associato all'esposizione a diossine è il sarcoma dei tessuti molli⁽⁶⁾. L'evidenza è basata su studi caso-controllo che hanno usato questionari per valutare l'esposizione⁽¹⁵⁾ e su studi di coorti professionalmente esposte ma con pochissimi casi di sarcoma dei tessuti molli⁽¹⁶⁾. Nessun eccesso di rischio per questa neoplasia invece è stato osservato nella coorte di Seveso^(13,14). Uno studio recente ha però indicato che il cosiddetto *recall bias* influenza i risultati perchè non vi è corrispondenza tra le informazioni ottenute dai questionari e la misura delle diossine in pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli⁽¹⁷⁾. In conclusione l'evidenza epidemiologica di cancerogenicità delle diossine è dubbia, l'incremento di rischio per tutti i tumori è modesto, non esiste una correlazione dose-risposta, gli studi caso-controllo non sembrano attendibili. Semmai le diossine fossero cancerogene, cosa che non appare,⁽¹⁸⁾ lo potrebbero essere a dosi elevatissime come forse spiegabile con i meccanismi d'azione di seguito discussi.

I meccanismi d'azione - La IARC conclude che il meccanismo principale della diossina è mediato dal recettore citoplasmatico Ah e consiste nella promozione dei tumori attraverso modificazioni della replicazione cellulare e dell'apoptosi, cui si aggiunge un meccanismo secondario di stress ossidativo che causa danno al DNA. Il recettore Ah è conservato attraverso le specie e rafforza il concetto che è attivo anche nell'uomo⁽⁶⁾. Se questo meccanismo recettore-mediato opera nell'uomo nella cancerogenesi associata a diossina, sulla base della teoria dei recettori si devono considerare l'esistenza di altri ligandi, la loro affinità e la loro concentrazione in rapporto a quelle della diossina. Ad esempio un costituente naturale di alcune piante commestibili come il cavolo contengono l'indolo 3 carbinolo in concentrazioni e con affinità molto più elevate di quelle che si possono verificare in seguito ad esposizioni a diossine⁽¹⁹⁾. Senza contare che anche componenti endogene come il triptofano interagiscono con questo recettore. Solo concentrazioni elevatissime di diossine hanno quindi la possibilità di interagire con il recettore Ah. Inoltre, la produzione di specie reattive dell'ossigeno deve essere valutata nel contesto del processo di cancerogenesi che può sia accelerare l'iniziazione e la progressione della neoplasia che ritardarla⁽²⁰⁾.

La percezione del rischio - La comunicazione dei rischi ha altrettanta importanza quanto la loro valutazione e soprattutto ne determina la percezione perchè, come dimostrava Umberto Eco, la percezione dei fatti viene diversamente influenzata se vengono dati maggiori dettagli e se le circostanze vengono comprese⁽²¹⁾. Del resto già Raymond Queneau illustrò nei suoi *Esercizi di stile* come uno stesso fatto possa venir raccontato in modi diversi, mantenendo il significato ma determinando percezioni diverse⁽²²⁾. E' innegabile che la percezione dei rischi legati all'esposizione alle diossine sia fortemente influenzata da conclusioni come quelle proposte da IARC⁽²³⁾ che, dato il prestigio che l'Agenzia gode, trovano ampio e spesso acritico credito. Purtroppo queste valutazioni non considerano le conseguenze pratiche e le restrizioni che ne seguono. Ad esempio, nel caso delle diossine, scoraggiare l'allattamento materno⁽²⁴⁾ o incoraggiare la riduzione del consumo di pesce⁽²⁵⁾ abolendo in tal modo i benefici di questi alimenti che superano di gran lunga i rischi⁽¹⁸⁾.

Conclusioni

Semmai ci fossero le neoplasie causate da diossine sarebbero assai poche dati i livelli di esposizione. Il potenziale cancerogeno delle diossine si rivela essenzialmente dagli studi sull'animale, studi che adottano un protocollo sperimentale rimasto praticamente invariato negli ultimi cinquanta anni⁽²⁶⁾ e che

ignora gli enormi passi sulla conoscenza del cancro fatti in questo periodo⁽²⁷⁾. Si considerino solo alcuni aspetti della biologia del cancro che possono essere di rilevanza nella valutazione del rischio cancerogeno: l'instaurarsi dell'instabilità genomica e la varietà di strategie e di cornici temporali per acquisire le caratteristiche emblematiche della cellula neoplastica⁽²⁸⁾, i microambienti nei quali i tumori insorgono e si sviluppano con il loro vasto e variabile repertorio di cellule normali,⁽²⁹⁾ i meccanismi epigenetici⁽³⁰⁾ e molti altri. Vi è anche una componente stocastica, stimata come molto rilevante, legata alla possibilità di errori nella duplicazione cellulare delle cellule staminali⁽³¹⁾, tesi che ha suscitato un acceso dibattito soprattutto da parte dei sostenitori dell'origine ambientale delle neoplasie. Affidandosi agli studi sui roditori cosa dovremo dire sulla cancerogenicità nei ratti dei costituenti naturali del nostro cibo quotidiano: l'acido caffeico contenuto in lattuga, mele, pere, sedano e pomodori, il furfurale nel pane bianco, l'8-metossi psoralene nel prezzemolo ed altri ancora⁽³²⁾. In base al loro consumo aggiorneremo le stime sui determinanti ambientali del cancro? In conclusione, le stime sui fattori ambientali, in particolare sulle esposizioni a sostanze chimiche di origine industriale nell'insorgenza del cancro sono probabilmente sovrastimate come l'esempio delle diossine porta a credere. E' responsabilità degli scienziati offrire al dibattito pubblico un'informazione scientifica corretta, chiarendone soprattutto i limiti e riconoscendo gli inevitabili conflitti di interesse che come già detto sono di varia natura. In questa direzione e in risposta alla domanda posta all'inizio sulla corrispondenza tra metodo e pratica della scienza si pone l'appello sottoscritto recentemente da numerosi scienziati⁽³³⁾. Solo in questo modo sarà possibile una discussione pubblica sui necessari compromessi tra usi socialmente desiderabili di una sostanza e precauzioni socialmente sostenibili.

Specie	NOAEL (ng·kg⁻¹)	LOEL (ng·kg⁻¹)	Esposizione	Tumori
topo ⁽⁹⁾	7	700	intragastrica una volta alla settimana	adenomi e carcinomi del fegato (somma di)
ratto ⁽¹⁰⁾	10	100*	dieta	carcinomi di fegato, polmone, palato, turbinati e lingua
criceto ⁽¹¹⁾	50,000	100,000	i.p./s.c. ogni 4 settimane	carcinomi cutanei

*Corrispondente concentrazione di 2,3,7,8-TCDD nei lipidi pari a 1500-2000 ng·kg⁻¹ lipidi

Tabella 1. NOAELs e LOELs per la 2,3,7,8-TCDD negli studi di cancerogenicità negli animali.

	maschi			femmine		
	numero di morti	SMR	95% CI	numero di morti	SMR	95% CI
tutte le cause	4026	0.97	0.94-1.00	133	0.98	0.82-1.17
tutte le neoplasie maligne	1083	1.07	1.01-1.13	44	0.93	0.68-1.25

Tabella 2. Rapporti standardizzati di mortalità tra 21863 lavoratori di vari paesi esposti a fenossi erbicidi o clorofenoli, 1932-1992. SMR: standard mortality rate; CI: confidence interval.⁽¹²⁾

	Esposti			Non esposti		
	numero di morti	SMR	95% CI	numero di morti	SMR	95% CI
Tutte le neoplasie maligne	710	1.12	1.04- 1.21	398	0.96	0.87- 1.06
Polmone	225	1.12	0.98- 1.28	148	1.03	0.87- 1.21
Tessuto connettivo e tessuti molli	6	2.03	0.75- 4.43	2	1.35	0.16- 4.88
Linfomi non-Hodgkin	24	1.39	0.89- 2.06	9	1.00	0.46- 1.90

Tabella 3. Rapporti standardizzati di mortalità per tumori specifici in 21,863 lavoratori di vari paesi esposti a fenossi erbicidi e clorofenoli, in rapporto all'esposizione a TCDD o diossine a più elevata clorinazione. SMR: standard mortality rate; CI: confidence interval⁽¹²⁾.

Variabile	RR	95% CI
Esposizione a TCDD o diossine a più elevata clorinazione		
<u>Si</u>	1.0	
<u>No</u>	1.29	0.94-1.76
Durata dell'esposizione (anni)		
<1	1.0	
1-4	1.01	0.86-1.18
5-9	0.96	0.79-1.17
10-19	1.06	0.87-1.30
>20	0.99	0.75-1.29

Tabella 4. Mortalità per tutte le neoplasie (1091 morti) tra i lavoratori della coorte internazionale della IARC in rapporto all'esposizione a TCDD ed a diossine a più elevata clorinazione. RR: rate ratio; CI: confidence interval⁽¹²⁾.

Latenza	Tumore								Tutte le cause	Tutti i cancri	
anni	Retto (M)		linfociti & linfopoietico (M)		leucemia (M)		mieloma multiplo (F)			M	F
	OSS	RR	OSS	RR	OSS	RR	OSS	RR			
< 10	3	1.7	8	2.3	5	3.8	1	2.4	-	1.2	0.7
15	4	6.2	4	2.5	2	3.4	3	15.9	-	1.0	1.4
20	10	2.4	15	1.7	9	2.1	4	3.2	1.0	1.0	(M &F)

Tabella 5. Decessi per alcune cause in rapporto all'anno di inizio/esposizione (latenza). OSS: decessi osservati; RR: rate ratio^(13,14).

BIBLIOGRAFIA

1. National Cancer Institute, President's Cancer Panel. *Reducing environmental cancer risk: what we can do now*. 2008-2009 Annual report; http://deainfo.nci.nih.gov/advisory/pcp/annualReports/pcp08-09rpt/PCP_Report_08-09_508.pdf.
2. Christiani DC. *Combating Environmental Causes of Cancer*. N Engl J Med. 2011; 364: 791-793.
3. Willett WC, Colditz GA, Hiatt RA, Tarone RE, McLaughlin JK, Christiani DC. *Combating Environmental Causes of Cancer*. N Engl J Med. 2011; 364: 2266-2268.
4. The Royal Society. *Risk: analysis, perception and management*. The Royal Society, 1992, Londra.
5. Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L, Young C, Evans GS, Brown T, Bevan R, Slack R, Holmes P, Bagga S, Cherrie JW, Van Tongeren M. *Occupational cancer burden in Great Britain*. Brit J Cancer. 2012; 107: 53-57.
6. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Chemical Agents and Related Occupations*. 2012, Volume 100F, Lione.
7. Boobis AR, Cohen SM, Dellarco VL, Doe JF, Fenner-Crisp PA, Moretto A, Pastoor TP, Schoeny RS, Seed JG, Wolf DC. *Classification schemes for carcinogenicity based on hazard identification have become outmoded and serve neither science nor society*. Regul Toxicol Pharmacol. 2016; 82: 158-166.
8. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Red meat and processed meat*. Volume 114. 2018, Lione.
9. Tóth K, Somfai-Relle S, Sugár J, Bence J. *Carcinogenicity testing of herbicide 2,4,5-trichlorophenoxyethanol containing dioxin and of pure dioxin in Swiss mice*. Nature. 1979; 278: 548-549.
10. Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE, Carreon RM, Wade CE, Dittenber DA, Kalnins RP, Frauson LE, Park CN, Barnard SD, Hummel RA, Humiston CG. *Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats*. Toxicol Appl Pharmacol. 1978; 46: 279-303.
11. Rao MS, Subbarao V, Prasad JD, Scarpelli DG. *Carcinogenicity of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the Syrian golden hamster*. Carcinogenesis. 1988; 9: 1677-1679.
12. Kogevinas M, Becher H, Benn T, Bertazzi PA, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, Colin D, Flesch-Janys D, Fingerhut M, Green L, Kauppinen T, Littorin M, Lynge E, Mathews JD, Neuberger M, Pearce N, Saracci R. *Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study*. Am J Epidemiol. 1997; 145: 1061-1075.
13. Bertazzi PA, Zocchetti C, Guercilena S, Consonni D, Tironi A, Landi MT, Pesatori AC. *Dioxin exposure and cancer risk: a 15 year mortality study after the "Seveso accident"*. Epidemiology. 1997; 8: 648-652.
14. Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, Pesatori AC. *Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study*. Am J Epidemiol. 2001; 153: 1031-1044.
15. Cole P, Trichopoulos D, Pastides H, Starr T, Mandel JS. *Dioxin and cancer: a critical review*. Regul Toxicol Pharmacol. 2003; 38: 378-388.

16. Steenland K, Piacitelli L, Deddens J, Fingerhut M, Chang LI. *Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. J Natl Cancer Inst. 1999; 91: 779-786.
17. Tuomisto J, Airaksinen R, Pekkanen J, Tukiainen E, Kiviranta H, Tuomisto JT. *Comparison of questionnaire data and analyzed dioxin concentrations as a measure of exposure in soft-tissue sarcoma studies*. Toxicol Lett. 2017; 270: 8-11.
18. Tuomisto J, Tuomisto JT. *Is the fear of dioxin cancer more harmful than dioxin?* Toxicol Lett. 2012; 210: 338-344.
19. Safe S. *Limitations of the toxic equivalency factor approach for risk assessment of TCDD and related compounds*. Teratogen Carcinogen Mutagen. 1998; 17, 285-304.
20. Chandel NS, Tuveson DA. *The promise and perils of antioxidants for cancer patients*. N Engl J Med. 2014; 371: 177-178.
21. Eco U. *I limiti dell'interpretazione*. Bompiani, 1990, Milano
22. Queneau R. *Esercizi di stile*. Einaudi, 2008, Torino.
23. Lotti M. *IARC ranking of carcinogenicity evidence: how is the message delivered and perceived?*. Regul Toxicol Pharmacol. 1994; 19: 236-241.
24. World Health Organization. *Consultation on assessment of the health risks of dioxins: re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI): executive summary*. Food Add Contam. 2000; 17: 223-240.
25. Hites RA, Foran JA, Carpenter DO, Hamilton MC, Knuth BA, Schwager Sj. *Global assesment of organic contaminants in farmed salmon*. Science. 2004; 303: 226-229.
26. Hartung T. *Toxicology for the twenty-first century*. Nature. 2009; 460: 208-212.
27. Vogelstein B, Kinzler KW. *The path to cancer - Three strikes and you're out*. N Engl J Med. 2015; 373: 1895-1898.
28. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. *The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution*. Nature. 2013; 501: 338-345.
29. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell. 2011; 144: 646-674.
30. Petronis A. *Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits diseases*. Nature. 2010; 465: 721-727.
31. Tomasetti C, Vogelstein B. *Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell division*. Science. 2015; 347: 78-81.
32. Gold LS, Manley NB, Slone TH, Ward JM. *Compendium of chemical carcinogens by target organ: results of chronic bioassays in rats, mice, hamsters, dogs, and monkeys*. Toxicol Pathol. 2001; 29: 639-52.
33. Allen SL con 184 firme. *An appeal for integrity of science and public policy*. Toxicology. 2016; 371: 1-11.

DELIRIUM: ELEMENTI DI VALUTAZIONE CLINICA, PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Filomena Padulo¹, Filippo Pennazio²

¹Specializzanda in Geriatria, Università degli Studi di Torino

²Specializzando in Psichiatria, Università degli Studi di Torino, Corso Bramante 88, 10126 Torino

Mail: filomenapadulo@gmail.com, filippo.pennazio@gmail.com

Parole chiave: *Delirium*

Fragilità

Interventi non-farmacologici

Interventi farmacologici

Key words: *Delirium*

Frailty

Non-pharmacological treatment

Pharmacological treatment

Riassunto

Il delirium è una condizione clinica caratterizzata da un'alterazione acuta dello stato di coscienza, tipicamente fluttuante nell'arco di ore o giorni, associata a disturbi dell'attenzione, della memoria e del pensiero. Colpisce l'1-2% della popolazione generale, ma la sua prevalenza aumenta nettamente tra i pazienti ricoverati, in particolare, tra gli anziani fragili. Si ritiene che il delirium si manifesti per l'azione di fattori "precipitanti" che agiscono su un substrato predisponente di vulnerabilità, intesa come minore capacità di resilienza. La fisiopatologia non è del tutto chiarita, ma sicuramente coinvolge diverse aree cerebrali e più meccanismi patogenetici. Il delirium può essere considerato una "spia" di una patologia sottostante e costituisce un'emergenza medica, con impatto decisamente negativo su outcomes quali mortalità, declino funzionale e cognitivo, lunghezza della degenza e riospedalizzazione. Il riconoscimento di pazienti fragili a rischio di delirium e la prevenzione dello stesso, costituiscono

gli unici interventi efficaci. Il trattamento del delirium, infatti, pur riducendo il rischio immediato, non incide sulla prognosi a lungo termine. Prevenzione e trattamento sono basati su specifici interventi multidimensionali e multiprofessionali, mentre il ricorso a terapie farmacologiche è limitato ai casi di agitazione severa, sintomi psicotici altamente stressogeni e al delirium da intossicazione o sospensione di alcool, farmaci o sostanze.

Abstract

Delirium is a clinical condition characterized by an acute alteration of the state of consciousness, typically fluctuating within hours or days, associated with disturbances of attention, memory and thought. It affects 1-2% of the general population, but its prevalence increases sharply among hospitalized patients, especially among fragile elderly people. Delirium is believed to manifest by "precipitating" factors acting on a predisposing vulnerability substrate, understood as a lower capacity for resilience. The pathophysiology is not fully clarified, but certainly involves different brain areas and pathogenetic mechanisms. Delirium can be considered a "spy" of underlying diseases and constitutes a medical emergency, with a decidedly negative impact on outcomes such as mortality, functional and cognitive decline, length of hospitalization and rehospitalization. While reducing the immediate risk, delirium treatment does not affect the long-term prognosis. The recognition of fragile patients at risk of delirium and delirium prevention are the only effective interventions. Prevention and treatment are based on specific multidimensional multiprofessional intervention, while pharmacological therapies are limited to severe agitation, stressful psychotic symptoms and alcohol, substances or drugs intoxication or withdrawal delirium.

Definizione

Nella Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10) dell'OMS il delirium è descritto come uno "Stato di confusione mentale che insorge in maniera acuta e ha decorso fluttuante, tipicamente di breve durata (ore, giorni o mesi). Il delirium è dovuto a cause organiche ed è caratterizzato dalla contemporanea presenza di disturbi dell'attenzione, della coscienza, del pensiero e della memoria, in associazione ad alterazioni del comportamento psicomotorio, delle emozioni e del ritmo sonno-veglia. Esso non ha mai durata superiore ai sei mesi"⁽¹⁾. Si tratta di una condizione con conseguenze decisamente negative sugli outcomes relativi alle persone affette e sui costi per il Sistema Sanitario Nazionale^(2,3). La presenza di delirium infatti: aumenta i tassi di mortalità^(4,5) (a 1 mese e a 12 mesi) e il rischio di istituzionalizzazione⁽⁶⁾, favorisce la progressione del declino cognitivo (con maggior rischio di demenza a 3 anni) e del decadimento funzionale (con maggiore disabilità alla dimissione), favorisce lo stress psico-fisico di pazienti, caregivers e operatori e determina un allungamento dei tempi di degenza⁽⁷⁾.

Epidemiologia

La prevalenza del delirium nella popolazione generale è pari all'1-2%, ma aumenta nettamente tra i pazienti ricoverati⁽⁶⁾. Lo stato di fragilità dell'anziano, caratterizzato spesso da polipatologia e polifarmacoterapia, costituisce un terreno fertile per lo sviluppo di questa condizione clinica, tanto che oltre 1/3 degli anziani ospedalizzati va incontro a delirium (prevalenza 60%).

Una review di 35 studi pubblicati tra il 1990 ed il 2012 ha riportato una prevalenza di delirium nei reparti internistici del 18-35% (incidenza 11-14%), in quelli geriatrici del 25% (incidenza 20-29%), in quelli ortopedici del 17% (incidenza 12-51%), in terapia intensiva del 7%-50% (incidenza 19% - 82%). La prevalenza nel setting cronico (post-acuzie e long-term care) si attesta intorno al 14-18% (incidenza 20-22%)⁽⁶⁾. Questi dati, purtroppo, sono poco applicabili alla pratica clinica. Sebbene, assieme alla demenza, il delirium costituisca la più importante sindrome geriatrica a eziologia multipla, molto spesso risulta misconosciuto. Si stima, infatti, che in più del 50% dei pazienti, nei diversi setting di cura, il delirium venga sottovalutato o non diagnosticato^(8, 9), e che solo nel 30-50% dei casi in cui si manifesta, sintomi e segni ne sono riportati in cartella clinica⁽¹⁰⁾. Il mancato riconoscimento del delirium è stato imputato a diversi fenomeni tra i quali la caratteristica fluttuazione dei sintomi (spesso non presenti durante la visita medica), l'attribuzione degli stessi alla demenza, la scarsa consapevolezza della potenziale gravità della patologia sottostante^(11, 12).

Eziologia

Come già detto, il delirium è una condizione multifattoriale, determinata dall'azione di fattori "precipitanti" in grado di agire su un substrato favorevole costituito dai fattori "predisponenti"⁽⁶⁾. Per i pazienti estremamente vulnerabili, tra cui quelli affetti da demenza o con multiple comorbidità, un minimo insulto, come l'introduzione in terapia di un nuovo farmaco, può essere sufficiente a scatenare un episodio di delirium. Tra agli anziani, si stima che i due terzi di tutti i casi di delirium riguardino i pazienti con demenza⁽¹²⁾. Al contrario, i pazienti di giovane età e senza comorbidità associate, più probabilmente svilupperanno delirium in caso di esposizione ad una serie di fattori precipitanti⁽¹³⁾.

Inouye et al. hanno individuato diversi fattori di rischio, sia predisponenti che precipitanti⁽⁶⁾. Tra i primi, quelli maggiormente associati al rischio di delirium sono: demenza/deterioramento cognitivo, dipendenza funzionale, difficoltà visiva, etilismo, età avanzata (>70 anni), sesso maschile, comorbidità, severità della patologia acuta. Tra i fattori di rischio precipitanti, invece, sono citati la polifarmacoterapia, i farmaci psicoattivi, la contenzione fisica, così come l'incremento degli indici di funzionalità renale, le alterazioni dei valori di albuminemia, glicemia, sodiemia e kaliemia, e condizioni quali l'ipossia e l'acidosi metabolica. Sono ancora da considerare tra i fattori precipitanti: il dolore non controllato, il posizionamento di catetere vescicale, le infezioni, le patologie mediche acute o riacutizzate, gli interventi chirurgici^(6,14).

La conoscenza dei fattori di rischio predisponenti e precipitanti è fondamentale per poter identificare precocemente pazienti a rischio di delirium e prevenire l'insorgenza di quest'ultimo.

Fisiopatologia

La fisiopatologia del delirium non è ancora ben definita ed è probabile che i diversi sottotipi di delirium siano da ricondurre a meccanismi patogenetici differenti^(15, 16).

Molto accreditate risultano le ipotesi anticolinergica e dopaminergica^(16,17), secondo le quali, rispettivamente, una riduzione dell'acetilcolina e un incremento della dopamina a livello cerebrale favorirebbero lo sviluppo del delirium. In effetti, farmaci anticolinergici e antiparkinsoniani, così come gli oppiacei, possono provocare delirium. Al contrario, farmaci che aumentano il tono colinergico, come gli inibitori delle colinesterasi, o farmaci che agiscono da antagonisti dopaminergici, come gli antipsicotici, risultano efficaci nel controllo del delirium.

Nella genesi del delirium vengono implicate anche variazioni di concentrazione del GABA. Una ridotta attività GABAergica può infatti comparire nel corso del delirium da astinenza alcolica così come nelle forme confusionali indotte da uso di antibiotici, quali penicilline, cefalosporine e chinolonici. Un aumento dell'attività gabaergica invece si riscontra nel delirium ipoattivo. Variazioni dell'attività serotoninergica potrebbero essere implicate in alcuni tipi di delirium: essa può risultare aumentata nei pazienti con encefalopatia epatica, nel delirium causato da sepsi e in corso di sindromi serotoninergiche. Il rilascio di glutammato è aumentato durante l'ipossia e i recettori glutammatergici possono essere attivati dagli antibiotici chinolonici: l'attivazione di tali recettori potrebbe essere un meccanismo che induce delirium nei pazienti in trattamento con questi farmaci. Anche le citochine, i cui livelli aumentano in corso di infezioni, traumi, interventi chirurgici o patologie acute, possono determinare neuroinfiammazione e neurotossicità, con alterazione della sintesi e del rilascio di neurotrasmettitori e conseguente possibile induzione di delirium^(18, 19, 20).

Un altro meccanismo verosimilmente associato al delirium è legato all'ipercortisolismo presente in condizioni di stress acuto. L'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene interferisce con il funzionamento cognitivo, ed anomalie della sua regolazione precedono l'esordio del delirium. Negli anziani, la regolazione intrinseca del livello di cortisolo può essere alterata, con un aumento dei livelli basali di tale ormone e conseguente predisposizione al delirium⁽²¹⁾.

Prevenzione e riconoscimento precoce

Il delirium costituisce la “spia” di una patologia sottostante e, in quanto tale, rappresenta un'urgenza medica e non una condizione benigna. Una maggiore conoscenza della sindrome e delle sue possibili cause e, di conseguenza, un suo tempestivo riconoscimento, comporta una migliore prognosi per il paziente (in termini di rischio immediato) e una riduzione dei costi sanitari. Ogni paziente con delirium deve essere quindi indagato al fine di individuare la condizione scatenante il delirium stesso, coinvolgendo i familiari, dove possibile, nell'assessment diagnostico.

Per identificare i pazienti con delirium possono essere utilizzati diversi test, il più noto dei quali è il CAM (Confusion Assessment Method). Si tratta di una scala di valutazione validata, che deve essere somministrata da personale formato ed ha una durata di circa dieci minuti; ha una sensibilità del 94% e una specificità dell'89%⁽²²⁾. Per confermare la diagnosi di delirium devono essere soddisfatti i primi 3 criteri in associazione al quarto o al quinto:

1. cambiamento acuto dello stato mentale
2. fluttuazione rapida dei sintomi
3. inattenzione
4. disorganizzazione del pensiero
5. alterato stato di coscienza

Un'altra scala utilizzata per lo screening del delirium è la 4AT, che richiede solo alcuni minuti e può essere somministrata anche da personale non formato. Inoltre essa ha una sensibilità del 90% e una specificità dell'84%⁽²³⁾, comprende uno screening cognitivo generale e permette anche l'assessment di pazienti altrimenti difficilmente valutabili (per es. pazienti con deficit visivi o uditivi).

La 4AT prevede quattro item: il primo valuta lo stato di coscienza, il secondo l'orientamento, il terzo le capacità attentive. Il quarto item, invece, prende in considerazione eventuali cambiamenti acuti o fluttuazioni dello stato di coscienza. Ad ognuno di tali items viene attribuito un punteggio, sommato agli altri al termine del test. Un punteggio totale di 0 indica assenza di demenza e delirium, un punteggio compreso tra 1 e 3 suggerisce la presenza di deterioramento cognitivo ma non di delirium e richiede quindi una valutazione anamnestica e testistica più dettagliata. Un punteggio ≥ 4 è fortemente suggestivo di delirium e/o delirium sovrapposto a demenza (DSD).

Diagnosi

La diagnosi di delirium necessita di un'accurata osservazione clinica, della raccolta di informazioni da familiari, caregiver e staff infermieristico e della somministrazione di test di screening. Il golden standard diagnostico è rappresentato dai criteri del DSM 5 (Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association)⁽²⁴⁾.

Per il DSM 5 il delirium è presente se i seguenti criteri risultano soddisfatti:

1. “É presente un disturbo dell'attenzione (i.e. ridotta capacità a dirigere, focalizzare, sostenere e shiftare l'attenzione) e della consapevolezza (ridotto orientamento del sé nell'ambiente).
2. Il deficit si sviluppa in un periodo di tempo relativamente breve (generalmente ore o pochi giorni), rappresenta un cambiamento rispetto ai livelli di attenzione e consapevolezza di base e tende a fluttuare in gravità nel corso della giornata.
3. É presente un altro deficit cognitivo (i.e. memoria, disorientamento, linguaggio, abilità visuospatiali, o dispercezioni).

4. I deficit di cui ai criteri A e C non sono spiegabili sulla base di un preesistente (stazionario o in evoluzione) disturbo neurocognitivo e non si verificano in un contesto di grave riduzione dei livelli di arousal (i.e. coma).
5. Vi sono evidenze, fondate sull'anamnesi, sull'esame fisico o sugli esami di laboratorio, che l'alterazione è la conseguenza fisiologica diretta di un'altra condizione medica, di intossicazione da sostanze o di astinenza (cioè dovuta a sostanze di abuso o a farmaci), o di esposizione a una tossina, oppure è dovuta e eziologie molteplici."

Il delirium può essere distinto in iperattivo, ipoattivo o misto in base alle caratteristiche della sintomatologia con la quale si manifesta. Nel primo caso, lo stato di coscienza risulta "ipervigile". Prevalgono l'irrequietezza, l'agitazione psicomotoria, i disturbi comportamentali, le allucinazioni. Il delirium iperattivo si caratterizza per il riscontro all'esame obiettivo di ansia, iperattività o aggressività, impazienza, euforia, oppositività, distraibilità. Nel delirium "ipoattivo" il paziente appare apatico, soporoso, con reattività agli stimoli ridotta, e con impoverimento del linguaggio. Prevalgono la letargia e il rallentamento ideomotorio. Il delirium ipoattivo si manifesta più frequentemente tra i pazienti anziani ed è spesso scarsamente riconosciuto perchè erroneamente confuso con forme di depressione o demenza. Al sottotipo "misto" appartengono i pazienti con caratteristiche di entrambi i sottotipi, ipo ed iperattivo.

Quando il delirium viene diagnosticato è necessario procedere ricercando la causa sottostante. Per agevolare tale compito, sono stati proposti vari acronimi, tra i più conosciuti si ricordano il "VINDICATE"⁽⁷⁾ (Vascular, Infections, Nutrition, Drugs, Injury, Cardiac, Autoimmune, Tumors, Endocrine) e il "DELIRIUMS"⁽¹⁰⁾ (Drugs, Eyes/ears-environment, Low oxygen, Infection, Retention of urine, Ictus-ischemia, Under-nutrition/Hydration, Metabolic, Subdural/sleep deprivation).

Dopo aver valutato i parametri vitali e aver corretto, eventualmente, condizioni di ipossia o ipoglicemia, è necessario considerare le altre possibili cause, innanzitutto attraverso un'accurata anamnesi farmacologica, escludendo la potenziale influenza di farmaci (in particolare benzodiazepine, neurolettici, anticolinergici). Vanno quindi rapidamente indagate anche la presenza di ritenzione urinaria acuta e di dolore. Si procederà con esami di laboratorio di routine, eventualmente comprendenti la troponina, e si ricercheranno possibili siti di infezione occulta per esempio attraverso un esame urine e un RX torace. Utile anche l'emogasanalisi arteriosa per la valutazione degli scambi respiratori. Tra gli esami di II livello sono da tenere presenti esami ematochimici selezionati, come il dosaggio di ormoni tiroidei,

ammoniemia, cortisolemia, vitamina B12 e farmaci e, laddove lo si ritenesse opportuno, lo screening tossicologico.

Il neuroimaging risulta indicato esclusivamente in presenza di sintomi neurologici focali, in pazienti con storia di recente caduta o trauma cranico, nel sospetto di encefalite o ancora nel delirium persistente a eziologia ignota.

L'elettroencefalogramma è dotato di scarsa sensibilità e specificità nella diagnosi del delirium e pertanto il suo utilizzo non è giustificato in tale ambito⁽⁶⁾.

Delirium e demenza

Delirium e demenza sono condizioni cliniche ben distinte ma strettamente correlate e spesso coesistenti. La demenza è considerata un importante fattore di rischio predisponente allo sviluppo del delirium⁽¹⁰⁾. Allo stesso tempo sembra che il delirium sia in grado di slatentizzare quadri di demenza iniziale e di accelerare il deterioramento cognitivo e funzionale in pazienti con demenza accertata⁽⁷⁾. Il delirium sovrapposto a demenza va sospettato ogni qual volta, in un paziente con demenza, in maniera rapida e inaspettata, si manifestino disturbi del comportamento (agitazione, insonnia, wandering,...) o una improvvisa riduzione delle capacità cognitive e funzionali⁽¹⁰⁾.

Diagnosi differenziale

Un cambiamento repentino dello stato cognitivo del soggetto, in pazienti affetti da demenza, potrebbe anche essere sotteso dalla presenza di altre malattie psichiatriche (per esempio depressione) o di eventi particolarmente stressanti (per esempio dolore non controllato). In alcuni casi, risulta estremamente difficile giungere ad una diagnosi certa. In circa il 40% dei casi il delirium viene diagnosticato come depressione. In effetti, anche se raramente, quest'ultima può presentarsi con agitazione o letargia mimando alcuni aspetti del delirium. La depressione, a differenza del delirium, non mostra però fluttuazioni della sintomatologia, ha un esordio più subdolo e durata superiore⁽¹²⁾. Anche lo stato maniacale del disturbo bipolare può simulare il delirium iperattivo, ma nella valutazione anamnestica si riscontrano informazioni (episodi precedenti, presenza di periodi di depressione) che orientano verso l'una o l'altra diagnosi.

Disturbi dell'attenzione e della memoria associati a disorientamento e dispercezioni possono costituire una manifestazione di schizofrenia. Generalmente essa insorge in maniera più insidiosa rispetto al delirium, con una fase prodromica ed un corteo di sintomi facilmente riscontrabili nella storia clinica del paziente.

Prevenzione e trattamento

Essendo il delirium una patologia polifattoriale, la terapia deve coinvolgere diverse aree e dimensioni della cura e dell'assistenza. Innanzitutto è necessario trattare la patologia sottostante, tenendo in considerazione che fino al 50% dei casi è a eziologia multipla. Il trattamento deve comprendere un'efficace terapia di supporto, con idratazione e alimentazione adeguate e deve essere volto a prevenire eventuali complicanze, come ad esempio ulcere da decubito, cadute,... Sono inoltre da attuare interventi specifici per il delirium, di natura non farmacologica e, dove necessario, farmacologica, che esamineremo nel dettaglio nei paragrafi a seguire.

Interventi non farmacologici

Gli interventi specifici non farmacologici di prevenzione e trattamento devono essere multidimensionali, ovvero devono interessare tutte le aree terapeutico-assistenziali rilevanti che concorrono all'insorgenza e al mantenimento della sintomatologia, coinvolgendo tutte le figure professionali che prestano assistenza al paziente^(6, 25).

Un'adeguata assistenza deve includere familiari e caregivers, che possono fornire importanti informazioni diagnostiche, sull'andamento delle cure e facilitare il ri-orientamento del paziente. Pertanto è importante favorire la presenza al letto di caregivers e mantenere orari di visita flessibili. È importante un adeguato ambiente di cura: tranquillo, con ausili che facilitino l'orientamento (calendari, orologi), che permetta l'esposizione alla luce solare per agevolare il mantenimento della regolarità del ciclo sonno-veglia. È opportuno ri-orientare frequentemente verbalmente il paziente e comunicare regolarmente con lui e con i familiari circa l'andamento delle cure e gli interventi che si procede ad effettuare. Inoltre, per prevenire il disorientamento, è consigliabile evitare o limitare gli spostamenti di letto o di reparto.

È fondamentale garantire al paziente la maggior mobilità possibile: evitare quando possibile l'impiego di presidi che ostacolano la mobilitazione (infusioni endovenose continue, cateterismo vescicale, drenaggi,...), limitare il ricorso alla contenzione fisica, incoraggiare attivamente alla deambulazione autonoma, favorire la mobilitazione precoce dopo interventi chirurgici ed assicurarsi che il paziente abbia sempre a disposizione i propri ausili alla deambulazione. È importante monitorare costantemente la presenza di dolore e trattarlo con tempestività. Un'altra dimensione di rilievo è quella del ritmo sonno-veglia: ne deve essere favorita la regolarità ricorrendo a interventi non farmacologici, ambientali e di igiene del sonno. Bisogna inoltre prestare attenzione alla

presenza di eventuali disabilità sensoriali, e assicurarsi che il paziente disponga dei necessari ausili personali (occhiali, apparecchi acustici...). Per quanto riguarda le terapie farmacologiche, è raccomandato impiegare il minor numero possibile di principi attivi e minimizzare l'impiego di farmaci attivi sul SNC (anticolinergici, sedativi, oppioidi, anti-istaminici...)^(27, 28, 29). Infine, poiché l'assistenza di un paziente con delirium coinvolge diversi professionisti del medesimo reparto e consulenti esterni, va ricordata l'importanza di un'efficace comunicazione intra- e inter-équipe⁽²⁹⁾.

Trattamento farmacologico

Quando il quadro clinico lo richiede, è necessario integrare il trattamento del delirium con una terapia farmacologica. Tuttavia, non esistono dati di efficacia in termini di prevenzione, riduzione di severità e durata del delirium, riduzione della mortalità o di istituzionalizzazione ad esso correlata. Pertanto tali trattamenti vanno considerati sintomatici e impiegati con cautela, in considerazione delle collateralità che possono incidere negativamente sul quadro clinico. Le indicazioni a una terapia farmacologica sono pertanto limitate all'agitazione severa che può compromettere trattamenti essenziali (p.e. ventilazione meccanica, dialisi,...), al rischio di aggressività auto- o etero-diretta, o a sintomi psicotici altamente stressogeni per il paziente. Per quanto concerne l'agitazione, è sempre opportuno mettere in atto le strategie di de-escalation verbale e non verbale per tranquillizzare il paziente e, solo quando queste risultassero inefficaci, ricorrere alla terapia farmacologica^(6,30).

Quando si rende necessario ricorrere a tale opzione, è indicato iniziare con un farmaco in ionoterapia, a basse dosi, da titolare con cautela. Nella scelta della molecola, sono da preferire quelle con bassa o nulla attività anticolinergica. Il farmaco di prima scelta è l'aloiperidolo, che ha un'indicazione specifica in scheda tecnica. Il suo impiego è supportato da dati di letteratura ed è raccomandato dalle principali linee guida. E' da monitorare la comparsa di eventuali collateralità, con particolare riguardo ai sintomi extrapiramidali e all'allungamento del QTc. Valide alternative terapeutiche sono rappresentate dagli antipsicotici di seconda generazione (p.e. quetiapina, risperidone, olanzapina), gravati da minor rischio di collateralità extrapiramidale e dal trazodone, un antidepressivo con attività anti-istaminica e conseguente effetto sedativo. Tali farmaci, seppur supportati da evidenze scientifiche nel trattamento del delirium, non hanno un'indicazione all'impiego nella confusione mentale acuta, e una loro eventuale prescrizione è quindi *off-label*. Le benzodiazepine vanno considerate una scelta di seconda linea (con

l'eccezione del delirium da sospensione di alcool e alcuni altri casi di delirium da sospensione o intossicazione), in quanto possono peggiorare durata e severità del delirium^(28, 31, 32).

Trattamento del delirium da sospensione o intossicazione da alcool, farmaci o sostanze

Nel trattamento del delirium da sospensione o intossicazione da sostanze, è importante attenersi ad alcuni principi generali: in caso di sospensione la sostanza va sostituita con una molecola con meccanismo d'azione analogo o elevata cross-tolerance, mentre in caso di intossicazione, è indicato l'impiego di molecole antagoniste (quando disponibili) o l'impiego di terapia sintomatica per contrastare gli effetti clinici della sostanza assunta, evitando invece la somministrazione di farmaci che possano comportare interazioni sfavorevoli.

Il delirium da sospensione di alcool (delirium tremens) insorge tipicamente dopo 48-72 ore, seppur siano possibili quadri che si manifestano più precocemente o più tardivamente. E' caratterizzato dalla presenza di iperpiressia, tachicardia, ipertensione, diaforesi e allucinazioni micro-zoottiche e se non trattato è gravato da una mortalità elevata (fino al 15%). Il trattamento di prima scelta è costituito dalle benzodiazepine, mentre, in caso di refrattarietà alla terapia, è indicato l'impiego di barbiturici o propofol. In associazione, è opportuno somministrare tiamina per la prevenzione dell'encefalopatia di Wernicke e della sindrome di Korsakoff. La scelta della benzodiazepina andrà effettuata secondo le necessità cliniche: quando è richiesta rapidità nel controllo dei sintomi, può essere impiegata una molecola a rapido assorbimento, somministrata per via parenterale; le molecole con maggior emivita consentono una maggior stabilità nel controllo dei sintomi e ne prevengono le fluttuazioni, mentre in presenza di rischio di sedazione prolungata, in particolare in pazienti anziani o con polipatologie, è preferibile una molecola con minor durata d'azione. Il dosaggio va individualizzato in base alle caratteristiche del paziente (età, tolleranza, presenza di comorbidità) e alla severità del delirium e deve essere tale da permettere il mantenimento di una condizione di leggera sonnolenza, dalla quale il paziente sia facilmente risvegliabile. Superato il quadro acuto, è importante sospendere con molta gradualità la terapia, per evitare il rischio di nuova insorgenza di sintomi da sospensione. L'impiego di antipsicotici nel delirium tremens non è invece supportato da evidenze: è stato riscontrato un aumento della mortalità in confronto a pazienti trattati con benzodiazepine e tali farmaci sono risultati meno efficaci nel controllo

dell'agitazione e nella riduzione di durata e severità del delirium^(33, 34). Il delirium da sospensione di benzodiazepine, le cui severità e durata dipendono dal dosaggio e dall'emivita della molecola sospesa, va trattato con benzodiazepine con maggior durata d'azione.

Per quanto concerne la sospensione di oppiacei e oppioidi, è indicata la somministrazione dell'agonista recettoriale metadone, mentre l'impiego di buprenorfina (agonista parziale), va riservato ai casi più lievi, perché in caso di abuso cronico di oppiacei può, al contrario, precipitare i sintomi astinenziali. Sia per quanto riguarda la sospensione di stimolanti (cocaina, metamfetamine, catinoni sintetici,...) che di cannabinoidi, non sono disponibili agonisti recettoriali. Il trattamento è pertanto sintomatico, è indicata la somministrazione di benzodiazepine e di un'idonea terapia supportiva⁽³⁵⁾.

Nei casi delirium da intossicazione, al contrario, è indicata la somministrazione di farmaci antagonisti o che insistano su sistemi neurotrasmettitoriali differenti. Pertanto, nel delirium da intossicazione da alcool è raccomandato l'impiego di antipsicotici con elevato profilo sedativo, unitamente alla terapia di supporto; nell'intossicazione da benzodiazepine è utilizzabile l'antagonista flumazenil (da impiegare con cautela per il rischio di convulsioni e aritmie cardiache).

Il trattamento del delirium da intossicazione da oppiacei e oppioidi è rappresentato dall'antagonista naloxone, che ha emivita di 20-90 minuti e va pertanto ripetuto nel caso l'emivita della sostanza assunta sia maggiore. Per quanto riguarda invece l'intossicazione da stimolanti o cannabinoidi, non essendo disponibili antagonisti recettoriali, la terapia è raccomandata è supportiva e sintomatica (benzodiazepine, antipsicotici)⁽³⁵⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. *Organic Mental Disorders*. In “The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Clinical descriptions and diagnostic guidelines”, 1992: 57-59.
2. Pitkala KH, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS. *Prognostic significance of delirium in frail older people*. Dement Geriatr Cogn Disord. 2005; 19(2-3):158-163.
3. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. *Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis*. JAMA. 2010; 304(4):443-451.
4. Eeles EM, Hubbard RE, White SV, O’Mahony MS, Savva GM, Bayer AJ. *Hospital use, institutionalisation and mortality associated with delirium*. Age Ageing. 2010; 39:470-475.
5. Leslie DL, Zhang Y, Holford TR, Bogardus ST, Leo-Summers LS, Inouye SK. *Premature death associated with delirium at 1-year follow-up*. Arch Intern Med. 2005;165(14):1657-1662.
6. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. *Delirium in elderly people*. Lancet. 2014; 383(9920):911-922.
7. Mussi C, Salvioli G. *Guidelines for diagnosis and treatment of delirium in the elderly*. J Gerontol. 2000; 48:434-440.
8. Collins N, Blanchard MR, Tookman A, Sampson EL. *Detection of delirium in the acute hospital*. Age Ageing. 2010;39:131–135.
9. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. *Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review*. Age Ageing. 2006;35:4.
10. Fagherazzi C, Granziera S, Brugiolio R. *Delirium in elderly patient admitted to internal medicine ward*. J Gerontol. 2015; 63: 205-220.
11. Inouye SK. *Delirium in older persons*. N Engl J Med. 2006;354:1157-1165.
12. Cole MG. *Delirium in elderly patients*. Am J Geriatr Psychiatry. 2004; 12:7-21.
13. Inouye SK, Charpentier PA. *Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability*. JAMA. 1996; 275(11):852–857.
14. Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O’Mahony R. *Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance*. BMJ. 2010;341:3704.
15. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. *Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008;63:764–772.
16. Maldonado JR. *Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment*. Crit Care Clin. 2008;24(4):789–856.
17. Trzepacz PT. *Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine*. Semin Clin. Neuropsychiatry. 2000;5:132–148.
18. MacLullich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. *Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses*. J Psychosom Res. 2008;65:229–238.

19. Dunn AJ. *Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry*. Clin Neurosci Res. 2006;6:52–68.
20. De Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. *Cytokines and acute phase response in delirium*. J. Psychosom Res. 2007;62:521–525.
21. Kudoh A, Takase H, Katagai H, Takazawa T. *Postoperative interleukin-6 and cortisol concentrations in elderly patients with postoperative confusion*. Neuroimmunomodulation. 2005;12:60–66.
22. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. *Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium*. Ann Intern Med. 1990;113(12):941-948.
23. Bellelli G, Morandi A, Davis DHJ, Mazzola P, Turco R, Gentile S, Ryan T, Cash H, Guerini F, Torpillesi T, Del Santo F, Trabucchi M, Annoni G, MacLulich AMJ. *4AT Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people*. Age and Ageing. 2014;43:4.
24. American Psychiatric Association. *Disturbi neurocognitivi* in “Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali”, 2014:687-746, Raffaello Cortina Editore, Milano.
25. Davis DHJ, Skelly DT, Murray C, Hennessy E, Bowen J, Norton S, Brayne C, Rahkonen T, Sulkava R, Sanderson DJ, Rawlins JN, Bannerman DM, MacLulich AMJ, Cunningham C. *Worsening cognitive impairment and neurodegenerative pathology progressively increase risk for delirium*. Am J Geriatr Psychiatry. 2015;23(4):403-415.
26. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, Simpkins SA. *Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients*. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 11;3: CD005563.
27. Inouye SK, Baker DI, Fugal P, Bradley EH; HELP Dissemination Project. *Dissemination of the hospital elder life program: implementation, adaptation, and successes*. J Am Geriatr Soc. 2006; 54(10): 1492-9.
28. Oh ES, Fong TG, Hsieh TT, Inouye SK. *Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment*. JAMA. 2017;318(12):1161-1174.
29. Bellelli G, Morandi A, Trabucchi M, Caironi G, Coen D, Fraticelli C, Paolillo C, Prevaldi C, Riccardi A, Cervellin G, Carabellese C, Putignano S, Maggi S, Cherubini A, Gnerre P, Fontanella A, Latronico N, Tommasino C, Corcione A, Ricevuti G, Ferrara N, De Filippi F, Ferrari A, Guarino M, Ruggieri MP, Modesti PA, Locatelli C, Hrelia P, Toscano MO, Bondi E, Tarasconi A, Ansaloni L, Perticone F. *Italian intersociety consensus on prevention, diagnosis, and treatment of delirium in hospitalized older persons*. Intern Emerg Med. 2018; 13(1):113-121.
30. NICE Clinical guideline. *Delirium: prevention, diagnosis and management (CG103)*. 2010.
31. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. *American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults*. J Am Geriatr Soc. 2015;63(1):142-150.
32. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. *Antipsychotics for delirium*. Cochrane Database Syst Rev. 2007;18(2):CD005594.
33. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, Kasser C, Melbourne J; Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine. *Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline*. Arch Intern Med. 2004;164(13):1405-1412.

34. Dixit D, Endicott J, Burry L, Ramos L, Yeung SY, Devabhakthuni S, Chan C, Tobia A, Bulloch MN. *Management of Acute Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients*. Pharmacotherapy. 2016;36(7):797-822.
35. Donroe JH, Tetrault JM. *Substance Use, Intoxication, and Withdrawal in the Critical Care Setting*. Crit Care Clin. 2017; 33(3): 543-558.

NEW DEVELOPMENTS IN AUTISM RESEARCH: FROM NEUROSCIENCE TO CLINICAL CARE

Benedetto Vitiello¹, Marina Gandione²

¹ Professore Ordinario di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Torino;
Professor (adjunct), Department of Public Health, Johns Hopkins University,
Baltimore, U.S.A., Piazza Polonia 94, 10126 Torino

² Ricercatore in Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Torino
Mail: benedetto.vitiello@unito.it

Parole chiave: *Autismo*
Neurosviluppo

Key words: *Autism*
Neurodevelopment

Riassunto

Il disturbo dello spettro autistico è oggetto di intensa ricerca nelle neuroscienze. Nonostante progressi fatti nel comprenderne i correlati genetici e neurobiologici, l'eziopatogenesi non è ancora stata chiarita. La componente genetica si è rivelata essere sorprendentemente complessa e con multiple interazioni tra geni e fattori ambientali. Quest'articolo offre una breve discussione di alcuni recenti sviluppi di ricerca sull'autismo che hanno implicazioni per la diagnosi, l'epidemiologia ed il trattamento di questo disturbo. L'autismo rimane al momento una sindrome clinica, senza un marker diagnostico obiettivamente misurabile. I criteri diagnostici sono stati modificati negli ultimi anni e ora definiscono un ampio spettro di condizioni clinicamente eterogenee, accomunate da deficit nella reciprocità e comunicazione sociale e da un ristretto repertorio di interessi e comportamenti ripetitivi, ma diverse per capacità cognitive e comorbidità. La prevalenza della diagnosi di autismo è aumentata ed è ora stimata essere di circa l'1% della popolazione. L'eterogeneità fenotipica si accompagna ad una complessa eterogeneità genetica in cui sono coinvolti comuni varianti di centinaia di geni in aggiunta a mutazioni rare e

microdelezioni o microduplicazioni cromosomiche che sono spesso *de novo*. Anche se la componente genetica e' predominante, fattori ambientali contribuiscono alla eziopatogenesi dell'autismo. Da un punto di vista neurobiologico, si ha, in media, un'eccessiva e piu' rapida crescita cerebrale nei primi due anni di vita, il che suggerisce la presenza di disfunzioni nella formazione e regolazione delle strutture sinaptiche. Anche se al momento non esistono cure risolutive, interventi riabilitativi intensi e precoci volti a migliorare la comunicazione sociale sono efficaci per ridurre i sintomi dell'autismo e migliorare le capacita' cognitive e il funzionamento generale. La terapia farmacologica e' efficace nella gestione delle comorbidita' che frequentemente si associano all'autismo.

Abstract

Autism has become one of the most intensively investigated conditions in neuroscience. Despite progress in understanding its neurobiological and genetic underpinnings, the etiopathogenesis of autism remains elusive. Recent research findings are here briefly reviewed with respect to their implications for the general conceptualization of autism and its diagnosis, epidemiology, and clinical management. Autism is a clinical syndrome, without objectively measurable biomarkers. The diagnostic boundaries have gradually broadened to include a clinically heterogeneous spectrum of conditions that have all in common deficits in social reciprocity and a restrictive range of interests, but that are diverse with respect to cognitive functioning and comorbidity. Over the years, the diagnosis of autism has become more common, and has now an estimated prevalence in the population of about 1%. The wide phenotypic heterogeneity is accompanied by a considerable genetic heterogeneity, with a complex genetic architecture. Hundreds of common genetic variants can contribute to the risk for autism in addition to rare *de novo* copy number variants (microdeletions or duplications) and single gene mutations. Although the genetic component is largely predominant, environmental factors too play a role in the etiopathogenesis of autism through still unclear gene-environment interactions. On average, children with autism experience a faster brain cortical growth in the first 2 years of life, a finding suggestive of abnormalities in the processes of synapsis production and modulation. While no cure is currently available, early and intensive psychosocial interventions are effective in attenuating the core symptoms of autism and improve cognitive and general functioning. Pharmacotherapy can be effective in the management of the frequently associated comorbidities.

Autism can be considered one of the great challenges of contemporary medicine, and is the object of intense research. Every month, hundreds of new scientific reports focused on the genetics, potential environmental risk factors, neurobiology, epidemiology, animal models, or treatment of autism are published in peer-reviewed journals. Although the precise etiology and pathogenesis remain mysterious, much progress has been made in describing the clinical, genetic, and neurobiological characteristics of this neurodevelopmental disorder. Over the years, the way we see autism has changed. We now have a better understanding of the complexity of its etiopathogenesis. It seems that multiple paths can lead to the clinical features of what is now called the "autism spectrum disorder". Since its introduction in medicine 75 years ago, the concept of autism has evolved by including a broader set of clinical manifestations. In this article, some recent developments in autism research are briefly reviewed with respect to the phenotype, epidemiology, etiology, pathogenesis, and treatment (Table 1).

Phenotype

In the absence of biological diagnostic markers that can be objectively measured, the clinical criteria required for a diagnosis of autism are essential. The 5th revision of the influential Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) has introduced the concept of "autism spectrum disorder" (ASD), which includes the previously separate diagnoses of autistic disorder, pervasive developmental disorders not otherwise specified, Asperger disorder, and other syndromes with autistic symptoms.⁽¹⁾ Unifying core symptoms across these conditions are persistent deficits in social communication and reciprocity that emerge early in life, and restrictive patterns of interests and repetitive behaviors. The main difference from the previous definitions of autistic disorder is that language does not have to be delayed or significantly impaired for a making a diagnosis of ASD. Thus, the current concept of autism is broader than used to be, and consequently more in continuity with the normal range of behavior. It has been shown that autistic features are, with various degrees, continuously distributed in the general population, without a clear-cut demarcation between normality and ASD. These changes have impact on the diagnosis, epidemiology, and treatment of autism. More in general, the term "autism" has come to indicate a more nuanced variant of human behavior than previously implied. Besides the broader boundaries of the current diagnostic category of ASD, significant phenotypic heterogeneity is brought by the variety of frequently associated comorbid features. Individuals with ASD can differ substantially from each other in level of functioning and clinical needs based on

the possible presence of epilepsy, intellectual disability, gastrointestinal symptoms, or a number of psychiatric disorders, and in particular anxiety and irritability (Table 1).

Epidemiology

The prevalence of autism in the population has dramatically increased over the years.⁽²⁾ Fifty years ago, it was estimated to be 0.04%. Now the estimate is of about 1% worldwide, and some studies have reported even higher rates. An epidemiological study conducted in 2014 at eleven sites in the U.S.A. found a 1.68 % prevalence of ASD among children aged 8 years, which means one case in 59 children.⁽³⁾ At the same sites, the prevalence was 1.47% (or one in 68) in 2010. The variability among studies has not been persuasively linked to specific environmental risk factors, but likely reflects differences in recognition and ascertainment. A consistent finding has been the higher prevalence in males, which is about four-fold higher than in females. This remarkable increase in prevalence is in large part attributable to a greater awareness of autism among clinicians, families, and teachers. The broader diagnostic criteria also contribute to the higher rate. Other variables, such as a historical trend towards an increase in average parental age, can be at play, together with other still unidentified environmental factors.

Genetics

Autism is highly heritable (about 80%), with a complex genetics and the possible contribution of hundreds of genes.⁽¹⁻⁴⁾ Thus, the wide phenotypic heterogeneity of the disorder is matched by a considerable genetic heterogeneity. Even though genetic screening is recommended as part of the diagnostic evaluation of autism, abnormalities are identified only in a minority of the case. Most of the genetic contribution come from common variations that can occur in many genes, each gene having only a small effect and therefore acting in concert with other genes through additive effects to cause autism. About 10-20% of the variability is explained by rare mutations with large effect sizes and copy number variants (microdeletions or microduplications of chromosomal tracts), which are usually *de novo*. In addition, about 5% of autism cases have identifiable syndromic single mutations or microdeletions, such as in Rett's, Fragile X, or Angelman's syndrome.⁽⁴⁾

The picture is further complicated because, while different genetic variants can converge towards a similar autistic phenotype, a particular genetic abnormality can result in different clinical pictures, including also autism. Thus, more than half of the cases of Rett's syndrome and about a third of those with

Fragile X syndrome or tuberous sclerosis have clinical symptoms consistent with a diagnosis of ASD. But no genetic abnormalities so far identified appear to be specific for ASD. The microdeletions at 22q11.2, which underlie the velocardio-facial syndrome (also called DiGeorge syndrome), can result in ASD in some cases (about 11%) or psychosis in other cases (about 30%).⁽⁴⁾ The reason for this phenotypic variation is unknown, but may be related to complex gene-environment interactions through epigenetic mechanisms or to the influence from other genes that are involved in brain development.

Environmental risk factors

Even though the determinants of autism are in large part genetic, environment can play a pathogenetic role, either directly or through predisposing genetic factors. Perinatal brain trauma and ischemia increase the risk for autism. Also exposure to heavy metals, such as lead or mercury, has been linked to autism.⁽⁵⁾ Extreme and prolonged social deprivation in the first two years of life, like that suffered by the institutionalized Romanian orphans, can result in autism if the social deprivation lasted more than 6 months.⁽⁶⁾ Advanced parental age have been found to increase slightly the risk for autism, probably by increasing the risk of *de novo* mutations and copy number variant. No proof of a causal link with autism has been found for maternal smoking or assisted reproductive technology. Vaccines have received much attention and stirred intense debate and controversy among both experts and the general public, but, after many studies, no proof of a causal role has emerged.⁽⁷⁾ Prenatal exposure to toxins or medications has been extensively investigated. Recent epidemiological studies found that children whose mothers had used serotonergic antidepressant medications during the pregnancy had a higher risk for autism. However, after controlling for possible confounders, and in particular for the presence of maternal depression, a cause-effect link has not been proven.^(8,9)

Neurobiology

Several brain abnormalities have been identified in autism. One is an excessively rapid cerebral growth during the first 2 years of life, which results, on average, in a greater brain volume among toddlers with autism.⁽¹⁰⁾ Another one is a smaller corpus callosum.⁽¹¹⁾ There are also abnormalities in the functional neural networks,⁽¹²⁾ a finding that strongly suggests that autism is accompanied by problems in the synaptic development and brain connectome. This is consistent with the fact that a number of genetic mutations found in autism are on genes that encode or regulate synaptic structure and function.⁽¹³⁾ Consistent with a higher risk for autism in males, a brain imaging study found

that, regardless of diagnosis, the presence of male characteristics in the brain are associated with behavioral features of autism.⁽¹⁴⁾ However, none of these biological abnormalities is specific enough to be useful as diagnostic marker.

Treatment

The treatment of autism is multidisciplinary and requires close collaboration among parents, neuropsychiatrists, pediatricians, psychologists, teachers, and experts in speech and psychomotor rehabilitation. Although no cure is currently available, psychosocial, behavioral, and educational interventions can improve communication and functioning.⁽²⁾ In particular, early (started at 18-30 month of age) and intensive (about 20 hours per week) behavioral interventions focused on facilitating interpersonal interaction and positive affect can improve functioning and cognition.⁽¹⁵⁾ Less intensive, parent-delivered interventions have also been developed.^(16,17) More research is needed to identify more precisely which specific interventions work best, at which doses and for which children.

Pharmacotherapy has currently a secondary role because no medication has been found effective in correcting the fundamental deficits of the disorder. However, medications can be quite effective in controlling some of the neuropsychiatric comorbidities, such as epilepsy, irritability, inattention, or hyperactivity.⁽¹⁸⁾ In particular, extreme irritability, with aggressive behavior, can cause major social impairment beyond that due to autism itself. Antidopaminergic medications, such as risperidone and aripiprazole, are effective in the management of irritability.⁽¹⁹⁾ These medications are best used for brief periods of time because they can have problematic adverse effects.⁽²⁰⁾

Conclusions

Even if the etiopathogenesis of autism remains unknown and no biological diagnostic marker is available, significant progress has been achieved in understanding the complexity of the genetic architecture of the disorder and in identifying interesting neurobiological features thus providing opportunities for further research. In the meantime, children with autism may benefit from a number of therapeutic interventions, which, although non curative, can significantly improve socialization and overall functioning.

Phenotype ^(1,2)	Core symptoms: 1 Persistent and impairing deficits in social communication and interaction 2 Restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities 3 Present in early development (first 30 months of life) Comorbidities: 1 Epilepsy (about 30%) 2 Intellectual disability (30-50%) 3 Anxiety disorders (about 50%) 4 Sleep disorders (more than 50%) 5 Obsessive-compulsive disorder (about 25%) 6 Gastrointestinal problems (up to 70%) 7 Psychosis (about 15%)
Prevalence ^(2,3)	About 1% worldwide Higher rates (1.68% among 8-year-old children) at some U.S.A. sites 4 times more common in males
Genetics ⁽⁴⁾	Heritability of about 80% Common gene variants with small effect (hundreds of genes) account for most genetic variation <i>De novo</i> rare gene mutations and copy number variants account for about 10-20% of cases) Specific syndromes (e.g., Rett, Fragile X, tuberous sclerosis, velo-cardio-facial syndrome, etc) account for about 5% of cases
Environmental risk factors ⁽⁵⁾	Perinatal brain trauma and ischemia Early and persistent social deprivation Complex and still unknown gene x environment interactions
Neurobiology ⁽¹¹⁾	▪ Excessive global brain growth in the first 2 years of life ▪ Connectome dysfunctions ▪ Smaller corpus callosum
Treatment ⁽¹⁶⁻²⁰⁾	▪ No complete cure is currently available ▪ Intensive and early psychosocial interventions can improve social communication, cognition, and functioning ▪ Medications can help control hyperactivity, inattention, irritability, anxiety, and sleep disturbances

Table 1. Autism spectrum disorder in a snapshot.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing, 2013, Arlington, VA.
2. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. *Autism*. *Lancet*. 2014;383:896-910.
3. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, Kurzius-Spencer M, Zahorodny W, Robinson Rosenberg C, White T, Durkin MS, Imm P, Nikolaou L, Yeargin-Allsopp M, Lee LC, Harrington R, Lopez M, Fitzgerald RT, Hewitt A, Pettygrove S, Constantino JN, Vehorn A, Shenouda J, Hall-Lande J, Van Naarden Braun K, Dowling NF. *Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014*. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67:1-23.
4. Richards C, Jones C, Groves L, Moss J, Oliver C. *Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:909-916.
5. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. *Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses*. *Mol Autism*. 2017;8:13.
6. Sonuga-Barke EJS, Kennedy M, Kumsta R, Knights N, Golm D, Rutter M, Maughan B, Schlotz W, Kreppner J. *Child-to-adult neurodevelopmental and mental health trajectories after early life deprivation: the young adult follow-up of the longitudinal English and Romanian Adoptees study*. *Lancet*. 2017;389:1539-1548. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:909-916.
7. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, Olsen J, Melbye M. *A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism*. *N Engl J Med*. 2002; 347:1477-1482.
8. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, Quinn PD, Hernández-Díaz S, Almqvist C, Lichtenstein P, Larsson H, D'Onofrio BM. *Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring*. *JAMA*. 2017;317:1553-1562.
9. Brown HK, Ray JG, Wilton AS, Lunskey Y, Gomes T, Vigod SN. *Association between serotonergic antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children*. *JAMA*. 2017;317:1544-1552.
10. Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, Kim SH, Styner M, Wolff JJ, Elison JT, Swanson MR, Zhu H, Botteron KN, Collins DL, Constantino JN, Dager SR, Estes AM, Evans AC, Fonov VS, Gerig G, Kostopoulos P, McKinstry RC, Pandey J, Paterson S, Pruett JR, Schultz RT, Shaw DW, Zwaigenbaum L, Piven J. *Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder*. *Nature*. 2017;542:348-351.
11. Frazier TW, Keshavan MS, Minshew NJ, Hardan AY. *A two-year longitudinal MRI study of the corpus callosum in autism*. *J Autism Dev Disord*. 2012;42:2312-2322.

12. Catani M, Dell'Acqua F, Budisavljevic S, Howells H, Thiebaut de Schotten M, Froudist-Walsh S, D'Anna L, Thompson A, Sandrone S, Bullmore ET, Suckling J, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Wheelwright SJ, Chakrabarti B, Lai MC, Ruigrok AN, Leemans A, Ecker C, Consortium MA, Craig MC, Murphy DG. *Frontal networks in adults with autism spectrum disorder*. Brain. 2016;139:616-630.
13. Giovedì S, Corradi A, Fassio A, Benfenati F. *Involvement of synaptic genes in the pathogenesis of autism spectrum disorders: the case of synapsins*. Front Pediatr. 2014;2:94.
14. Ecker C, Andrews DS, Gudbrandsen CM, Marquand AF, Ginestet CE, Daly EM, Murphy CM, Lai MC, Lombardo MV, Ruigrok AN, Bullmore ET, Suckling J, Williams SC, Baron-Cohen S, Craig MC, Murphy DG; Medical Research Council Autism Imaging Multicentre Study (MRC AIMS) Consortium. *Association between the probability of autism spectrum disorder and normative sex-related phenotypic diversity in brain structure*. JAMA Psychiatry. 2017;74:329-338.
15. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. *Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model*. Pediatrics 2010;125:e17-e23.
16. Green J, Charman T, McConachie H, Aldred C, Slonims V, Howlin P, Le Couteur A, Leadbitter K, Hudry K, Byford S, Barrett B, Temple K, Macdonald W, Pickles A; PACT Consortium. *Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial*. Lancet. 2010;375:2152-2160.
17. Pickles A, Le Couteur A, Leadbitter K, Salomone E, Cole-Fletcher R, Tobin H, Gammer I, Lowry J, Vamvakas G, Byford S, Aldred C, Slonims V, McConachie H, Howlin P, Parr JR, Charman T, Green J. *Parent-mediated social communication therapy for young children with autism (PACT): long-term follow-up of a randomised controlled trial*. Lancet. 2016;388:2501-2509.
18. Accordino RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, McDougale CJ. *Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder*. Expert Opin Pharmacother. 2016;17:937-952.
19. Aman M, Rettiganti M, Nagaraja HN, Hollway JA, McCracken J, McDougale CJ, Tierney E, Scahill L, Arnold LE, Hellings J, Posey DJ, Swiezy NB, Ghuman J, Grados M, Shah B, Vitiello B. *Tolerability, safety, and benefits of risperidone in children and adolescents with autism: 21-month follow-up after 8-week placebo-controlled trial*. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2015;25:482-493.
20. Scahill L, Jeon S, Boorin SJ, McDougale CJ, Aman MG, Dziura J, McCracken JT, Caprio S, Arnold LE, Nicol G, Deng Y, Challa SA, Vitiello B. *Weight gain and metabolic consequences of risperidone in young children with autism spectrum disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016;55:415-423.

IL MIELOMA: RECENTI ACQUISIZIONI NUOVI FARMACI NELL'ATERAPIA DEL MIELOMA MULTIPLO

Marco Salvini, Mario Boccadoro, Francesca Gay

SCDU Ematologia. Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Via Genova 3, 10126 Torino
Mail: fgay@cittadellasalute.to.it

Parole chiave: *Mieloma multiplo*
Inibitori del proteasoma
Immunomodulanti
Anticorpi monoclonali

Key words: *Multiple myeloma*
Proteasome inhibitors
Immunomodulatory drugs
Monoclonal antibodies

Riassunto

Il mieloma multiplo è la seconda neoplasia ematologica in ordine di frequenza. La sua terapia è adattata alle caratteristiche del paziente e della malattia. Negli ultimi decenni si è assistito ad un enorme sforzo nel campo della ricerca biologica e clinica che ha permesso di introdurre innovative classi di farmaci, quali inibitori del proteasoma, immunomodulanti ed anticorpi monoclonali, che hanno consentito un allungamento dell'aspettativa di vita mediana alla diagnosi da 3 a 10 anni. L'entusiasmo per i risultati ottenuti alimenta sperimentazioni nel terreno innovativo, affascinante e promettente dell'immunoterapia, avvicinandosi all'obiettivo di curare una patologia che fino a pochi anni fa era considerata tra quelle a prognosi più sfavorevole ed invalidante.

Abstract

Multiple Myeloma is the second most common hematologic malignancy. Therapy is tailored on patient and disease characteristics. In the last decade, a great effort in biological and clinical research has fostered the introduction of new classes of drugs –

such as proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, and monoclonal antibodies – which have prolonged median life expectancy from 3 to 10 years at diagnosis. Furthermore, these exciting results have encouraged innovative and promising experimentations in the field of immunotherapy. This allowed clinicians to get closer to the goal of making curable a disease that, until few years ago, was considered among the ones with the poorest and most unfavorable prognoses.

Introduzione

Il mieloma multiplo [MM] è una neoplasia ematologica classificata come discrasia plasmacellulare. Deriva dalla proliferazione incontrollata, afinalistica ed autosostenuta di un clone di plasmacellule. Le plasmacellule sono deputate alla produzione di anticorpi. Gli anticorpi sono proteine (immunoglobuline) formate da catene pesanti (suddivise nelle classi G, A, M, D, E) e leggere (classificate come κ e λ). La clonalità (origine da un unico progenitore degenerato) è dimostrata dalla restrizione per le catene leggere evidenziata mediante tecniche di citofluorimetria, immunoistochimica e/o immunofluorescenza⁽¹⁾.

La diagnosi di MM si pone attraverso i criteri dell'International Myeloma Working Group [IMWG] aggiornati nel 2014. Richiede la presenza di almeno il 10% di plasmacellule monoclonali nel midollo osseo oppure la presenza di plasmocitoma osseo o extramidollare confermata da esame istologico, associata ad almeno un'alterazione tipica per definire il mieloma (myeloma defining event, [MDE]). Il MDE è un danno d'organo o un biomarker di malignità attribuibile alla proliferazione plasmacellulare. Specificamente: ipercalcemia (calcio serico > 11 mg/dl o > 1 mg/dl rispetto al valore più alto di normalità); insufficienza renale (clearance della creatinina < 40 ml/min o creatinina serica > 2 mg/dl); anemia (emoglobina < 10 g/dl o < 2 g/dl rispetto al valore più basso di normalità); lesioni ossee [almeno una lesione osteolitica rilevata mediante radiografia sistematica scheletrica, tomografia computerizzata [TC], TC abbinata ad emissione di positroni [TC-PET]). I biomarker di malignità sono: la presenza di almeno il 60% di plasmacellule monoclonali nel midollo osseo; il rapporto tra le catene leggere libere nel siero prodotte dalle cellule patologiche (involved) e quelle non derivanti dalla patologia (uninvolved) superiore a 100 e/o la presenza di più di una lesione ossea di almeno 5 mm rilevata mediante risonanza magnetica nucleare [RMN]⁽²⁾.

Tipicamente il MM è una patologia dell'anziano, con età mediana d'insorgenza pari a 65-70 anni. Sebbene il prolungamento dell'aspettativa di vita ne stia determinando un aumento di frequenza, il MM rimane una patologia piuttosto rara, con incidenza pari a 5 nuovi casi annui per 100.000 abitanti. Rappresenta l'1% di tutte le neoplasie e, in ordine di frequenza, è il secondo tumore ematologico dopo i linfomi⁽¹⁾. Sebbene resti una malattia inguaribile, la mortalità negli ultimi due decenni è in netta riduzione grazie ai progressi in campo diagnostico-terapeutico. Infatti, la mediana di sopravvivenza è più che raddoppiata e, attualmente, si attesta intorno ai 10 anni dalla diagnosi⁽³⁾. Un tale miglioramento prognostico è attribuibile agli sforzi messi in atto a livello internazionale per una più puntuale e universale definizione dei criteri

diagnostici, al progresso nella capacità gestionale delle complicanze cliniche legate a terapie intensive come il trapianto autologo, a un più adeguato follow-up che consente di individuare tempestivamente eventuali effetti indesiderati delle terapie e/o segnali di ripresa di malattia e, soprattutto, all'introduzione di nuove classi di farmaci, tra cui immunomodulanti [IMiD] come talidomide, lenalidomide e pomalidomide; inibitori del proteasoma [PI] come bortezomib, carfilzomib ed ixazomib; e anticorpi monoclonali [MoAb] come elotuzumab e daratumumab (Tabella 1)⁽⁴⁾.

Approccio terapeutico nei pazienti alla diagnosi: stato dell'arte

Fino agli anni '80 del secolo scorso, il trattamento del MM consisteva in regimi terapeutici contenenti melfalan e prednisone da soli o combinati con altri chemioterapici (ad es. ciclofosfamide, alcaloidi della vinca, doxorubicina, bendamustina, etc.). Successivamente, l'impiego di regimi terapeutici più aggressivi è stato reso possibile dallo sviluppo della tecnica del trapianto autologo come supporto per la rigenerazione midollare successiva a chemioterapia intensiva mieloablativa. Il progresso medico-scientifico ha contemporaneamente reso possibile anche una migliore gestione della tossicità chemio-relata. Da ciò ne è scaturito un significativo, ma ancora insoddisfacente, miglioramento prognostico. Solo all'inizio del secondo millennio, grazie all'introduzione di PI e IMiD, si è potuto assistere a un vero cambiamento nella storia della lotta contro il MM. Questi farmaci, infatti, hanno raddoppiato l'aspettativa di vita del paziente, consentendo anche di adottare una strategia di cura basata sul controllo e sulla cronicizzazione della patologia. Come già illustrato, a partire dal secondo decennio del 2000, a questa classe di farmaci si è aggiunta quella dei MoAb, che è protagonista di un ulteriore avanzamento nella cura del MM⁽⁵⁾.

Nell'ultimo decennio, inoltre, gli studi riguardanti la biologia della malattia e le acquisizioni citogenetiche e biomolecolari hanno consentito di differenziare il MM in base all'aggressività e all'evoluzione prognostica della patologia stessa. Il Revised-International Scoring System [R-ISS] consente di sistematizzare la malattia in 3 differenti stadi, di cui il terzo è quello a prognosi peggiore. Gli elementi che vengono considerati sono: albumina serica, β_2 -microglobulina, LDH e presenza di alterazioni genetiche a prognosi sfavorevole quali t(4;14), t(14;16), del(17p) (Tabella 2)⁽⁶⁾.

Allo stesso modo, anche i pazienti sono stratificati in base ad età, comorbidità e performance status e sono suddivisi in tre categorie (fit, intermediate fit, frail) caratterizzate da una crescente probabilità di sviluppare complicanze iatrogene in caso di somministrazione di terapia intensiva a dosi piene⁽⁷⁾.

L'iter terapeutico di ciascun paziente quindi non è semplicemente determinato dalla diagnosi di MM, ma è adattato alle caratteristiche del paziente e della sua patologia. Alla diagnosi, i pazienti fit, ossia di età inferiore a 66 anni senza comorbidità rilevanti e funzione cardiaca e polmonare nella norma, sono orientati a una chemioterapia intensiva che consiste in una fase d'induzione che utilizza PI, IMiD e corticosteroidi in combinazione (ad es. bortezomib, talidomide, desametasone [VTD]); leucaferesi preceduta da trattamento con ciclofosfamide ad alte dosi (in genere 3 g/m^2) per favorire la mobilitazione delle cellule staminali autologhe; singolo o doppio autotrapianto di consolidamento preceduto da mieloablazione tramite infusione di melfalan 200 mg/m^2 ⁽⁸⁾. L'induzione con PI e/o IMiD seguita da autotrapianto è al momento la strategia terapeutica con maggiore probabilità di sopravvivenza⁽⁹⁾. In alcuni pazienti è possibile intraprendere anche un trattamento di mantenimento, che può essere effettuato con IMiD (talidomide e in un prossimo futuro lenalidomide) o PI (bortezomib) in base al profilo biomolecolare e citogenetico della patologia ed alla funzione renale del paziente. In generale, i pazienti con funzione renale gravemente compromessa e/o ad alto rischio per FISH o ISS/R-ISS beneficiano maggiormente di trattamento con PI.

I pazienti di età compresa tra 66 e 70 anni, gli intermediate fit, vengono avviati allo stesso iter dei fit, con un adattamento degli schemi d'induzione, mobilitazione e mielopreparazione ad età e comorbidità. Se la diagnosi avviene dopo i 70 anni o in soggetti frail, lo schema di trattamento non prevede il ricorso a chemioterapia intensiva, pertanto non sono previsti né leucaferesi né trapianto autologo. Il fisiologico invecchiamento dell'individuo, con la conseguente riduzione della riserva funzionale di apparati fondamentali come quello cardiovascolare, polmonare e renale, o la presenza di comorbidità significative non consentono il trattamento con chemioterapia ad alte dosi perché questo incrementerebbe in modo inaccettabile il rischio di sviluppo di tossicità, anche mortale, correlata al trattamento stesso. La strategia ottimale in questi pazienti consiste nel massimizzare l'efficacia, minimizzando il rischio di effetti tossici correlati alla terapia. Più in dettaglio, essa prevede una fase d'induzione, eventualmente seguita da una fase di mantenimento, contenente almeno un farmaco di nuova generazione. Gli schemi più tipici d'induzione attualmente approvati in Italia sono bortezomib, melfalan orale e prednisone [VMP] oppure lenalidomide e desametasone a basse dosi [Rd]⁽⁸⁾.

Approccio terapeutico nei pazienti in recidiva: stato dell'arte

La storia naturale del MM è caratterizzata da periodiche recidive o progressioni di malattia che possono avvenire sia durante un trattamento sia a

distanza di anni. Generalmente, all'aumentare del numero di recidive diminuisce il tempo libero da progressione. In altre parole, le recidive sono destinate ad essere più frequenti nel corso del tempo. L'elevata disponibilità di farmaci, ottenuta grazie ai progressi degli ultimi due decenni, ha consentito di porsi come ragionevole obiettivo strategico la cronicizzazione della malattia. Infatti, se da un lato la patologia è difficilmente guaribile, dall'altro essa risulta monitorabile approfonditamente e trattabile al delinearsi di chiari segni di riattivazione. La scelta del trattamento alla recidiva dipende da diversi fattori: età e condizioni cliniche del paziente alla recidiva, caratteristiche della malattia, tempo trascorso in remissione o risposta, precedenti linee terapeutiche. In linea generale, PI e IMiD costituiscono i farmaci di base cui associare MoAb o altre molecole sperimentali. In caso di tempi di remissione/risposta superiori ad almeno 18-24 mesi e con caratteristiche del paziente permissive, è possibile ripetere una chemioterapia intensiva seguita da autotrapianto. Tra i regimi a disposizione in recidiva rientrano: lenalidomide e desametasone; carfilzomib associato a desametasone, con o senza lenalidomide; pomalidomide e desametasone; elotuzumab associato a lenalidomide e desametasone; daratumumab come agente singolo e, in un prossimo futuro, in combinazione con lenalidomide e bortezomib^(8,9).

Tra i farmaci di nuova generazione, carfilzomib, ixazomib, elotuzumab e daratumumab meritano una descrizione più approfondita. Carfilzomib è un epossichetone che lega irreversibilmente la subunità 20S del proteasoma, portando a morte la cellula neoplastica per accumulo di proteine anomale. È approvato dalla US Food and Drug Administration [FDA] e dall'Agenzia Europea dei Farmaci [EMA] per l'uso in combinazione con desametasone o con lenalidomide e desametasone in pazienti con MM recidivo o refrattario [RRMM], già sottoposti ad almeno una linea terapeutica. L'approvazione del farmaco è scaturita da evidenti valori d'efficacia e sicurezza dimostrati in due grandi studi clinici sperimentali di fase 3.

Lo studio ENDEAVOR ha testato carfilzomib in combinazione con desametasone vs. bortezomib e desametasone su 929 pazienti complessivi affetti da RRMM, dimostrando un significativo incremento del tempo mediano di sopravvivenza libera da progressione [PFS]: (18 vs. 9 mesi) e di sopravvivenza complessiva [OS] (48 vs. 40 mesi nei pazienti trattati con carfilzomib). Il profilo di tossicità di carfilzomib è risultato in parte diverso da bortezomib. Se, infatti, entrambi i farmaci sono caratterizzati da simile tossicità ematologica e infettiva in forma soprattutto di anemia, piastrinopenia e polmonite, carfilzomib ha presentato un peculiare rischio di eventi avversi cardiovascolari, in particolare

ipertensione e scompenso cardiaco, rispetto a bortezomib, che invece è maggiormente caratterizzato dallo sviluppo di neuropatia periferica^(10,11). Lo studio ASPIRE ha sperimentato l'aggiunta di carfilzomib a lenalidomide e desametasone vs. lenalidomide e desametasone in 792 pazienti affetti da RRMM. Anche in questo caso carfilzomib ha consentito un incremento del PFS mediano (26 vs. 18 mesi) e dell'OS mediano (48 vs. 40 mesi). Anche in ASPIRE si è riscontrato un sensibile incremento della tossicità cardiovascolare nel gruppo di pazienti trattato con carfilzomib^(12,13).

Ixazomib è il primo inibitore reversibile della subunità 20S del proteasoma a somministrazione orale. Possiede caratteristiche farmacodinamiche simili a bortezomib, di cui può esserne considerato approssimativamente l'analogo orale. È approvato da FDA in combinazione con lenalidomide e desametasone nel trattamento di pazienti affetti da RRMM già sottoposti ad almeno una linea terapeutica. Ha ricevuto approvazione condizionale anche da parte dell'EMA.

Lo studio che ne ha decretato il successo è il trial di fase 3 TOURMALINE-MM1, in cui 722 pazienti totali sono stati randomizzati al trattamento con ixazomib, lenalidomide, desametasone vs. lenalidomide, desametasone. Il gruppo di pazienti trattato con ixazomib ha mostrato un significativo incremento del PFS mediano (21 vs. 15 mesi), confermato anche nei pazienti portatori di alterazioni citogenetiche ad alto rischio (21 vs. 10 mesi). L'aggiunta di ixazomib a lenalidomide e desametasone ha comportato un maggiore rischio di sviluppo di piastrinopenia e rash cutaneo. Ixazomib è caratterizzato anche da tossicità gastrointestinale, seppur di basso grado di severità. La somministrazione orale, la versatilità, il profilo di sicurezza e la relativamente facile gestione degli eventi avversi ne fanno un farmaco particolarmente adatto alla somministrazione in pazienti anziani e in quelli con problemi logistico-gestionali^(14,15).

Elotuzumab è un MoAb – diretto contro la glicoproteina di membrana CS1 (o SLAMF7), altamente espressa dalle plasmacellule monoclonali – avente funzione di regolatore della proliferazione e sopravvivenza cellulare attraverso l'adesione alle cellule stromali del microambiente midollare. Il legame tra elotuzumab e CS1, oltre a impedire l'adesione alle cellule stromali, facilita l'eliminazione della cellula maligna attivando il meccanismo immunitario della citotossicità cellulare anticorpo dipendente [ADCC]^(16,17).

FDA ed EMA hanno approvato l'utilizzo di elotuzumab in combinazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento del RRMM in pazienti già sottoposti ad almeno una linea terapeutica. Lo studio di fase 3 ELOQUENT-2 ha testato la combinazione elotuzumab, lenalidomide, desametasone vs. lenalidomide, desametasone in 646 pazienti affetti da RRMM. Elotuzumab ha

consentito un aumento statisticamente significativo del PFS mediano: 19 vs. 15 mesi. Anche l'OS è significativamente aumentato: 43 vs. 39 mesi. Dal punto di vista della sicurezza, la combinazione di elotuzumab, lenalidomide e desametasone ha comportato l'aumento della frequenza di linfocitopenia e infezioni erpetiche. Talvolta le prime infusioni di elotuzumab sono state complicate da reazioni infusionali di grado generalmente non severo, le quali hanno tuttavia determinato, seppure in rari casi, la sospensione del trattamento⁽¹⁸⁾.

Infine, daratumumab è un MoAb diretto contro CD38⁽¹⁹⁾, una proteina espressa sulla membrana delle plasmacellule maligne nelle quali riveste un ruolo fondamentale per la regolazione della proliferazione e sopravvivenza cellulare. Una volta legato a CD38, daratumumab avvia una citotossicità sia mediata da complemento sia anticorpo-dipendente e attiva la fagocitosi anticorpo-dipendente [ADCP]^(20,21).

L'approvazione dell'utilizzo di daratumumab in monoterapia in pazienti affetti da MM, le cui terapie precedenti abbiano incluso almeno un PI e un IMiD, deriva dai risultati dello studio MMY2002. 106 pazienti trattati con daratumumab 16 mg/kg hanno dimostrato un tasso di risposta almeno parziale pari al 29%, con durata mediana di risposta pari a 7 mesi. Inoltre, il farmaco si è rivelato sicuro e ben tollerato: anemia, stanchezza e reazioni infusionali di basso grado sono stati gli unici eventi degni di nota⁽²²⁾.

In considerazione di questi risultati, daratumumab è stato sperimentato in combinazione con bortezomib e desametasone nello studio di fase 3 denominato CASTOR, nel quale 498 pazienti affetti da RRMM sono stati randomizzati a trattamento con triplo vs. doppio regime. L'aggiunta di daratumumab ha determinato un significativo incremento del PFS mediano rispetto ai pazienti trattati con i soli bortezomib e desametasone (PFS a un anno: 61% vs. 27%, HR 0.39, $P < 0.0001$). Il tasso di risposte almeno parziali è stato di 84% vs. 63%. Il numero di pazienti che hanno potuto raggiungere la negatività della malattia residua minima [MRD], dato prognosticamente favorevole e legato alla profondità della risposta, è stato 4 volte superiore nel gruppo trattato con anti-CD38 combinato a bortezomib e desametasone^(23,24).

Così come per elotuzumab, anche per daratumumab, è di particolare interesse la combinazione con agenti IMiD per la sinergia nell'azione sulle cellule del sistema immunitario^(25,26). Daratumumab è stato sperimentato anche in combinazione con lenalidomide e desametasone nello studio POLLUX. Durante questo trial di fase 3, 569 pazienti affetti da RRMM sono stati suddivisi in due gruppi trattati rispettivamente con daratumumab, lenalidomide e desametasone

vs. lenalidomide e desametasone. Anche in questo studio, l'aggiunta del MoAb ha significativamente migliorato i risultati in termini di risposta almeno parziale (93% vs. 76%), PFS mediano (PFS a un anno 83% vs. 60%, HR 0.37, $P < 0.0001$) e tasso di negatività della MRD (26% vs. 6%)^(12,27).

L'aggiunta dell'anti-CD38 al PI o all'IMiD è clinicamente sicura; infatti è aumentata quasi esclusivamente la tossicità ematologica, che risulta comunque facilmente gestibile. Tipico effetto collaterale di daratumumab, registrato in circa il 50% dei pazienti, è la reazione infusionale, che in oltre il 90% dei casi non è di alto livello di gravità e avviene nel primo ciclo di terapia (Tabella 3)^(12,23)

Terapia del mieloma: prospettive future

La ricerca clinica ricopre un ruolo fondamentale per offrire ai pazienti la possibilità di usufruire di nuovi farmaci e nuovi schemi di trattamento del MM. Grazie ai risultati ottenuti, si stanno affermando nuovi paradigmi di trattamento, che prevedono l'utilizzo di combinazioni farmacologiche altamente efficaci in prima linea al fine di raggiungere la massima profondità di risposta possibile.

Lo studio FORTE analizza efficacia e sicurezza di carfilzomib in prima linea, in continuo per 12 cicli in associazione a lenalidomide e desametasone o associato a ciclofosfamide e desametasone o lenalidomide e desametasone per 4 cicli, seguiti da trapianto autologo e altri 4 cicli di consolidamento identici all'induzione. Lo studio, che ha arruolato 281 pazienti randomizzati nei tre bracci di trattamento, è tuttora in corso. Al momento, la combinazione con lenalidomide è risultata la più efficace, con tassi di risposta almeno subottimale [very good partial response, VGPR] pari al 74%. Questo trial, oltre a fornire dati sull'efficacia delle diverse combinazioni, mette nuovamente in discussione il ruolo del trapianto autologo in prima linea. I risultati del confronto tra pazienti sottoposti e non ad autotrapianto sono attesi. Dal punto di vista della sicurezza, la maggiore tossicità è ematologica e facilmente gestibile⁽²⁸⁾.

CASSIOPEIA è uno studio di fase 3 che confronta la combinazione standard VTD alla stessa con l'aggiunta di daratumumab. Dopo 4 cicli d'induzione, i pazienti arruolati nello studio sono sottoposti a trapianto autologo e a 2 ulteriori cicli di consolidamento uguali all'induzione. Al termine del consolidamento segue una seconda randomizzazione per confrontare il mantenimento con infusioni di daratumumab per 2 anni vs. la sola osservazione⁽²⁹⁾.

Lo studio ALCYONE riguarda invece pazienti alla diagnosi, non candidabili a trapianto. 706 pazienti sono stati randomizzati a trattamento con daratumumab in combinazione con VMP vs. terapia standard con VMP. Il tasso di risposta

almeno parziale è stato del 91% vs. 74% a favore dell'aggiunta di daratumumab e anche il PFS è risultato significativamente più alto in questo gruppo, con circa il 50% di possibilità in più di non avere progressione di malattia a 18 mesi dal trattamento. La combinazione di anti-CD38 e VMP è ben tollerata, senza significative differenze in termini di tossicità rispetto al solo VMP, eccetto per le reazioni infusionali, occorse nel 28% dei pazienti trattati con daratumumab⁽³⁰⁾.

MAIA è uno studio che analizza efficacia e sicurezza dell'aggiunta di daratumumab a Rd, altro tipico schema di trattamento del MM alla diagnosi, non eleggibile a trapianto autologo⁽³¹⁾.

Combinazioni tra farmaci di nuova generazione sono in corso di valutazione anche per i casi di RRMM. Lo schema daratumumab, pomalidomide e desametasone ha fornito risultati incoraggianti in uno studio di fase 1b, che ha coinvolto 103 pazienti, mostrando di essere ben tollerato ed efficace, con tassi di risposta almeno parziale pari al 60% e PFS mediano pari a 9 mesi⁽³²⁾. Se questi risultati fossero confermati nelle fasi successive, l'aggiunta del MoAb raddoppierebbe la sopravvivenza mediana libera da progressione che, nel regime pomalidomide desametasone, attualmente non supera i 4 mesi⁽³³⁾.

CANDOR è uno studio multicentrico di fase 3 che valuta daratumumab in combinazione con carfilzomib e desametasone⁽³⁴⁾.

Il trial di fase 3 OPTIMISMM, che ha come endpoint primario il PFS ottenuto unendo pomalidomide, bortezomib e desametasone, è particolarmente interessante per pazienti refrattari a prima linea di trattamento con lenalidomide⁽³⁵⁾.

Un ulteriore aspetto innovativo e affascinante in campo sperimentale riguarda la cosiddetta immunoterapia. Il sistema immunitario, infatti, svolge un ruolo chiave contro l'insorgenza dei tumori. Talvolta le cellule maligne modificano il funzionamento del sistema immunitario per eluderlo. Spesso questa azione è svolta attraverso l'alterazione delle vie di controllo immunitario [immune checkpoint pathways] deputate all'inibizione del sistema di difesa per mantenere protette le strutture self dell'organismo e limitare gli effetti collaterali in caso di attivazione del sistema immunitario. Sulla base di queste osservazioni, si è potuto dimostrare in modelli murini che, bloccando i recettori dei regolatori inibitori del sistema immunitario (ad es. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 [CTLA-4] o Programmed Death 1 [PD-1] ed il suo ligando PD-L1) si otteneva una regressione tumorale. Mentre l'inibizione della CTLA-4 pathway ha trovato applicazione soprattutto nel melanoma, l'azione di molecole anti-PD-1 (ad es. pembrolizumab e nivolumab) e anti-PD-L1 (ad es. durvalumab) è in attiva sperimentazione nel MM. PD-L1 è espresso soprattutto sulla superficie delle

cellule tumorali e, legando PD-1, interferisce con l'attivazione dei linfociti T, impedendo un'azione citotossica nei confronti delle cellule maligne⁽³⁶⁾. I risultati iniziali di queste molecole sono incoraggianti, ma necessitano di ulteriore approfondimento. Altri farmaci potenzialmente utili sono i cosiddetti anticorpi bispecifici. Si tratta di molecole capaci di legare simultaneamente un antigene altamente espresso sulle plasmacellule maligne (l'antigene di maturazione B-cellulare, BMCA) ed il CD3, espresso sui linfociti T. In tal modo questi ultimi vengono attivati, si legano alla cellula maligna e la eliminano attraverso il rilascio di enzimi litici^(37,38). Infine, un campo estremamente promettente è rappresentato dall'impiego della cosiddetta Adoptive T-cell Therapy, attraverso i Chimeric Antigen Receptors T-cells (CAR-T, linfociti T con recettori antigenici chimerici). Si tratta di linfociti T sui quali, attraverso tecniche di ingegneria genetica, sono stati inseriti i cosiddetti CARs, recettori antigenici chimerici transmembrana, in cui la porzione extracellulare riconosce antigeni specifici, mentre la porzione intracellulare attiva la risposta immunitaria. I CARs usati nel MM sono specifici per BMCA ed oltre a legare CD3 esprimono la molecola costimolatrice 4-1BB. I risultati degli studi di fase 1 sono positivi, ma ulteriori approfondimenti sono necessari per valutare più solidamente l'efficacia e la sicurezza di questa innovativa strategia terapeutica^(39,40).

In conclusione, numerosi progressi in campo diagnostico e terapeutico hanno caratterizzato la storia del MM negli ultimi 20 anni, rendendo la cura di questa patologia un obiettivo realistico e raggiungibile.

CLASSE	AGENTE	DOSE	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	TARGET	REGIME
Inibitori del proteasoma	Bortezomib (V)	1.3 mg/m ²	Sottocute	Blocco dello smaltimento proteico cellulare mediante l'inibizione del proteasoma	Vd, VTD, PAD, VCD, VMP
	Carfilzomib (K)	20/27/36/56 mg/m ²	Endovena		KRd, Kd
	Ixazomib (I)	4 mg	Orale		IRd
Immuno Modulanti	Talidomide (T)	100 mg	Orale	Effetto proapoptotico diretto e immuno modulante su microambiente midollare	Td, CTD, MPT, VTD
	Lenalidomide (R)	25 mg	Orale		Rd, MPR, KRd
	Pomalidomide (P)	4 mg	Orale		Pd
Anticorpi monoclonali	Elotuzumab (E)	10 mg/kg	Endovena	Anti-CS1	ERd
	Daratumumab (Dara)	16 mg/kg	Endovena	Anti-CD38	Dara in monosomministrazione

Tabella 1. Principali nuovi farmaci e regimi di trattamento approvati in Italia/Europa.

Legenda. Vd: bortezomib desametasone; VTD: bortezomib talidomide desametasone; PAD: bortezomib doxorubicina desametasone; VCD: bortezomib ciclofosfamide desametasone; KRd: carfilzomib lenalidomide desametasone; Kd: carfilzomib desametasone; IRd: ixazomib lenalidomide desametasone; Td: talidomide desametasone; CTD: ciclofosfamide talidomide desametasone; MPT: melfalan prednisone talidomide; Rd: lenalidomide desametasone; MPR: melfalan prednisone lenalidomide; Pd: pomalidomide desametasone; ERd: elotuzumab lenalidomide desametasone.

Fattore prognostico	Criteri
ISS	
I	$\beta 2$ -mcg serica <3.5 mg/l, albumina >3.5 mg/dl
II	Né I né III
III	$\beta 2$ -mcg serica >5.5 mg/l
Anomalie cromosomiche	
Rischio standard	non anomalie ad alto rischio
Alto rischio	del(17p), t(4;14), t(14;16)
LDH	
Normale	LDH < massimo valore normale
Alto rischio	LDH > massimo valore normale
R-ISS	
I	stadio ISS I, citogenetica standard, LDH normale
II	Né I né III
III	stadio ISS III e/o citogenetica ad alto rischio, LDH alto

Tabella 2. Revisione del sistema di score prognostico ISS (R-ISS).

Legenda. ISS: International Scoring System; $\beta 2$ -mcg: beta 2 microglobulina; LDH: lattico deidrogenasi.

Farmaco	Studio	Effetti collaterali G $\geq$ 3	Frequenza (%)
Carfilzomib (K)	ENDEAVOR (Kd)	Ipertensione	9
		Scompenso cardiaco	5
		Polmonite	7
	ASPIRE (KRd)	Neutropenia	30
Ixazomib (I)	TOURMALINE-MM1 (IRd)	Trombocitopenia	19
		Diarrea	6
		Rash	5
Elotuzumab (E)	ELOQUENT-2 (ERd)	Linfocitopenia	77
		Neutropenia	34
		Reazioni infusionali*	10
Daratumumab (Dara)	MMY2002 (Dara in monosomministra-zione)	Reazioni infusionali*	48

Tabella 3. Peculiari effetti collaterali di grado ≥ 3 dei principali nuovi farmaci per il trattamento del mieloma multiplo.

*Legenda. G: grado; Kd: carfilzomib desametasone; KRd: carfilzomib lenalidomide desametasone; IRd: ixazomib lenalidomide desametasone; ERd: elotuzumab lenalidomide desametasone; *: tutti i gradi.*

BIBLIOGRAFIA

1. Palumbo A, Anderson K. *Multiple myeloma*. N Engl J Med. 2011;364:1046-1060.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BGM, Miguel JFS. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. Lancet Oncol. 2014;15:e538-48.
3. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lust J, McCurdy A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Rajkumar S V. *Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients*. Leukemia. 2014;28:1122-1128.
4. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar S V, Palumbo A, Mateos M V, Orłowski R, Kumar S, Usmani S, Roodman D, Niesvizky R, Einsele H, Anderson KC, Dimopoulos MA, Avet-Loiseau H, Mellqvist U-H, Turesson I, Merlini G, Schots R, McCarthy P, Bergsagel L, Chim CS, Lahuerta JJ, Shah J, Reiman A, Mikhael J, Zweegman S, Lonial S, Comenzo R, Chng WJ, Moreau P, Sonneveld P, Ludwig H, Durie BGM, Miguel JFS. *New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG)*. Leukemia. 2014;28:525-542.
5. Moreau P, Attal M, Facon T. *Frontline therapy of multiple myeloma*. Blood. 2015;125:3076-3084.
6. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BGM, Anderson KC, Sonneveld P, Miguel JS, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. *Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group*. J Clin Oncol. 2015;33:2863-2869.
7. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar S, Offidani M, McCarthy P, Evangelista A, Lonial S, Zweegman S, Musto P, Terpos E, Belch A, Hajek R, Ludwig H, Stewart AK, Moreau P, Anderson K, Einsele H, Durie BGM, Dimopoulos MA, Landgren O, Miguel JFS, Richardson P, Sonneveld P, Rajkumar SV. *Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report*. Blood. 2015;125:2068-2074.
8. Rajkumar SV. *Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol. 2016;91:719-734.
9. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Montefusco V, Conticello C, Musto P, Catalano L, Evangelista A, Spada S, Campbell P, Ria R, Salvini M, Offidani M, Carella AM, Omedé P, Liberati AM, Troia R, Cafro AM, Malfitano A, Falcone AP, Caravita T, Patriarca F, Nagler A, Spencer A, Hajek R, Palumbo A, Boccadoro M. *Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis*. Leukemia. 2017;31:1727-1734.

10. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosiñol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C, Rimashevskaya E, Pika T, Gaidano G, Weisel K, Goranova-Marinova V, Schwarzer A, Minuk L, Masszi T, Karamanesht I, Offidani M, Hungria V, Spencer A, Orlowski RZ, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Ching W-J. *Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study*. Lancet Oncol. 2016;17:27-38.
11. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, Orlowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hájek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, Kimball AS, Moreau P. *Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2017;18:1327-1337.
12. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon S-S, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P. *Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. N Engl J Med. 2016;375:1319-1331.
13. Stewart AK, Siegel D, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak AJ, San Miguel JF, Obreja M, Bladel J, Dimopoulos MA. *Overall Survival (OS) of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Treated with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd): Final Analysis from the Randomized Phase 3 Aspire Trial*. Blood. 2017;130(Suppl 1):Abstract #743 [ASH 2017 59th Annual Meeting].
14. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa A-M, Simpson DR, Gimsing P, Palumbo A, Garderet L, Cavo M, Kumar S, Touzeau C, Buadi FK, Laubach JP, Berg DT, Lin J, Di Bacco A, Hui A-M, van de Velde H, Richardson PG. *Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. N Engl J Med. 2016;374:1621-1634.
15. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng W-J, Masszi T, Viterbo L, Pour L, Ganly P, Palumbo A, Cavo M, Langer C, Pluta A, Nagler A, Kumar S, Ben-Yehuda D, Rajkumar SV, San-Miguel J, Berg D, Lin J, van de Velde H, Esseltine D-L, di Bacco A, Moreau P, Richardson PG. *Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients*. Blood. 2017;130:2610-2618.
16. Tai Y-T, Dillon M, Song W, Leiba M, Li X-F, Burger P, Lee AI, Podar K, Hideshima T, Rice AG, van Abbema A, Jesaitis L, Caras I, Law D, Weller E, Xie W, Richardson P, Munshi NC, Mathiot C, Avet-Loiseau H, Afar DEH, Anderson KC. *Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu*. Blood. 2008;112:1329-1337.
17. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, Szmania S, Draksharapu A, Shum BP, Huseni M, Powers D, Nanisetti A, Zhang Y, Rice AG, van Abbema A, Wong M, Liu G, Zhan F, Dillon M, Chen S, Rhodes S, Fuh F, Tsurushita N, Kumar S, Vexler V, Shaughnessy JD, Barlogie B, van Rhee F, Hussein M, Afar DEH, Williams MB. *CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma*. Clin Cancer Res. 2008;14:2775-2784.

18. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, Shpilberg O, Anderson K, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, Magen H, Mateos M-V, Belch A, Reece D, Beksac M, Bleickardt E, Poulart V, Sheng J, Sy O, Katz J, Singhal A, Richardson P. *Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth*. Br J Haematol. 2017;178:896-905.
19. Reinherz EL, Kung PC, Goldstein G, Levey RH, Schlossman SF. *Discrete stages of human intrathymic differentiation: analysis of normal thymocytes and leukemic lymphoblasts of T-cell lineage*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1980;77:1588-1592.
20. Lee HC. *Structure and enzymatic functions of human CD38*. Mol Med. 2006;12:317-323.
21. Chillemi A, Zaccarello G, Quarona V, Ferracin M, Ghimenti C, Massaia M, Horenstein AL, Malavasi F. *Anti-CD38 antibody therapy: windows of opportunity yielded by the functional characteristics of the target molecule*. Mol Med. 2013;19:99-108.
22. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, Belch A, Krishnan A, Vescio RA, Mateos MV, Mazumder A, Orlowski RZ, Sutherland HJ, Bladé J, Scott EC, Oriol A, Berdeja J, Gharibo M, Stevens DA, LeBlanc R, Sebag M, Callander N, Jakubowiak A, White D, de la Rubia J, Richardson PG, Lisby S, Feng H, Uhlar CM, Khan I, Ahmadi T, Voorhees PM. *Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial*. Lancet. 2016;387:1551-1560.
23. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos M V., Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P. *Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. N Engl J Med. 2016;375(8):754-766. doi:10.1056/NEJMoa1606038.
24. Lentzsch S, Quach H, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Ovilla R, Jo J-C, Shin H-J, Thiagarajah P, Amin H, Casneuf T, Sonneveld P, Schechter J, Hungria VT. *Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor*. Blood. 2017;130(Suppl 1):Abstract #1852 [ASH 2017 59th Annual Meeting].
25. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, Syed K, Liu K, van de Donk NWCJ, Weiss BM, Ahmadi T, Lokhorst HM, Mutis T, Sasser AK. *Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma*. Blood. 2016;128:384-394.
26. van der Veer MS, de Weers M, van Kessel B, Bakker JM, Wittebol S, Parren PWHI, Lokhorst HM, Mutis T. *Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab*. Haematologica. 2011;96:284-290.
27. Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Trivedi S, Wu K, Casneuf T, Chiu C, Schechter J, Moreau P. *Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Pollux*. Blood. 2017;130(Suppl 1):Abstract #739 [ASH 2017 59th Annual Meeting].

28. Gay FM, Rota Scalabrini D, Belotti A, Galli M, Zamagni E, Offidani M, Oliva S, Montefusco V, Zambello R, Ledda A, Grasso M, Aquino S, Esma F, Tosi P, Pisani F, Annibaldi O, Liberati AM, Baraldi A, Galieni P, Specchia G, Pescosta N, Mancuso K, Paris L, Ribolla R, Coha V, Palumbo A, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. *A Randomized Study of Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone Vs Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone Induction in Newly Diagnosed Myeloma Patients Eligible for Transplant: High Efficacy in High- and Standard-Risk Patients*. Blood. 2017;130(Suppl 1):Abstract #4541 [ASH 2017 59th Annual Meeting].
29. *A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov*. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02541383>. Published 2015. Accessed May 9, 2018.
30. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Kaplan P, Pour L, Cook M, Grosicki S, Crepaldi A, Liberati AM, Campbell P, Shelekhova T, Yoon S-S, Iosava G, Fujisaki T, Garg M, Chiu C, Wang J, Carson R, Crist W, Deraedt W, Nguyen H, Qi M, San-Miguel J. *Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma*. N Engl J Med. 2018;378:518-528.
31. *Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov*. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252172>. Published 2014. Accessed May 9, 2018.
32. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Iftikharuddin JJ, Weiss BM, Krishnan A, Lentzsch S, Comenzo R, Wang J, Nottage K, Chiu C, Khokhar NZ, Ahmadi T, Lonial S. *Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma*. Blood. 2017;130:974-981.
33. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Belch A, Palumbo A, Schey S, Sonneveld P, Yu X, Sternas L, Jacques C, Zaki M, Dimopoulos M. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2013;14:1055-1066.
34. *Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. - Full Text View - ClinicalTrials.gov*. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03158688>. Published 201. Accessed May 10, 2018.
35. Richardson PG, Bensmaine A, Doerr T, Wang J, Zaki MH, Investigators M-007 S. *MM-007: A phase 3 trial comparing the efficacy and safety of pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and low-dose dexamethasone (LoDEX [PVD]) versus BORT and LoDEX (VD) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM)*. J Clin Oncol. 2015; 33 (15_suppl): Abstract #TPS8610.
36. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. *Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy*. Cancer Cell. 2015;27:450-461.
37. Seckinger A, Delgado JA, Moreno L, Neuber B, Grab A, Lipp S, Merino J, Vu MD, Strein K, Prosper F, Hundemer M, San Miguel J, Hose D, Paiva B. *Target Expression, Preclinical Activity and Mechanism of Action of EM801: A Novel First-in-Class Bcma T-Cell Bispecific Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma*. Blood. 2015;126(23):Abstract 117 [ASH 2015 57th Annual Meeting].

38. Tai Y-T, Anderson KC. *Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma*. Immunotherapy. 2015;7:1187-1199.
39. Magee MS, Snook AE. *Challenges to chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy for cancer*. Discov Med. 2014;18:265-271.
40. Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, Lacey SF, Lancaster E, Vogl DT, Weiss BM, Ambrose DE, Nelson AM, Chen F, Plesa G, Kulikovskaya I, Gonzalez V, Gupta M, Young RM, Dengel K, O'keefe L, Le S, Richardson C, Isaacs RE, Melenhorst JJ, Levine BL, June CH, Milone MC. *Safety and Efficacy of B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART-BCMA) with Cyclophosphamide Conditioning for Refractory Multiple Myeloma (MM)*. Blood. 2017;130(Suppl 1): Abstract #505 [ASH 2017 59th Annual Meeting]

MECCANISMI DELLA TOSSICITÀ DEGLI AMIANTI E DI ALTRE FIBRE MINERALI

Bice Fubini, Maura Tomatis, Francesco Turci

Centro Interdipartimentale "G. Scansetti" per lo Studio degli Amianti e di altri Particolati Nocivi, Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Torino, Via Pietro Giuria 7, 10125 Torino
Mail: bice.fubini@unito.it

Parole chiave: *Amianti*
Dimensione fibre
Reattività di superficie
Biopersistenza
Fibre di vetro

Key words: *Asbestos*
Fiber size
Surface reactivity
Biopersistence
Glass fibers

Riassunto

Perché approfondire ancora le conoscenze sui meccanismi di azione degli amianti, quando il loro uso è bandito ormai da 25 anni in Italia e dal 1999 anche in tutta l'Europa comunitaria? Risponderemo a questa domanda segnalando che da un lato gli amianti sono ancora in uso in numerosi paesi, dall'altro che è bene conoscere i meccanismi allo scopo di mettere a punto terapie sempre più mirate, nuove vie di decontaminazione ed un protocollo per predire la potenziale patogenicità di nuove fibre messe sul mercato. Il percorso di una fibra inalata viene descritta da una sequenza di eventi che portano ad asbestosi, carcinoma polmonare e mesotelioma maligno. Una volta negli alveoli polmonari la fagocitosi frustrata da parte dei macrofagi inizia un processo di stress ossidativo, seguito da infiammazione persistente e danno al DNA sia alle cellule epiteliali che a quelle mesoteliali. Contrariamente a quanto ipotizzato nel secolo scorso, la comunità scientifica concorda nell'individuare, non solo nella forma fibrosa, ma nel concorso di numerosi fattori chimico-fisici, il potenziale patogeno delle fibre

di amianto. Le caratteristiche principali possono essere raggruppate in tre categorie quali: morfologia cioè forma fibrosa, dimensione, rapporto diametro/lunghezza; reattività di superficie cioè rilascio di radicali liberi, ioni metallici esposti, adsorbimento di biomolecole e biopersistenza cioè solubilità nei fluidi biologici, persistenza in un dato compartimento, frammentazione. Le dimensioni della fibra determinano deposizione, clearance, migrazione alla pleura e eliminazione dalla pleura parietale per le vie linfatiche. Le fibre lunghe e sottili sono le più patogene. La reattività superficiale ed il rilascio di specie radicaliche catalizzato da ioni ferro determinano lo stress ossidativo ed il danno al DNA nei diversi compartimenti. Altre fibre, naturali o sintetiche possono agire come gli amianti. Vengono illustrati i casi di mesotelioma causati dall'erionite in Turchia e dalla fluoroedenite in Sicilia, ed anche le ragioni per le quali le fibre di vetro non sembrano cancerogene.

Abstract

Since decades in Italy and in the whole European Union asbestos are banned. This notwithstanding we should disseminate and improve knowledge on their mechanism of action for several reasons. On the one hand because asbestos are still in use in a large part of the world, on the other one a deep knowledge of mechanisms of action is required in order to improve therapies, propose new decontamination strategies and set up a protocol to predict the potential toxicity of new artificial fibers, before they are put in the market. The fate of an inhaled fiber is here described as a sequence of events yielding asbestosis, lung cancer and pleural mesothelioma. Once the fiber has attained the alveolar space, frustrated phagocytosis by alveolar macrophages, oxidative stress, sustained inflammation, direct and indirect DNA damage to epithelial cells, migration to the pleura and damage to mesothelial cells are the major steps in the adverse effects caused by the fibers. Opposite to what hypothesized in the past century, there is a general agreement in the scientific community that asbestos toxicity is not merely due to their fibrous habit, but to several physical- chemical features acting simultaneously or subsequently, here summarized. Morphology i.e. fibrous habit, dimensions, aspect ratio ; surface reactivity i.e. free radicals and ROS generation, poorly coordinated metal ions, adsorption of biomolecules; biopersistence i.e. solubility in biological fluids, persistence into a given body compartment, fragmentation. Fibrous habit and size have a crucial role in fiber deposition, clearance, migration to the pleura and elimination through lymphatics. Long and thin fibers are the most pathogenic ones. Surface reactivity and iron catalyzed free radical release determine the establishment of oxidative stress, as well as DNA damage. Other fibers, natural or synthesized, may act similarly to asbestos. The case of mesotheliomas caused by erionite in Turkey and by fluoroedenite in Sicily are discussed. Glass fibers, reported as non carcinogenic, behave in a different way from asbestos.

Amianti o asbesti

Amianti, o asbesti: termine commerciale usato per indicare, non una singola sostanza, ma vari tipi di silicati naturali che si presentano in forma fibrosa e che sono stati commercializzati ed utilizzati per svariatiissimi manufatti e processi, grazie alle loro eccezionali proprietà termiche e meccaniche. Si tratta di sei diversi minerali, qui sotto elencati con le loro formule chimiche, il cui impiego è bandito in Italia (dal 1992) e in EU (dal 1999). Tutti causano severe patologie tra cui asbestosi, carcinoma polmonare, mesotelioma pleurico e peritoneale sono le principali. Possono infatti anche causare tumori ad altri organi, come recentemente indicato nella Monografia 100c della IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro⁽¹⁾)

Crisotilo $\text{Mg}_3\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$

Crocidolite $\text{Na}_2(\text{Fe}^{3+})_2(\text{Fe}^{2+}, \text{Mg})_3\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

Amosite $(\text{Fe}^{+2}, \text{Mg})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

Antofillite $(\text{Mg}, \text{Fe}^{+2})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

Tremolite $\text{Ca}_2\text{Mg}_5\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

Actinolite $\text{Ca}_2(\text{Mg}, \text{Fe}^{+2})_5\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

Il crisotilo appartiene alla famiglia dei serpentini mentre tutti gli altri cinque alla famiglia degli anfibioli

Il ferro in forma ionica è sempre presente, nella composizione chimica o in tracce come sostituito degli ioni Mg^{2+} di egual carica e simile dimensione, o ancora depositato come Fe^{2+} o Fe^{3+} endogeno. Questo fatto è rilevante perché ioni ferrosi isolati agiscono come catalizzatori per la formazione di radicali e ROS (Reactive Oxygen Species) che prendono parte al complesso meccanismo di patogenicità.

Vi sono in natura svariati minerali (in gran parte silicati) che presentano un aspetto fibroso simile agli amianti e la cui patogenicità è tuttora oggetto di studio. Non vengono considerati amianti in quanto mai utilizzati commercialmente, ma vengono indicati come minerali asbestiformi. Tipico caso la balangeroite che si trova insieme al crisotilo nella miniera di Balangero e Corio o la antigorite fibrosa in Nuova Caledonia.

Caratteristica tipica di questi minerali è la forma fibrosa che si mantiene tale a livello microscopico (Figura 1). In seguito a sollecitazioni meccaniche gli amianti o sprigionano numerose fibrille (crisotilo) o si frantumano longitudinalmente lungo l'asse della fibra (anfibioli), quindi, in entrambi i casi, generando altre fibre più piccole, ma sempre fibre.

La lenta, ancora incompleta, comprensione di come e perché le fibre di amianto causino gravi danni alla salute

Che lavorare l'amianto facesse male lo sapeva già Plinio il Vecchio che scriveva ai suoi amici di non comperare schiavi che avessero lavorato l'amianto perché avrebbero avuto una vita breve. Individuare nelle minuscole fibre del minerale la causa diretta di asbestosi e mesotelioma fu un processo lungo e tortuoso per il concorso di vari motivi. Era difficile immaginare che un materiale inorganico, e per niente reattivo, potesse essere dannoso. Poi, quando a seguito dell'industrializzazione se ne fece un grandissimo uso, man mano che le evidenze si facevano strada nel mondo scientifico, in parallelo nascevano strategie di diniego, atte a salvaguardare gli enormi guadagni che l'utilizzo dell'amianto portava. All'inizio si attribuirono alla tubercolosi malattie e morti, poi numerosi e svariate altre ipotesi fino ad affermare che si possa lavorare in sicurezza l'amianto crisotilo, ancora in voga ai nostri tempi in alcuni dei paesi che continuano a cavarlo e a commercializzarlo. Infine ulteriore fattore di relativa (o voluta) confusione fu la grande variabilità delle esposizioni in termini non solo di tipo di amianto ma di stato, forma e dimensioni delle fibre cui i lavoratori venivano esposti. Da qui l'enorme importanza di chiarire le caratteristiche chimico fisiche che rendono patogene le fibre, quali forma e morfologia, biopersistenza e reattività superficiale.

Perché approfondire i meccanismi di azione

Perché approfondire le conoscenze sui meccanismi molecolari alla base della tossicità degli amianti quando il loro utilizzo è bandito ormai da 25 anni in Italia e quasi da 20 in tutta l'Unione Europea?

Per almeno quattro buoni motivi:

1. Molti paesi ancora estraggono ed utilizzano amianto, praticamente solo crisotilo. Brasile, Russia, India e Cina sono i principali. C'è chi sostiene che il crisotilo si possa lavorare in sicurezza, ma non ve ne sono prove. Il crisotilo è meno potente degli anfiboli nel causare mesotelioma, non per quanto riguarda le altre forme neoplastiche o l'asbestosi.
2. Dato il lungo periodo di latenza delle patologie amianto-correlate, per il mesotelioma pleurico o peritoneale si può arrivare a 40 anni dopo l'ultima esposizione, numerose vittime sono ancora attese, anche là dove l'amianto è stato bandito. Nel nostro paese, ove l'amianto è stato largamente cavato ed utilizzato, patologie asbesto-correlate continueranno a manifestarsi conseguenti ad esposizioni molto pregresse. La conoscenza dei meccanismi molecolari può essere di grande aiuto alla ricerca di nuove terapie mirate.

3. La mole di amianto da dismettere nel nostro paese eccede di molto la disponibilità di adeguate discariche, per cui parte del materiale dismesso viene trasportato all'estero, con grave dispendio di risorse e di energia, con conseguente danno all'ambiente. Fondamentale a questo proposito la ricerca di nuove vie di trasformazione ed eliminazione dell'amianto che siano alternative al conferimento in discarica. Queste non possono prescindere dalla conoscenza delle caratteristiche chimico-fisiche responsabili della pericolosità degli amianti.
4. Altre fibre minerali, oltre le sei forme di amianto bandite dalla legge, possono avere proprietà simili agli amianti ed essere patogene. Alcune come l'erionite, una zeolite che cristallizza in aghetti sottili che causò numerosi mesoteliomi in Turchia, e la fluoroedenite, una fibra responsabile di un eccesso di mesoteliomi a Biancavilla Etnea in Sicilia, sono già state classificate in classe 1, cancerogene per gli esseri umani, dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro IARC^(1, 2). Alcune fibre artificiali, tipicamente le fibre di vetro, non sono risultate cancerogene e sono state classificate da IARC in classe 3⁽³⁾. E' importante conoscere le caratteristiche che rendono patogeni gli amianti per operare screening ed indagini sui nuovi materiali che vengono immessi sul mercato, in particolare quelli che vanno indicati come HARNs (High Aspect Ratio Nanomaterials) quali i vari nanotubi, tipicamente i nanotubi di carbonio, largamente utilizzati in svariate applicazioni.

La conoscenza dei meccanismi di azione è stata lenta e complessa, probabilmente ancora alcuni aspetti dovranno essere chiariti. I punti sopra elencati richiedono una conoscenza di quanto avviene nel corpo umano dal primo contatto fino allo sviluppo della malattia, e delle diverse proprietà delle fibre coinvolte nei singoli step che si succedono nelle cellule e nei tessuti.

Il lungo cammino delle fibre nel corpo umano

Le fibre di amianto, in particolare quelle più sottili e leggere, non visibili occhio nudo, se rilasciate rimangono sospese per tempi molto lunghi nell'aria. Inalate, possono raggiungere i polmoni e migrare alla pleura, ivi causando diverse patologie, tipicamente asbestosi, carcinoma bronchiale e mesotelioma maligno.

Le fibre più grosse vengono trattenute nelle vie aeree superiori oppure allontanate grazie al "sistema mucociliare" composto da cellule dotate di ciglia vibratili e ricoperte di muco, che si estende dal naso fino ai bronchioli. Il movimento delle ciglia spinge verso l'alto il muco e le fibre in esso

intrappolate, favorendone la rimozione. Le fibre di diametro più sottile ($< 3 \mu\text{m}$), invece, raggiungono gli alveoli polmonari (vedere paragrafo successivo). Gli alveoli sono l'estrema ramificazione dell'albero bronchiale e la sede ove avvengono gli scambi gassosi tra aria inspirata e sangue. Il sottile strato di liquido che riveste il polmone contiene alcune importanti molecole, tra cui acido ascorbico e glutathione, che costituiscono la prima linea di difesa contro gli agenti ossidanti. Queste molecole antiossidanti possono interagire con gli amianti e subire un'alterazione/inattivazione. Qui le fibre vengono in contatto diretto con le cellule epiteliali del tessuto polmonare. Immediatamente si mette in moto il sistema immunitario per liberarsi del corpo estraneo costituito dalle fibre. Accorrono i macrofagi alveolari per distruggere e/o portare via le fibre, ma in realtà spesso non ci riescono perché non sono in grado di fagocitare completamente la fibra, un processo chiamato "fagocitosi frustrata" (Figura 2), che avviene preferenzialmente con le fibre lunghe (vedere in seguito), mentre quelle corte possono essere in parte traslocate verso il sistema linfatico. I macrofagi attivati rilasciano diversi fattori: enzimi litici, ossidanti sotto forma di ROS (specie reattive dell'ossigeno) e RNS (specie reattive dell'azoto), citochine, fattori di crescita, fattori di richiamo per altri macrofagi alveolari e cellule polimorfonucleate. Poi muoiono rilasciando nel mezzo tutto il contenuto della cellula, liberando la fibra e richiamando altri macrofagi per eliminarla. Si instaura così un ciclo continuo di ingestione, richiamo di altre cellule, morte cellulare e re-ingestione della fibra, con continuo rilascio del contenuto cellulare nel mezzo, che persiste finché la fibra permane nello spazio alveolare. (Figura 3).

Ne consegue uno stato di infiammazione persistente, una delle principali tappe nell'instaurarsi delle varie patologie asbesto-correlate. D'altra parte la fibra rilasciata sulla parete degli alveoli può anche danneggiare direttamente i tessuti, sia rilasciando essa stessa radicali liberi reattivi, sia interferendo con il fuso mitotico durante la mitosi. La presenza di radicali e forme reattive dell'ossigeno generati sia dalle fibre che dalle cellule, per di più su un tessuto in cui sono già state compromesse le difese antiossidanti, porta ad uno stress ossidativo che insieme allo stato infiammatorio e al danno diretto costituiscono lo scenario da cui si sviluppano asbestosi e carcinoma polmonare. La forma fibrosa facilita la migrazione delle fibre – in particolare quelle sottili – dalla parete degli alveoli verso la pleura, nell'interstizio, dove vengono in contatto con il tessuto mesoteliale. Il concorso di macrofagi attivati nello spazio interstiziale e il danno alle cellule mesoteliali sono il quadro da cui evolve il processo che conduce al mesotelioma maligno (Figura 3).

Da qui molto lentamente le fibre, maggiormente quelle corte, riescono a uscire attraverso gli stomi ed a raggiungere il sistema linfatico (mediastino e linfonodi). I tempi necessari a questo processo variano in base a diversi fattori quali morfologia delle fibre, tipologia di amianto ecc. Si stimano tempi di dimezzamento del carico polmonare che possono andare da alcuni mesi a decenni. A poco a poco, lentamente, il corpo si libera per varie vie dalle fibre, ma, se le esposizioni continuano, il carico polmonare rimane sempre alto ed aumenta la probabilità di ammalarsi. La situazione dinamica delle fibre all'interno del corpo umano nel caso di esposizioni successive alle fibre di amianto è illustrata in Figura 4.

Nel corso della rivisitazione degli agenti precedentemente classificati in classe 1 (cancerogeni per gli esseri umani) il Working Group della IARC nel 2009 confermò la carcinogenicità di tutti gli amianti ed ampliò largamente, rispetto alla monografia precedente, la parte sui meccanismi. Si può verificare che lo schema riassuntivo “Proposed mechanism for the carcinogenicity of asbestos fibers” riportato nella monografia è in perfetto accordo con quanto sopra riportato⁽¹⁾.

Le caratteristiche chimiche e morfologiche alla base della patogenicità

Principali caratteristiche delle fibre di amianto coinvolte nei meccanismi patogeni sono: la forma fibrosa, la reattività di superficie, la biopersistenza^(4, 5). Un quadro completo si trova nella monografia IARC 100c nello schema “Physicochemical properties involved in the biological activity of asbestos fibers”⁽¹⁾.

La forma fibrosa

Forma e dimensioni sono stati i primi parametri collegati alla patogenicità degli amianti. Le fibre sono più patogene delle particelle con analoga composizione chimica. Gli anfiboli non fibrosi non sono in grado di indurre mesotelioma in animali da laboratorio e non è stato evidenziato un aumentato rischio di sviluppo del mesotelioma nei lavoratori esposti⁽⁶⁾.

La fibre provocano la fagocitosi frustrata, possono interferire con il fuso mitotico con conseguente danno al DNA e permettono la traslocazione alla pleura. Le fibre lunghe e sottili sono più patogene di quelle corte, dato già evidenziato in studi pionieristici su animali⁽⁷⁾, poi confermato in numerosi studi successivi⁽⁸⁾. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce una fibra respirabile attraverso i seguenti parametri: lunghezza (L)>5 µm, diametro (D)<3 µm e rapporto lunghezza/diametro (aspect ratio) di 3. La lunghezza delle fibre principalmente correlata alle tre patologie associate all'amianto non

pare la medesima. L'asbestosi sembra legata all'inalazione di fibre con $L > 2 \mu\text{m}$ ⁽⁹⁾, il mesotelioma a fibre con $L > 5 \mu\text{m}$ ed il cancro polmonare a fibre con $L > 10 \mu\text{m}$ ⁽¹⁰⁾.

Il quadro si è ulteriormente complicato all'inizio dello scorso decennio quando alcuni studi evidenziarono la presenza di fibre corte nei tessuti polmonari di pazienti con mesotelioma maligno, riaprendo il dibattito sul ruolo della lunghezza nell'insorgenza delle diverse patologie e suggerendo cautela ad escludere il coinvolgimento delle fibre corte ($< 5 \mu\text{m}$) nello sviluppo delle malattie asbesto-correlate⁽⁹⁾.

Una spiegazione della minore patogenicità delle fibre corte rispetto a quelle lunghe risiede nei diversi meccanismi di deposizione e di eliminazione dal polmone. Le caratteristiche dimensionali delle fibre che possono traslocare sono ancora oggetto di dibattito, così come il percorso per arrivare/uscire dallo spazio pleurico. Il passaggio nel circolo linfatico sarebbe possibile per fibre di $D < 0.5 \mu\text{m}$ ⁽¹¹⁾, mentre diametri $< 0.15 \mu\text{m}$ permetterebbero la traslocazione alla pleura⁽¹²⁾. Una volta entrate nello spazio pleurico, le fibre possono passare attraverso gli stomi, aperture tra le cellule della pleura parietale, e raggiungere il circolo linfatico. Questo percorso dipende oltre che dal diametro anche dalla lunghezza della fibra. Le fibre corte ($5 \mu\text{m}$) riuscirebbero a passare abbastanza facilmente nel circolo linfatico, mentre le fibre lunghe tenderebbero ad accumularsi a livello degli stomi, originando delle strutture di colore scuro note come "black spots" (figura 4). Queste fibre potrebbero dare inizio a dei fenomeni di infiammazione e proliferazione cellulare con formazione di granulomi⁽¹³⁾.

La reattività di superficie

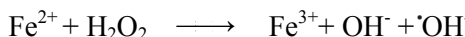
La reattività di superficie comporta adsorbimento di biomolecole, compreso componenti della membrana cellulare, con conseguente danno cellulare e stress ossidativo permanente dovuto alla produzione di radicali liberi ed inattivazione degli antiossidanti specifici della parete polmonare (acido ascorbico e glutazione)

La maggioranza delle ricerche si è concentrata sullo stress ossidativo che comporta uno stato infiammatorio permanente ed un danno diretto o indiretto al DNA. Il ruolo delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS) nella comparsa delle patologie correlate all'esposizione ad amianti è appurato da tempo^(14, 15). Due sono i meccanismi attraverso cui gli amianti favoriscono il rilascio di specie ossidanti responsabili dell'instaurarsi di uno stress ossidativo: uno implica la produzione di ROS e RNS da parte delle cellule (in particolare dei macrofagi alveolari) in seguito alla fagocitosi frustrata (figura 2), l'altro il rilascio di radicali liberi da parte delle fibre stesse.

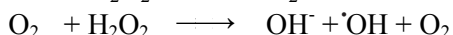
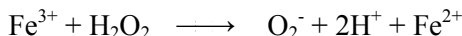
La generazione di radicali liberi da parte delle fibre è possibile grazie alla presenza di siti reattivi di superficie contenenti ioni ferro⁽¹⁶⁾. Il ferro è presente in tutti gli amianti e può essere sia parte integrante della struttura, sia un contaminante.

Sia il Fe^{2+} che il Fe^{3+} possono promuovere la formazione di radicali $\cdot\text{OH}$

Il Fe^{2+} reagisce con l' H_2O_2 per dare radicali $\cdot\text{OH}$ attraverso la reazione di Fenton



Il Fe^{3+} , invece, può essere ridotto dall' H_2O_2 con formazione dell'anione superossido, il quale può ulteriormente reagire con l' H_2O_2 stessa per dare $\cdot\text{OH}$. Il Fe^{2+} originatosi, a sua volta, può dare la reazione di Fenton



Questo ciclo è noto come ciclo di Haber-Weiss⁽¹⁴⁾.

La reattività chimica degli amianti nel rilascio di radicali $\cdot\text{OH}$ e la capacità di catalizzare la formazione di radicali centrati al carbonio per rottura di un legame C-H in molecole organiche è stata confermata da test "cell-free"⁽¹⁷⁾. Questa reattività è strettamente legata alla presenza di ferro ridotto. Amianti sottoposti a trattamenti termici in atmosfera in cui tutto il ferro presente alla superficie è stato ossidato, perdono la reattività e la riacquistano se nel mezzo di reazione è introdotto l'acido ascorbico⁽¹⁸⁾.

Non tutto il ferro presente sulla superficie è chimicamente reattivo, per esserlo è necessario che siano presenti dei siti di coordinazione liberi. Il rilascio di radicali centrati al carbonio nel crisotilo è legato alla presenza di ioni Fe^{2+} , coordinativamente insaturi⁽¹⁹⁾. Che il ferro abbia un ruolo importante nella tossicità dell'amianto è universalmente riconosciuto⁽¹⁾. Studi su nanofibre di crisotilo di sintesi, prive di ferro e di qualsiasi altro contaminante, hanno mostrato l'assenza di reattività nel rilasciare radicali liberi e nell'indurre citotossicità, genotossicità e stress ossidativo in macrofagi alveolari. Al contrario, campioni di crisotilo di sintesi contenenti una quantità di ferro estremamente piccola, compresa tra 0,57% e 0,94% in peso, sono in grado di danneggiare il DNA, provocare lipoperossidazione ed inibire il metabolismo redox nei macrofagi, in modo analogo al crisotilo naturale⁽²⁰⁾. Ne consegue che anche campioni depauperati dal ferro sono attivi, per via delle tracce inevitabilmente rimaste e/o acquisite dall'ambiente.

La biopersistenza

La biopersistenza determina la lunga permanenza della fibra nel corpo umano. Reperti autoptici hanno rivelato la presenza di anfiboli ancora inalterati anche dopo che da decenni era cessata l'esposizione.

Gli amianti hanno una notevole biopersistenza che varia da un tipo all'altro, minore per il crisotilo che per gli anfiboli, dove nell'arco di dieci anni un carico polmonare di fibre di amianto, in assenza di ulteriori esposizioni, viene più o meno dimezzato. La biopersistenza determina un aumento progressivo del carico polmonare nel corso dell'esposizione con conseguente aumento del rischio e riduzione del tempo di latenza⁽²¹⁾.

Le altre fibre minerali e artificiali

Il mondo delle fibre è assai vasto e comprende fibre minerali o artificiali, patogene e non patogene. Tutte le fibre nuove immesse sul mercato vanno tenute d'occhio, essendo l'abito fibroso uno dei fattori sempre coinvolti nello sviluppo del mesotelioma maligno.

Non si può collegare fibre naturali (minerali) vs artificiali con la patogenicità, in quanto svariate caratteristiche, come per gli amianti, concorrono determinare il potenziale patogeno di una tipologia di fibra. Ad esempio tra le fibre artificiali quelle di vetro non sono risultate cancerogene in vivo mentre le fibre ceramiche probabilmente sì⁽³⁾; la wollastonite, un silicato minerale che forma fibre sembra innocuo, l'antigorite fibrosa, particolarmente abbondante in Nuova Caledonia nelle miniere di nichel, pur non essendo catalogata come amianto, è considerata in quel contesto potenzialmente cancerogena, in attesa che studi completi ne confermino o meno la pericolosità.

Due casi tragici emblematici, con alcun tratti comuni: l'erionite e la fluoroedenite. Non sono amianti, ma la loro cancerogenicità è stata scoperta dagli epidemiologi che notarono dei cluster di mesotelioma tra la popolazione residente in alcuni villaggi rurali (rispettivamente a Karain, Tuzköy e Sarihidir in Cappadocia, Turchia, e a Biancavilla Etnea in Sicilia) assai anomali in un contesto non urbano ed in un ambiente lontano da zone petrografiche dove è prevedibile trovare amianti. Lontano anche da industrie che utilizzassero amianto. Per di più si trovarono, in entrambi i luoghi, numerosi casi tra la popolazione femminile. In seguito a dette segnalazioni si scoprì che un materiale bianco, proveniente da cave nelle vicinanze dei villaggi, era stato largamente usato per pavimentare strade e case o per imbiancarne le pareti. A poco a poco si evidenziò poi che il materiale usato era molto ricco di fibre.

L'erionite è assai diversa dagli amianti per quanto riguarda la struttura mineralogica e cristallina. E', in effetti, una zeolite costituita da una struttura tridimensionale di legami covalenti forti tra silicio, ossigeno ed alluminio, all'interno dei quali ioni metallici compensano lo squilibrio di cariche causato dalla presenza dell'alluminio al posto del silicio. E' risultata perfino più potente della crocidolite nel causare il mesotelioma (ma non il carcinoma polmonare) nei ratti ⁽²²⁾. Proprio la struttura cristallina, eccezionalmente stabile, combinata con la possibilità di cristallizzare in aghi molto sottili, è verosimilmente la causa del suo altissimo potenziale cancerogeno verso il mesotelio, dove le fibre lunghe e sottili penetrano facilmente e restano intrappolate per lunghi periodi.

A Biancavilla, un villaggio che si trova in Sicilia, alle falde dell'Etna, nel 1996 si registra un'anomala incidenza di mesoteliomi della pleura nella popolazione residente, in totale assenza di esposizioni all'amianto sia lavorative che ambientali. L'attenzione dei ricercatori fu rivolta alla cava di Monte Calvario, sita a sud est della città. Le polveri del materiale della cava usate per pavimentazioni si sollevavano in occasione di lavori stradali, giochi di bambini, pulizia delle case e delle strade. Nel 2001 si scopre, nei materiali di cava, un nuovo minerale simile all'amianto: la fluoro-edenite⁽²³⁾. La IARC ha incluso nel 2014 la fluoro-edenite fra gli agenti cancerogeni per gli esseri umani⁽²⁾.

Le fibre di vetro sono fibre artificiali amorfe usate nell'isolamento termico ed acustico, nel rinforzo di materiali plastici, nell'industria tessile ed in varie altre attività industriali, sovente in sostituzione agli amianti. Infatti a tutt'oggi non sono considerate cancerogene e sono state classificate nella monografia IARC n 81 nel gruppo 3, "not classifiable as to their carcinogenicity to humans". Le ragioni per cui si comportano in modo diverso dagli amianti sono svariate, Le fibre di vetro hanno diametro più elevato di quello delle fibre di amianto e, in seguito a sollecitazioni meccaniche, non si separano longitudinalmente in fibrille di diametro più piccolo, bensì si spezzettano fino a perdere l'aspetto fibroso (Figura 5A). Inoltre incubazione prolungata in soluzioni acquose simulanti i fluidi polmonari porta ad una erosione delle fibre stesse (Figura 5B). In accordo con questi esperimenti la biopersistenza delle fibre di vetro misurata in vivo è relativamente bassa⁽³⁾.

La massima attenzione nel campo dei materiali artificiali è in questo periodo dedicata alla pericolosità dei nano tubi di carbonio, cilindretti fatti di soli atomi di carbonio, di svariate lunghezze, ma di diametro nanometrico. Ricadono nella definizione di fibre della WHO e sono lunghi, sottili e biopersistenti, tutte caratteristiche che li rendono simili agli amianti, malgrado le notevoli differenze chimiche e mineralogiche. Un numero assai vasto non solo di articoli su ricerche

sperimentali, ma anche di reviews sono uscite a far seguito da un primo lavoro “Carbon nanotubes: the new asbestos?”⁽²⁴⁾ che hanno messo in luce tutte le complessità di un simile paragone^(25,26,27). Complessità che si riflettono anche nel giudizio della monografia IARC⁽²⁾.

“The IARC overall evaluations were determined by the animal evidence available at the time. MWCNT-7 was classified as “possibly carcinogenic to humans (Group 2B)””; and SWCNT and all other MWCNT (excluding MWCNT-7) were considered “not classifiable as to their carcinogenicity to humans (Group 3).”

Un successivo lavoro collettivo di update, portato avanti dall’insieme dei membri del working group che avevano lavorato ai meccanismi nella monografia IARC, ha approfondito ancora la complessità dei risultati ottenuti da campioni di nano tubi di carbonio di diversa origine, specie per quanto riguarda la genotossicità⁽²⁸⁾.

Conclusioni

L’insieme di quanto da noi riportato dovrebbe chiarire quanto l’argomento “amianti e loro patogenicità” sia ancora attuale e richieda nuove ricerche sia di base che applicative.

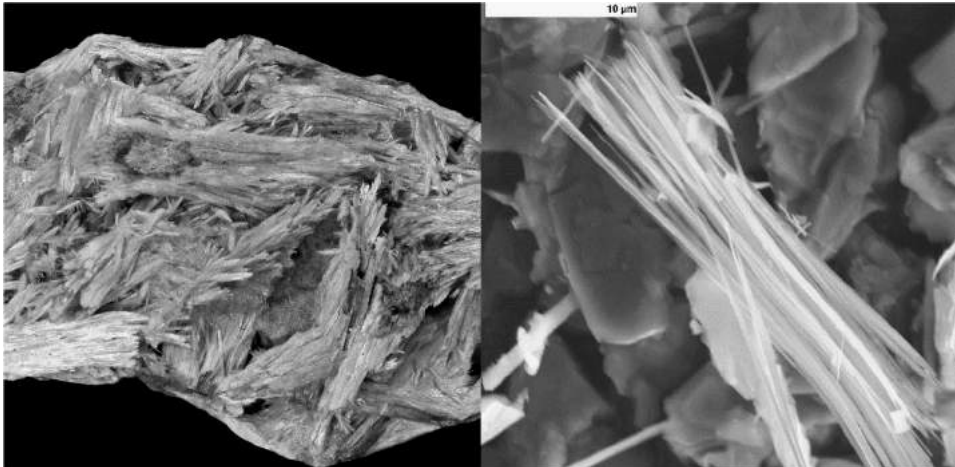


Figura 1. A sinistra una roccia contenente tremolite fibrosa, a destra fotografia al microscopio elettronico a scansione di fibre di tremolite.

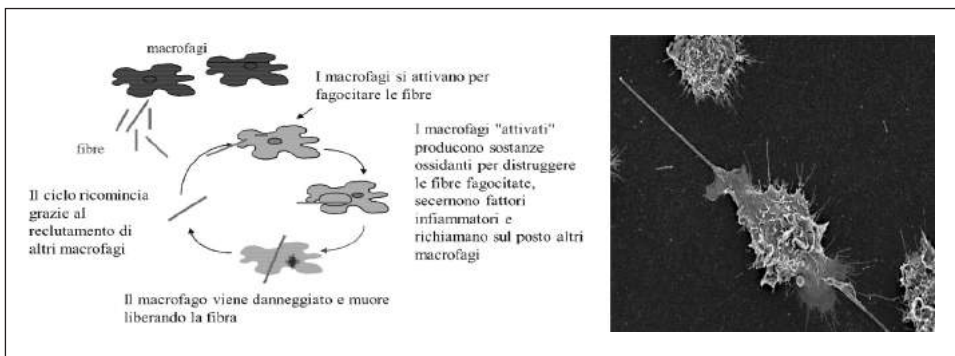


Figura 2. Schema dei primi eventi che si verificano dopo che le fibre hanno raggiunto gli alveoli polmonari (a sinistra). Fotografia al microscopio elettronico a scansione di macrofagi che tentano di fagocitare una fibra (tratto da Boyles et al. 2014).

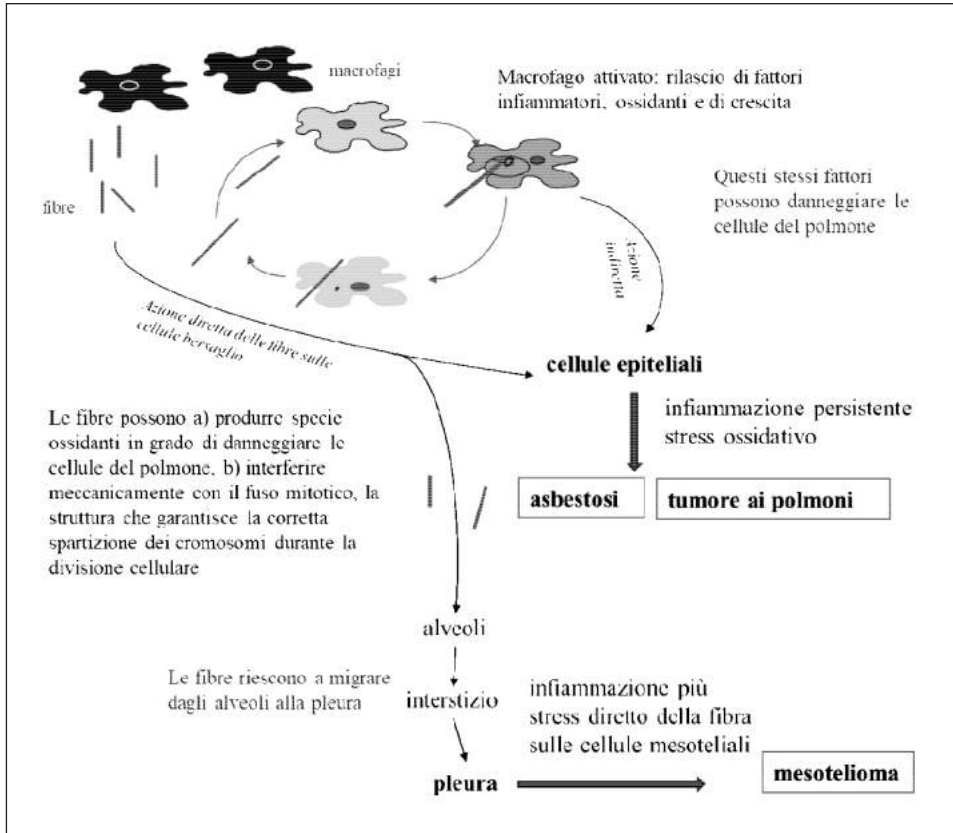


Figura 3. Schema semplificato degli eventi responsabili dell'insorgenza delle patologie asbesto-correlate.

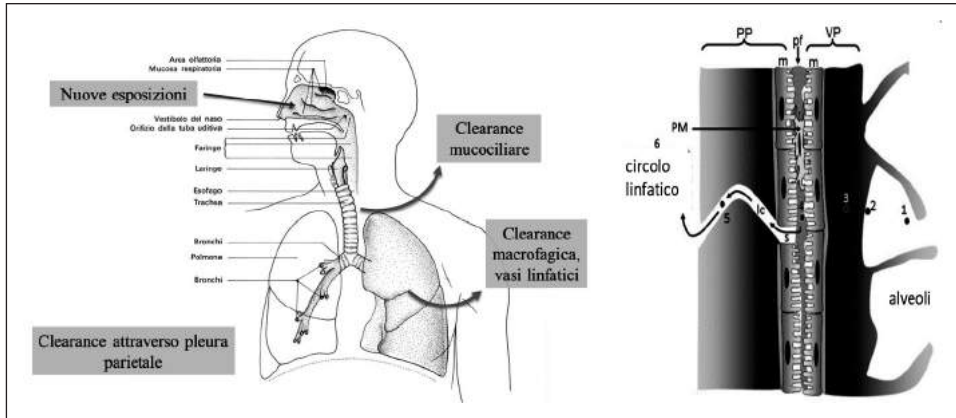


Figura 4. La situazione “dinamica” del carico polmonare: a sinistra le diverse vie di eliminazione delle fibre dal corpo. A destra rappresentazione schematica della pleura (da Donaldson et al., 2010). La pleura viscerale (VP) e la pleura parietale (PP) sono separate da uno spazio che contiene una piccola quantità di liquido (pf). Il contatto tra 2 pleure avviene tramite gli strati di cellule mesoteliali (m). Le fibre più sottili passano dagli alveoli (1) all'interstizio, il tessuto che si interpone tra gli alveoli (2 e 3,) e arrivano allo spazio pleurico (4). La loro eliminazione (5) avviene attraverso gli stoma (s), piccoli fori che collegano la pleura al circolo linfatico (6). Le fibre lunghe non riescono ad essere eliminate facilmente dagli stoma e si accumulano, danneggiando le cellule mesoteliali.

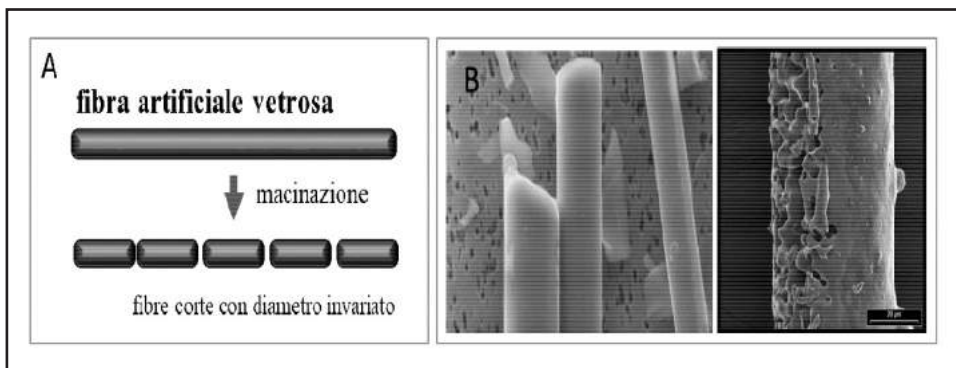


Figura 5. Schema di fratturazione di una fibra di vetro (A) e modificazioni alla superficie della fibra dopo incubazione in simulanti dei fluidi biologici (B).

BIBLIOGRAFIA

1. IARC. *Fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and single-walled and multi-walled carbon nanotubes* Ed., 2017, Lyon (F): World Health Organization (WHO).
2. IARC. *Man-made mineral fibres*. Ed., 2002, Lyon (F): World Health Organization (WHO).
3. 1. IARC. *Arsenic, metals, fibres, and dusts*. Ed., 2012, Lyon (F): World Health Organization
Fubini B, Arean CO. *Chemical aspects of the toxicity of inhaled mineral dusts*. Chem Soc Rev. 1999;28:373-381.
4. Fubini B, Fenoglio I, Tomatis M, Turci F. *Effect of chemical composition and state of the surface on the toxic response to high aspect ratio nanomaterials (Harns)*. Nanomed. 2011;6:899-920.
5. Williams C, Dell L, Adams R, Rose T, Van Orden D. *State-of-the-science assessment of non-asbestos amphibole exposure: Is there a cancer risk?* Environ Geochem Health. 2013 Jun;35:357-377.
6. Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Morgan E, Smith, A. *Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestos and other fibrous minerals*. Journal of the National Cancer Institute. 1981;67:965-975.
7. Boulanger G, Andujar P, Pairon J-C, Billon-Galland M-A, Dion C, Dumortier P, Brochard P, Sobaszek A, Bartsch P, Paris C. *Quantification of short and long asbestos fibers to assess asbestos exposure: a review of fiber size toxicity*. Environmental Health. 2014;13:1.
8. Dodson RF, Atkinson MA, Levin JL. *Asbestos fiber length as related to potential pathogenicity: a critical review*. Am J Ind Med. 2003;44:291-297.
9. NIOSH. Current Intelligence Bulletin 62: asbestos fibers and other elongate mineral particles: state of the science and roadmap for research. Cincinnati (OH): Department of health and human services; 2011. Report No.: 2011-159.
10. Oberdorster G, Morrow PE, Spurny K. *Size dependent lymphatic short term clearance of amosite fibers in the lung*. Ann Occup Hyg. 1988;32:149-156.
11. Mossman BT, Lippmann M, Hesterberg TW, Kelsey KT, Barchowsky A, Bonner JC. *Pulmonary Endpoints (Lung Carcinomas and Asbestosis) Following Inhalation Exposure to Asbestos*. J Toxicol Env Heal B. 2011;14:76-121.
12. Donaldson K, Murphy F, Schinwald A, Duffin R, Poland CA. *Identifying the pulmonary hazard of high aspect ratio nanoparticles to enable their safety-by-design*. Nanomed. 2011;6:143-156.
13. Kamp DW, Weitzman SA. *The molecular basis of asbestos induced lung injury*. Thorax. 1999;54:638-652.
14. Shukla A, Gulumian M, Hei TK, Kamp D, Rahman Q, Mossman BT. *Multiple roles of oxidants in the pathogenesis of asbestos-induced diseases*. Free Radic Biol Med. 2003;34:1117-1129.
15. Hardy JA, Aust AE. *Iron in Asbestos Chemistry and Carcinogenicity*. Chem Rev. 1995 Jan-Feb;95:97-118
16. Fubini B, Mollo L, Giamello E. *Free radical generation at the solid/liquid interface in iron containing minerals*. Free Radical Research. 1995;23:593-614.

17. Tomatis M, Prandi L, Bodoardo S, Fubini B. *Loss of surface reactivity upon heating amphibole asbestos*. Langmuir. 2002;18:4345-4350.J. 2010.
18. Gazzano E, Turci F, Foresti E, Putzu MG, Aldieri E, Silvagno F, Lesci IG, Tomatis M, Riganti C, Romano C, Fubini B, Roveri N, Ghigo D. *Iron-loaded synthetic chrysotile: a new model solid for studying the role of iron in asbestos toxicity*. Chem Res Toxicol. 2007;20:380-387.
19. Magnani C, Bianchi C, Chellini E, Consonni D, Fubini B, Gennaro V, Marinaccio A, Menegozzo M, Mirabelli D, Merler E, Merletti F, Musti M, Oddone E, Romanelli A, Terracini B, Zona A, Zocchetti C, Alessi M, Baldassarre A, Dianzani I, Maule M, Mensi C, Silvestri S. *III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues*. Med Lav. 2015 Sep-Oct;106:325-332.
20. Wagner JC, Skidmore JW, Hill RJ, Griffiths DM. *Erionite exposure and mesotheliomas in rats*. Br J Cancer. 1985;51:727-730.
21. Comba P, Gianfagna A, Paoletti L. *Pleural mesothelioma cases in Biancavilla are related to a new fluoro-edenite fibrous amphibole*. Arch Environ Health. 2003;58:229-232.
22. Sanderson K. *Carbon nanotubes: the new asbestos?* Nature Publishing Group, 2008.
23. Jaurand MC, Renier A, Daubriac J. *Mesothelioma: Do asbestos and carbon nanotubes pose the same health risk?* Particle and Fibre Toxicology. 2009;6:16.
24. Kane AB, Hurt RH. *Nanotoxicology: the asbestos analogy revisited*. Nat Nanotechnol. 2008;3:378-379.
25. Pacurari M, Castranova V, Vallyathan V. *Single- and multi-wall carbon nanotubes versus asbestos: are the carbon nanotubes a new health risk to humans?* J Toxicol Environ Health A. 2010;73:378-395.
26. Kuempel ED, Jaurand M-C, Møller P, Morimoto Y, Kobayashi N, Pinkerton KE, Sargent LM, Vermeulen RCH, Fubini B, Kane AB. *Evaluating the mechanistic evidence and key data gaps in assessing the potential carcinogenicity of carbon nanotubes and nanofibers in humans*. Crit Rev Toxicol. 2017 2017/01/02;47:1-58.

NUOVE PROSPETTIVE NELL'EPIDEMIOLOGIA DELLE PATOLOGIE DA AMIANTO

Corrado Magnani

Professore di Statistica Medica e responsabile dell'Unità di Epidemiologia dei Tumori,
Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara;
AOU Maggiore della Carità e CPO-Piemonte, Novara, DiMeT, Via Solaroli 17, 28100
Novara

Mail: corrado.magnani@med.uniupo.it

Parole chiave: *Amianto*
Mesotelioma
Esposizione
Genetica

Key words: *Asbestos*
Mesothelioma
Exposure
Genetics

Riassunto

L'esposizione a fibre di amianto è causa di un numero rilevante di casi di patologie neoplastiche (mesotelioma, tumore del polmone, della laringe e dell'ovaio) e di asbestosi, in Italia come nel mondo. Le evidenze epidemiologiche indicano come il rischio aumenti con la dose cumulativa. Le ricerche più recenti hanno evidenziato il ruolo dell'esposizione extra-lavorativa ad amianto per il mesotelioma. Il rischio di mesotelioma è anche in relazione con la latenza (tempo dall'esposizione), secondo una relazione esponenziale, ma dopo latenze molto lunghe (oltre 40 anni) si osserva per il solo mesotelioma pleurico una flessione della crescita esponenziale del rischio. Poco si conosce sui possibili modulatori dell'effetto dell'esposizione ad amianto: le mutazioni germinali del gene BAP1 causano una rara sindrome familiare con elevata frequenza di tumori, tra cui in particolare il mesotelioma ed il melanoma uveale. Le mutazioni germinali di BAP1 non sono state osservate invece nei mesoteliomi sporadici. I soggetti affetti da mesotelioma e con mutazioni

germinali in geni associati al DNA-repair presentano una maggiore sensibilità all'esposizione ad amianto. Questi studi mostrano l'importanza dell'integrazione tra studi epidemiologici di popolazione e studi genetici.

Abstract

Exposure to asbestos fibers is a major cause of neoplasms (mesothelioma and cancer of lung, larynx and ovary) as well as of asbestosis. Epidemiological evidence indicates the relation with cumulative exposure. Recent research underlined the relation of mesothelioma with non-occupational exposure (domestic or environmental). Mesothelioma risk is related also to latency, according to an exponential increase. However, recent research observed that the risk increase for pleural mesothelioma slows after long latency time, longer than 40 years. Little is known about individual modifiers of the effects of asbestos exposure. Germinal mutations of BAP1 gene are associated to a rare cancer familial syndrome, including mesothelioma, uveal melanoma and other cancers. However, these mutations were not observed in non-familial (sporadic) mesothelioma cases. Subjects affected by mesothelioma and with germinal mutations of genes involved in the DNA-repair show an increased sensitivity to asbestos exposure. These studies underline the relevance of the integration between genetic and population-based epidemiological studies.

Conflitti di interesse

L'autore ha svolto consulenze tecniche per la Procura della Repubblica in processi relativi a danni causati da esposizione ad amianto a Casale Monferrato.

Amianto è un termine commerciale che raggruppa alcuni minerali naturali con aspetto fibroso, che vengono raggruppati nelle categorie mineralogiche degli anfiboli, di cui gli elementi più importanti sono crocidolite, amosite, actinolite, antofillite e tremolite, e del serpentino, il cui unico elemento è il crisotilo⁽¹⁾. Esistono poi le 'fibre amiantosimili', che sono sempre minerali a struttura fibrosa, presenti in aree naturali ma che non hanno impieghi commerciali. Diverse fibre amiantosimili causano effetti patogeni analoghi a quelli delle fibre di amianto, tra queste in particolare l'erionite⁽²⁾ e la fluoroedenite⁽³⁾.

L'esposizione a fibre di amianto per inalazione è causa di un ampio spettro di patologie dell'apparato respiratorio e delle sierose, che include: asbestosi, tumori dell'apparato respiratorio (polmone e laringe), delle sierose (mesotelioma di pleura, peritoneo, pericardio e vaginale del testicolo), dell'ovaio e, con minore grado di certezza anche di altre sedi (faringe, apparato digerente), nonché affezioni di minore gravità quali placche pleuriche e ispessimenti pleurici⁽¹⁾. La potenza cancerogena è maggiore per le fibre di anfibolo ma comunque anche le fibre di crisotilo sono causa delle neoplasie del polmone e del mesotelioma, dell'asbestosi e delle patologie pleuriche benigne⁽⁴⁾. Le fibre di amianto nel loro insieme possono essere considerate come il più importante cancerogeno negli ambienti di lavoro, per la diffusione dell'esposizione e per la gravità degli effetti, oltre che per la persistenza nell'ambiente: il numero di morti causate annualmente nel mondo dall'esposizione ad amianto supera 100.000^(1,5). Una parte di questi eventi è causata dall'esposizione non lavorativa, di tipo ambientale o domestico⁽⁶⁾.

Il consumo di amianto in Italia è stato trascurabile fino al secondo dopoguerra, è poi cresciuto rapidamente fino a 132.358 tonnellate nel 1970 e 180.528 tonnellate nel 1980, anno di massimo consumo, poi declinando e cessando del tutto a seguito del decreto legislativo 257/1992 che ne vieta il commercio, la produzione e l'utilizzo⁽⁷⁾. La stima del numero di lavoratori esposti in Italia, secondo lo studio CAREX è stato di 352.691 nel 1990-93, e ancora di 76.100 nel 2005, per via della presenza di materiali in amianto in opera considerando anche gli addetti alle attività di bonifica⁽⁸⁾. I settori industriali maggiormente interessati sono stati la produzione di cemento amianto, la coibentazione e la protezione dalle alte temperature, in particolare nei veicoli ferroviari, nella costruzione navale e negli impianti industriali, la produzione di tessuti in amianto e di

materiali di attrito^(8,9). L'esposizione ad amianto è tuttora rilevante in molti paesi, considerando che i dati più recenti indicano una produzione di circa 2 milioni di tonnellate, interamente di crisotilo⁽⁷⁾ ed un uso prevalente in paesi con minori tutele per l'ambiente ed i lavoratori^(10,11). Tra le diverse patologie conseguenza dell'esposizione a fibre di amianto, oggi ha assunto un rilievo particolare il mesotelioma maligno, la neoplasia maligna primitiva delle sierose, che può interessare la pleura, il peritoneo, il pericardio e la tunica vaginale del testicolo. In Italia è stato costituito ai sensi del d.leg 257/1992 il Registro Nazionale del Mesotelioma (ReNaM). L'incidenza di Mesotelioma stimata dal ReNaM nel 2011 (dati più recenti disponibili) è stata per il mesotelioma della pleura di 3,64 casi per 100.000 persone anno tra gli uomini e 1,32 per 100.000 tra le donne e per il mesotelioma peritoneale rispettivamente di 0,22 e 0,10 casi per 100.000 persone anno, corrispondenti a circa 1500 casi per anno⁽⁹⁾, a cui devono aggiungersi i casi di tumore polmonare, stimati almeno nello stesso numero⁽¹²⁾. Tra 80 e 90% dei casi di mesotelioma in Italia è attribuito all'esposizione lavorativa e la distribuzione spaziale dell'incidenza del mesotelioma rispecchia la diffusione della produzione e dell'utilizzo di materiali in amianto⁽¹²⁾.

Una revisione delle conoscenze relative all'epidemiologia ed alle diverse tematiche di sanità pubblica conseguenti all'esposizione ad amianto è stata condotta per la II e la III Consensus Conference Italiana sul Mesotelioma Maligno della Pleura⁽¹³⁻¹⁶⁾.

La relazione causale tra esposizione ad amianto e neoplasia è ampiamente riconosciuta oltre che per il mesotelioma, anche per il tumore del polmone, del laringe e dell'ovaio⁽¹⁾. La relazione tra esposizione ad amianto e incidenza di patologia presenta una relazione dose-risposta^(4,15,16). Per quanto riguarda il tumore polmonare la relazione è di semplice proporzionalità diretta con l'esposizione cumulativa⁽¹⁷⁾. La relazione tra incidenza di mesotelioma ed esposizione ad amianto invece è più complessa e tiene conto dell'esposizione cumulativa e del tempo trascorso dall'inizio dell'esposizione, questo termine indicato con il termine di 'latenza'⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Molte delle informazioni di cui disponiamo, in particolare sugli effetti dell'esposizione ambientale ad amianto, provengono dagli studi condotti nell'area di Casale Monferrato. La città di Casale Monferrato ha ospitato dal 1907 al 1986 il maggiore stabilimento italiano di produzione di cemento amianto, appartenente al gruppo Eternit. Le condizioni di esposizione causate dallo stabilimento e dall'uso diffuso, e spesso sconsiderato, di materiali in amianto hanno determinato una vera epidemia di mesotelioma tra i lavoratori e tra i residenti. Le prime osservazioni scientifiche di un aumento della frequenza

di malattie connesse all'esposizione ad amianto, in particolare tumori della pleura, risalgono all'inizio degli anni '80. Gli studi condotti successivamente hanno contribuito alle conoscenze su diversi aspetti delle conseguenze per la salute dell'esposizione alle fibre di amianto⁽¹⁸⁾. La tabella 1 presenta il risultato di un recente studio condotto nell'area di Casale Monferrato che evidenzia chiaramente l'incremento del rischio relativo di mesotelioma con l'incremento della dose cumulativa di esposizione ad amianto⁽¹⁹⁾. Lo stesso trend si osserva limitando l'analisi dei dati ai soggetti che non hanno avuto esposizione lavorativa ma solo di tipo ambientale o domestico. Il rischio di mesotelioma con la latenza dall'inizio dell'esposizione ad amianto nei primi studi era ritenuto crescere continuamente, secondo una funzione esponenziale con una potenza stimata tra 3 e 4⁽¹⁷⁾ ma in studi più recenti è stato evidenziato che la tendenza all'aumento del rischio appare attenuarsi dopo latenze molto lunghe, superiori a 40 anni⁽²⁰⁻²³⁾. Un contributo a queste indagini è stato fornito con l'analisi dell'andamento del rischio di mesotelioma con la latenza nella coorte dei lavoratori della Eternit di Casale Monferrato^(20,23). La tabella 2 riproduce il risultato ottenuto dall'analisi della latenza nella coorte dei lavoratori della Eternit. E' stato testato un modello statistico in cui al termine esponenziale positivo per la latenza, è stato aggiunto anche un termine esponenziale negativo, per interpretare matematicamente la riduzione dell'incremento del rischio osservata da diversi autori. Dal punto di vista biologico la variazione che descrive questo termine corrisponde a quanto atteso con una riduzione del carico di fibre nell'organo bersaglio. Il contributo di questo termine è statisticamente significativo per il mesotelioma pleurico, ma non per il mesotelioma peritoneale. L'ipotesi di una riduzione del carico di fibre è supportata da osservazioni autoptiche che mostrano un decremento del carico polmonare di fibre di amianto con il trascorrere del tempo dalla cessazione dell'esposizione⁽²⁴⁾.

Una parte rilevante delle ricerche sul Mesotelioma Maligno in corso presso l'Università del Piemonte Orientale riguardano l'analisi dei fattori di rischio genetici e sono condotte dal gruppo di ricerca della Prof. Dianzani in collaborazione con il gruppo del Prof. Matullo dell'Università di Torino⁽²⁵⁾. Queste indagini hanno dapprima valutato l'effetto di mutazioni puntiformi a carico di geni del DNA-Repair, identificando un aumento del rischio di mesotelioma per alterazioni del gene XRCC1⁽²⁶⁾. Successivamente le ricerche condotte per valutare l'associazione con fattori genetici a basso rischio hanno identificato con un GWAS alterazioni a carico di altri geni, tra cui in particolare il gene FOXK1, che codifica per un interattore di BAP1⁽²⁷⁾. Peraltro le analisi di replica condotte in Australia hanno fornito risultati poco sovrapponibili⁽²⁸⁾ E'

stata anche analizzata l'interazione tra amianto e i polimorfismi genetici così identificati, osservando che l'esposizione a fibre mantiene sempre un ruolo predominante nella eziologia del mesotelioma e che per alcuni geni si osserva una interazione più che moltiplicativa con l'esposizione a fibre⁽²⁹⁾. Successivamente la ricerca si è rivolta a valutare gli effetti delle mutazioni genetiche a carico del gene BAP1, un gene oncosoppressore frequentemente mutato nel tessuto tumorale. La mutazione germinale di BAP1 causa una sindrome familiare con la presenza di mesotelioma, melanoma dell'uvea e altri tumori maligni, scoperta nel 2011⁽³⁰⁾. Le indagini condotte presso UPO hanno ampliato il numero di famiglie affette da sindrome BAP1 ma hanno anche escluso che BAP1 sia rilevante nell'eziologia dei mesoteliomi non familiari⁽³¹⁾. In ultimo nel 2017 Betti et al.⁽³²⁾ hanno osservato come esista una maggiore sensibilità all'esposizione ad amianto nei soggetti portatori di una mutazione a carico di un gene del riparo del DNA. Questi studi mostrano l'importanza dell'integrazione tra studi epidemiologici di popolazione e studi genetici.

Tutte le esposizioni	Casi	Controlli	OR (95% CI)
Fibre/ml-anno	N (%)	N (%)	
background (<0.1)	8 (4.0)	106 (30.5)	1 (ref)
>=0.1 - <1	26 (13.0)	108 (31.0)	4.4 (1.7-11.3)
>=1 - <10	113 (56.5)	115 (33.0)	17.5 (7.3-41.8)
>=10	53 (26.5)	19 (5.5)	62.1 (22.2-173.2)
Totale	200 (100.0)	348 (100.0)	

Solo i soggetti senza esposizione lavorativa	Casi	Controlli	OR (95% CI)
Fibre/ml-anno	N (%)	N (%)	
background (<0.1)	7 (8.3)	85 (42.3)	1 (ref)
>=0.1 - <1	15 (17.9)	58 (28.9)	3.8 (1.3-11.1)
>=1 - <10	57 (67.9)	56 (27.9)	14.8 (5.7-38.6)
>=10	5 (6.0)	2 (1.0)	23.3 (2.9-186.9)
Totale	84 (100.0)	201 (100.0)	

Tabella 1: Studio caso controllo sul mesotelioma maligno a Casale Monferrato. Rischio di Mesotelioma per esposizione cumulativa ad amianto¹⁹.

Modello	Parametri	Valori stimati (Intervallo di Confidenza al 95%)	
		Tumori della pleura	Tumori del peritoneo
Modello con eliminazione	K	2,95 (1,23; 4,67)	0,74 (-1,28; 2,76)
	Λ	0,06 (0,01; 0,12)	-0,05 (-0,11; 0,02)
Modello tradizionale	K	1,27 (0,89; 1,64)	2,12 (1,40; 2,83)
Confronto tra i due modelli	LR test	p=0,02	p=0,22

Tabella 2: Analisi del ruolo della latenza dopo esposizione ad amianto nell'eziologia del mesotelioma maligno. Confronto tra i parametri stimati dal modello con eliminazione e dal modello tradizionale²⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Aitio A, Attfield MD, Cantor KP, Demers PA, Fowler BA, Fubini B, Gérin M, Goldberg M, Grandjean P, Hartwig A, Heinrich U, Henderson R, Ikeda M, Infante PF, Kane AB, Kauppinen T, Landrigan PJ, Lunn R, Merletti F, Muhle H, Rossman TG, Samet J, Siemiatycki J, Stayner L, Waalkes MP, Ward EM, Ward JM, Bateson TF, Huici-Montagud A, Larsen PB, Rice F, Sams II RL, Schubauer-Berigan M, Addison J, Bernstein D, Bird MG, Bochmann F, Bromfield G, Crosignani P, Deubner D, Eldan M, Gamble JF, Goodman JE, Grimsrud TK, Hoskins J, Kovalevskiy E, Lemen RA, Morfeld P, Neumeister L, Oberdörster G, Oller A, Baan R, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Coglianò RV, El Ghissassi F, Freeman C, Galichet L, Grosse Y, Guha N, Lauby-Secretan B, Olsson A, Straif K, Olin S, Kang H, Keefe A, Egraz S, Javin M, Kajo B, Lorenzen-Augros H, Racinoux K, Elbers E, Hameau AS, Moutinho S, Russell D; *IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Asbestos*. In: "Arsenic, metals, fibres, and dusts, Vol 100C, A review of human carcinogens", 2012:219-310, IARC, Lyon.
2. Aitio A, Attfield MD, Cantor KP, Demers PA, Fowler BA, Fubini B, Gérin M, Goldberg M, Grandjean P, Hartwig A, Heinrich U, Henderson R, Ikeda M, Infante PF, Kane AB, Kauppinen T, Landrigan PJ, Lunn R, Merletti F, Muhle H, Rossman TG, Samet J, Siemiatycki J, Stayner L, Waalkes MP, Ward EM, Ward JM, Bateson TF, Huici-Montagud A, Larsen PB, Rice F, Sams II RL, Schubauer-Berigan M, Addison J, Bernstein D, Bird MG, Bochmann F, Bromfield G, Crosignani P, Deubner D, Eldan M, Gamble JF, Goodman JE, Grimsrud TK, Hoskins J, Kovalevskiy E, Lemen RA, Morfeld P, Neumeister L, Oberdörster G, Oller A, Baan R, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Coglianò RV, El Ghissassi F, Freeman C, Galichet L, Grosse Y, Guha N, Lauby-Secretan B, Olsson A, Straif K, Olin S, Kang H, Keefe A, Egraz S, Javin M, Kajo B, Lorenzen-Augros H, Racinoux K, Elbers E, Hameau AS, Moutinho S, Russell D; *IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Erionite*. In: "Arsenic, metals, fibres, and dusts Vol. 100C, A review of human carcinogens", 2012:311-316, IARC, Lyon.
3. Bateson TF, Bugge MD, Comba P, Debia M, Dion C, Fubini B, Guseva Canu I, Jaurand MC, Kane AB, Kobayashi N, Kuempel ED, Morgan DL, Morimoto Y, Møller P, Pinkerton KE, Sargent L, Savolainen K, Stayner L, Tsuda H, Vermeulen R, Yu IJ, Ben Amara A, Dekhil A, Gouze ME, Thieriet N, Choi J, Falette N, Førelund S, Holthe T, Joas A, Muller-Bondue J, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Carel R, El Ghissassi F, Grosse Y, Guha N, Guyton K, Lauby-Secretan B, Loomis D, Mattock H, Martuzzi M, Scoccianti C, Straif K, Egraz S, Javin M, Kajo B, Leroux A, Lorenzen-Augros H, Blavoyer N, Elbers E, Quennehen S, Mitchell J; *IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Fluoro-edenite*. In: "Some nanomaterials and some fibres Volume 111", 2014:215-242, IARC, Lyon.
4. Hodgson JT, Darnton A. *The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure*. *Ann Occup Hyg*. 2000;44:565-601.
5. Collegium Ramazzini. *The 18th Collegium Ramazzini statement: The global health dimensions of asbestos and asbestos-related diseases*. *Scand J Work Env Hea*. 2016;42:86-90.
6. Mirabelli D, Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M, Corfiati M, Di Marzio D, Scarselli A, Verardo M, Mirabelli D, Gennaro V, Mensi C, Schallemborg G, Merler E, Negro C, Romanelli A, Chellini E, Silvestri S, Cocchioni M, Pascucci C, Stracci F, Ascoli V, Trafficante L, Angelillo I, Musti M, Cavone D, Cauzillo G, Tallarigo F, Tumino R, Melis M; *ReNaM Working Group. Malignant mesothelioma due to non-occupational asbestos exposure from the Italian national surveillance system (ReNaM): epidemiology and public health issues*. *Occup Environ Med*. 2015;72:648-655.

7. Virta RL. *Worldwide asbestos supply and consumption trends from 1900 through 2003: U.S. Geological Survey Circular 1298*. 2006. <http://pubs.usgs.gov/circ/2006/1298/index.html>.
8. Mirabelli D, Kauppinen T. *Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database*. Int J Occup Env Heal. 2005;11:53-63.
9. Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M, Branchi C, Corfiati M, Di Marzio D, Pirino F, Scarselli A, Iavicoli S, Verardo M, Mirabelli D, Gennaro V, Mensi C, Schallenberg G, Merler E, Negro C, Romanelli A, Chellini E, Cocchioni M, Stracci F, Forastiere F, Trafficante L, Angelillo I, Musti M, Cauzillo G, Tallarigo F, Tumino R, Melis M, Mazzoleni G, Carrozza F e gruppo di lavoro ReNaM. *Quinto rapporto. Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi*. INAIL, 2015, Milano.
10. Frank AL, Joshi TK. *The global spread of asbestos*. Ann Glob Health. 2014;80:257-262.
11. Pasetto R, Terracini B, Marsili D, Comba P. *Occupational burden of asbestos-related cancer in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico*. Ann Glob Health. 2014;80:263-268.
12. Barone-Adesi F, Mirabelli D, Magnani C. *Rischio di tumore del polmone negli ex-esposti ad amianto*. Epidemiol Prev. 2016;40(Suppl 1):20-25.
13. Pinto C, Novello S, Torri V, Ardizzoni A, Betta PG, Bertazzi PA, Casalini GA, Fava C, Fubini B, Magnani C, Mirabelli D, Papotti M, Ricardi U, Rocco G, Pastorino U, Tassi G, Trodella L, Zompatori M, Scagliotti G. *Second Italian consensus conference on malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations*. Cancer Treat Rev. 2013;39:328-339.
14. Novello S, Pinto C, Torri V, Porcu L, Di Maio M, Tiseo M, Ceresoli G, Magnani C, Silvestri S, Veltri A, Papotti M, Rossi G, Ricardi U, Trodella L, Rea F, Facciolo F, Granieri A, Zagonel V, Scagliotti G. *The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations*. Crit Rev Oncol Hemat. 2016;104:9-20.
15. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, Bertazzi PA, Bianchi C, Chellini E, Gennaro V, Marinaccio A, Menegozzo M, Merler E, Merletti F, Musti M, Pira E, Romanelli A, Terracini B, Zona A. *Pleural Mesothelioma: Epidemiological and Public Health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma*. Med Lav. 2013;104: 191-202.
16. Magnani C, Bianchi C, Chellini E, Consonni D, Fubini B, Gennaro V, Marinaccio A, Menegozzo M, Mirabelli D, Merler E, Merletti F, Musti M, Oddone E, Romanelli A, Terracini B, Zona A, Zocchetti C, Alessi M, Baldassarre A, Dianzani I, Maule M, Mensi C, Silvestri S. *III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues*. Med Lav. 2015;106:325-332.
17. Cox A, Baker WO, Kennedy D, Powers CW, Samet J, Barrett JC, Burdett G, Davis JMG, Powers CW, Shaikh R, Cooper R, Grot R, Horvitz D, Lippmann M, Peto J, Bloom S, Lubeznyi L, Satterfield M, Stakutis M, Swift M, Wilson E, Upton AC, Barrett JC, Becklake MR, Chatfield E, Davis JMG, Gamsu G, Langer A, Lee RJ, Mossman BT, Morse R, Nicholson TWJ, Same J, Wagner JC, Kinney DP; Health Effects Institute. *Asbestos in public and commercial buildings: A literature review and synthesis of current knowledge*. Health Effects Institute-Asbestos Research, 1991, Cambridge Massachusetts.
18. Magnani C, Ferrante D, Granieri A, Silvestri S, Mirabelli D. *Il caso di Casale Monferrato*. In: "AMIANTO. Un fantasma del passato o una storia infinita?", 2017: 97-114, New Press, Como.
19. Ferrante D, Mirabelli D, Tunesi S, Terracini B, Magnani C. *Pleural mesothelioma and occupational and non-occupational asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment*. Occup Environ Med. 2016;73:147-153.

20. Barone-Adesi F, Ferrante D, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, Terracini B, Magnani C. *Long-term mortality from pleural and peritoneal cancer after exposure to asbestos: possible role of asbestos clearance*. Int J Cancer. 2008;123:912-916.
21. Berry G. *Models for mesothelioma incidence following exposure to fibers in terms of timing and duration of exposure and the biopersistence of the fibers*. Inhal Toxicol. 1999;11:111-130.
22. Berry G, Reid A, Aboagye-Sarfo P, de Klerk NH, Olsen NJ, Merler E, Franklin P, Musk AW. *Malignant mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom (Western Australia) after more than 50 years follow-up*. Brit J Cancer. 2012;106:1016-1020.
23. Reid A, de Klerk NH, Magnani C, Ferrante D, Berry G, Musk AW, Merler E. *Mesothelioma risk after 40 years since first exposure to asbestos: a pooled analysis*. Thorax. 2014;69:843-850.
24. Berry G, Pooley F, Gibbs A, Harris JM, McDonald JC. *Lung fiber burden in the Nottingham gas mask cohort*. Inhal Toxicol. 2009;21(2):168-172.
25. Betti M, Aspesi A, Sculco M, Matullo G, Magnani C, Dianzani I. *Ruolo dei fattori di rischio genetico nello sviluppo del mesotelioma pleurico da esposizione all'amianto*. In: "AMIANTO. Un fantasma del passato o una storia infinita?", 2017: 485-496, New Press, Como.
26. Betti M, Ferrante D, Padoan M, Guarrera S, Giordano M, Aspesi A, Mirabelli D, Casadio C, Ardisson F, Ruffini E, Betta PG, Libener R, Guaschino R, Matullo G, Piccolini E, Magnani C, Dianzani I. *XRCC1 and ERCC1 variants modify malignant mesothelioma risk: a case-control study*. Mutat Res-Fund Mol M. 2011;708:11-20.
27. Matullo G, Guarrera S, Betti M, Fiorito G, Ferrante D, Voglino F, Cadby G, Di Gaetano C, Rosa F, Russo A, Hirvonen A, Casalone E, Tunesi S, Padoan M, Giordano M, Aspesi A, Casadio C, Ardisson F, Ruffini E, Betta PG, Libener R, Guaschino R, Piccolini E, Neri M, Musk AW, de Klerk NH, Hui J, Beilby J, James AL, Creaney J, Robinson BW, Mukherjee S, Palmer LJ, Mirabelli D, Ugolini D, Bonassi S, Magnani C, Dianzani I. *Genetic Variants Associated with Increased Risk of Malignant Pleural Mesothelioma: A Genome-Wide Association Study*. PLoS One, 2013;8:4.
28. Cadby G, Mukherjee S, Musk AW, Reid A, Garlepp M, Dick I, Robinson C, Hui J, Fiorito G, Guarrera S, Beilby J, Melton PE, Moses EK, Ugolini D, Mirabelli D, Bonassi S, Magnani C, Dianzani I, Matullo G, Robinson B, Creaney J, Palmer LJ. *A genome-wide association study for malignant mesothelioma risk*. Lung Cancer. 2013;82: 1-8.
29. Tunesi S, Ferrante D, Mirabelli D, Andorno S, Betti M, Fiorito G, Guarrera S, Casalone E, Neri M, Ugolini D, Bonassi S, Matullo G, Dianzani I, Magnani C. *Gene-asbestos interaction in malignant pleural mesothelioma susceptibility*. Carcinogenesis. 2015;36:1129-1136.
30. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, Cox NJ, Dogan AU, Pass HI, Trusa S, Hesdorffer M, Nasu M, Powers A, Rivera Z, Comertpay S, Tanji M, Gaudino G, Yang H, Carbone M. *Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma*. Nat Genet. 2011;43:1022-1025.
31. Betti M, Casalone E, Ferrante D, Romanelli A, Grosso F, Guarrera S, Righi L, Vatrano S, Pelosi G, Libener R, Mirabelli D, Boldorini R, Casadio C, Papotti M, Matullo G, Magnani C, Dianzani I. *Inference on germline BAP1 mutations and asbestos exposure from the analysis of familial and sporadic mesothelioma in a high-risk area*. Gene Chromosome Canc. 2015;54:51-62.
32. Betti M, Casalone E, Ferrante D, Aspesi A, Morleo G, Biasi A, Sculco M, Mancuso G, Guarrera S, Righi L, Grosso F, Libener R, Pavesi M, Mariani N, Casadio C, Boldorini R, Mirabelli D, Pasini B, Magnani C, Matullo G, Dianzani I. *Germline mutations in DNA repair genes predispose asbestos-exposed patients to malignant pleural mesothelioma*. Cancer Lett. 2017; 405:38-45.

LA STIMOLAZIONE TRANSCRANICA NON INVASIVA IN RIABILITAZIONE

Alessandra Del Felice, Castiglia Leonora, Stefano Masiero

Dipartimento di Neuroscienze – Sez. Riabilitazione, Università degli Studi di Padova,
Via Nicolò Giustiniani 2, 35128 Padova
Mail: alessandra.delfelice@unipd.it

Parole chiave: *Stimolazione transcranica non invasiva*
Stimolazione magnetica transcranica
Stimolazione transcranica a corrente diretta
Riabilitazione
Patologie neurologiche

Key words: *Non-invasive brain stimulation*
Transcranial magnetic stimulation
Transcranial direct stimulation
Rehabilitation
Neurological disorder

Riassunto

La stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) ha preso slancio come tecnica in grado di migliorare e modulare le funzioni cerebrali. La stimolazione transcranica magnetica (TMS) impiega campi magnetici per depolarizzare gli assoni neuronali; essa può essere somministrata con differenti paradigmi (a singolo impulso, ripetitiva, protocollo theta-burst) per aumentare o diminuire l'eccitabilità. La stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) utilizza correnti elettriche di bassa intensità, che modificano le cariche elettriche nello spazio extracellulare e modulano la soglia neuronale. La polarità di stimolazione determina gli effetti sull'eccitabilità; sono stati sviluppati anche pattern di stimolazione alternativi, come quella con corrente alternata (tACS) o la stimolazione random noise (RNS). Al momento, l'unico utilizzo approvato in ambito clinico riguarda la TMS ripetitiva per il trattamento della depressione maggiore, ma queste tecniche sono state testate in un ampio numero di condizioni. I livelli di evidenza di efficacia sono spesso non certi,

principalmente per limitazioni dei disegni degli studi, come ridotta dimensione campionaria o partecipanti non omogenei o interventi non basati sui meccanismi fisiopatologici. Al fine di superare queste limitazioni, sono state raccomandate nuove linee di ricerca, le quali mirano ad individuare come obiettivo delle NIBS specifiche attività cerebrali rilevate con l'elettroencefalografia (EEG) o la magnetoencefalografia (MEG). Un ulteriore sviluppo è l'uso congiunto delle NIBS, soprattutto della TMS, con l'EEG: questa tecnica permette una comprensione delle reazioni cerebrali a perturbazioni esterne. La TMS e la tDCS sono state ampiamente utilizzate in neuroriabilitazione, come strumento sia prognostico sia terapeutico. TMS può esaminare l'integrità del tratto cortico-spinale anche nella fase acuta dopo una lesione e predire il potenziale di recupero motorio. TMS e tDCS possono essere utilizzate come strumenti terapeutici dopo un insulto neurologico: il razionale è aumentare la funzione dell'area cerebrale lesa ad esempio da un ictus, o aumentare l'attività di strutture ipofunzionanti come nella depressione. L'introduzione della tACS ha permesso di intervenire nella modulazione delle attività cerebrali oscillatorie per sincronizzare o rafforzare l'attività di una determinata area. Malgrado le limitazioni metodologiche menzionate, i risultati sembrano incoraggianti e ulteriori studi sono incorso per definire i parametri di stimolazione ottimali e i criteri di selezione dei soggetti per trattamenti ad hoc.

Abstract

Non-invasive brain stimulation (NIBS) has gained momentum as a technique to improve and modulate cerebral function. Transcranial magnetic stimulation (TMS) deploys electromagnetic fields to depolarize neuronal axons; it can be delivered with different paradigms (single, repetitive, theta-burst stimulation) to increase or decrease excitability. Transcranial direct current stimulation (tDCS) deploys low amplitude electrical currents, which modify electrical charges in the extracellular medium and modulate neuronal threshold. Stimulation polarity determines the effect on excitability; alternative stimulation patterns, e.g. with alternating current (tACS) or random noise stimulation (RNS) have been developed. At the moment of this writing, the only cleared use in clinical settings is for repetitive TMS (rTMS) for the treatment of major depression, but NIBS has been trialled in a number of conditions. Levels of evidence of efficacy are often non conclusive, mainly due to limitation of design of included studies, such small sample size or non-homogeneous participants or interventions not grounded on pathophysiological mechanisms. To overcome this limitations, new lines of research have been suggested, which aim at targeting NIBS with specific brain activities detected with electroencephalography (EEG) or magnetoencephalography (MEG). A further development is the conjunct use of NIBS, mainly TMS, and EEG: this technique allows an insight into cerebral reactions to external perturbation. TMS and tDCS have been largely deployed in neurorehabilitation, both as a prognostic and a

therapeutic tool. TMS can test the integrity of cortico-spinal pathways also in the acute stage after a lesion and predict potential for motor recovery. TMS and tDCS can be used as therapeutic tools after neurological insults: the rationale is of increasing the function of cerebral areas which have been damaged by i.e. a stroke, or to augment activity of hypofunctioning structures i.e. in depression. The introduction of tACS allowed to intervene on modulation of oscillatory brain activities to entrain or reinforce the activity of a given area. Despite the methodological limitations listed above, results seem encouraging and further research is under way to define optimal stimulation paradigms and subjects' selection criteria for *ad hoc* treatments.

Negli ultimi 25 anni l'interesse nell'applicazione delle tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva in ambito terapeutico-riabilitativo è cresciuto notevolmente, come dimostra l'incremento di pubblicazioni scientifiche in merito. Sebbene il loro meccanismo di funzionamento non sia stato ancora pienamente compreso, queste metodiche hanno la potenziale capacità di indurre una plasticità neurale e una riorganizzazione di network cerebrali influenzando i processi di apprendimento e rewiring, concetti su cui la riabilitazione fonda il suo razionale.

Esistono ad oggi diverse tecniche di neuromodulazione non invasiva. Possiamo distinguere due principali gruppi: la stimolazione transcranica magnetica (TMS) e la stimolazione transcranica elettrica (tES). Per ciascuna di esse esistono diverse modalità di applicazione dello stimolo.

I metodi di utilizzo della TMS prevedono:

1. stimolazione a singolo impulso;
2. stimolazione a doppio impulso;
3. stimolazione ripetitiva, cioè stimoli seriatî che si succedono ad intervalli regolari entro certe frequenze;
4. stimolazione ripetitiva con protocolli tipo theta-burst, cioè blocchi di stimoli ripetitivi di breve durata alternati a pause di stimolazione.

Per quanto riguarda, invece, la stimolazione transcranica elettrica, in base alla modalità di applicazione dello stimolo elettrico distinguiamo:

1. stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS);
2. stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS);
3. stimolazione transcranica random noise (tRNS), cioè una stimolazione con frequenza random.

Mentre l'apparecchiatura per la TMS è abbastanza complessa e necessita di training specifico, il set di strumentazione per la tDCS è maneggevole e di facile utilizzo. Questo ha posto le basi per una commercializzazione spesso non controllata di questa strumentazione (che altro non è che una pila di Volta opportunamente adattata), con un boom nell'uso domestico con lo scopo di potenziare funzioni cognitive, mnesiche o motorie seguendo indicazioni "fai-da-te" fornite dal produttore. Tutto ciò ha portato l'International Federation of Clinical Neurophysiology (ICFN) ad emettere nel 2015 un comunicato di allerta sul rischio di autosomministrazione e uso improprio.

Evidenze scientifiche della tDCS e della rTMS

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) e la stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) rappresentano, tra le varie tecniche di neuromodulazione, quelle più studiate e impiegate in ambito clinico e di ricerca. Le applicazioni della tDCS sono al momento limitate all'ambito sperimentale, ma risultato comunque promettenti. In particolare, la tDCS anodica è stata proposta come probabilmente efficace (livello di evidenza B) nel ridurre il dolore in soggetti con fibromialgia, negli episodi depressivi maggiori non farmaco resistenti e nel ridurre il craving in soggetti con vari tipi di dipendenza.⁽¹⁾

Una raccomandazione di livello C (possibile efficacia) per la tDCS anodica è stata formulata per il dolore neuropatico cronico degli arti inferiori. Per contro, la tDCS anodica ha dimostrato essere probabilmente inefficace (livello di evidenza B) nel tinnito cronico e nella depressione maggiore farmaco-resistente⁽¹⁾. Il livello di evidenza rimane insufficiente per quanto riguarda l'utilizzo della stimolazione anodica dell'area motoria ipsilesionale o la catodica dell'area motoria contro-lesionale dopo stroke, nonché per il recupero di afasia post-stroke⁽¹⁾. Una revisione Cochrane ha rilevato una evidenza di moderata/scarsa qualità sull'efficacia della tDCS nel migliorare le prestazioni nelle attività di vita quotidiana dopo stroke⁽²⁾. Da un'altra revisione Cochrane è emersa un'evidenza insufficiente relativamente all'efficacia della tDCS sul miglioramento della qualità di vita e della disabilità e sulla riduzione della discinesia in soggetti con Parkinson⁽³⁾.

Per quanto concerne la stimolazione magnetica, la rTMS ad alta frequenza si è dimostrata sicuramente efficace (livello A) nel dolore neuropatico e nella depressione maggiore.⁽⁴⁾ Questo riconosciuto effetto antidepressivo della rTMS ha portato la Food and Drug Administration (FDA) ad approvare tale metodica per il trattamento della depressione maggiore, specialmente nella fase acuta della forma farmaco-resistente.

Una raccomandazione di livello B (probabile efficacia) è stata proposta per⁽⁴⁾:

- rTMS a bassa frequenza nella depressione maggiore, nello stroke cronico
- rTMS ad alta frequenza per i sintomi negativi della schizofrenia, nei sintomi depressivi associati al Parkinson, nello stroke .

Numerose sono, poi, le indicazioni di livello C (possibile efficacia) della rTMS: nel tinnito, nelle allucinazioni uditive nella schizofrenia, sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS) tipo I, nei sintomi motori del Parkinson, nella fase acuta e post-acuta dello stroke, nel neglect post-stroke in fase post-

acuta, nell'epilessia, nel disturbo post-traumatico da stress, nel ridurre il consumo di sigarette. Non esiste, invece, un livello di evidenza sufficiente per raccomandare l'uso terapeutico della rTMS in soggetti con distonia⁽⁴⁾.

Stimolazione magnetica transcranica

La stimolazione magnetica transcranica consiste nell'applicazione di un campo magnetico localizzato a livello dello scalpo in grado di generare una corrente elettrica nel tessuto nervoso, la quale interferisce momentaneamente con l'attività di una popolazione di neuroni corticali esitando in un incremento o interruzione dell'attività stessa (depolarizzazione o iperpolarizzazione).

Il funzionamento della TMS si basa sul principio dell'induzione elettromagnetica di Faraday, secondo il quale una corrente variabile che attraversa una bobina genera un campo magnetico variabile il quale a sua volta induce un flusso di corrente all'interno di un circuito elettrico che vi si trova immerso. La TMS sembra attivare le cellule nervose sia agendo in maniera indiretta stimolando gli interneuroni corticali (disposti in parallelo rispetto alla corteccia cerebrale), sia in modo diretto sulle cellule piramidali. Questo duplice risultato è stato osservato con registrazioni intraoperatorie dal midollo spinale, dove si ottiene un primo spike, l'onda D, provocata dall'eccitazione diretta dei neuroni piramidali, e successivamente una serie di onde I, provocate dalla stimolazione indiretta dei neuroni piramidali mediante gli interneuroni corticali.

Strumentazione della TMS

Per quanto riguarda i suoi componenti fondamentali, l'apparecchiatura per la TMS è costituita da un'unità principale (composta, a sua volta, da un sistema di carica, un generatore, uno o più condensatori e un interruttore di scarica) e da una bobina collegata al corpo centrale da un cavo. È importante precisare che esistono due tipi di circuiti alla base di due diverse tipologie di stimolazione:

- un circuito stimolatore monofasico, comprendente un condensatore elettrolitico che presenta il vantaggio di essere di piccole dimensioni e a basso costo; tale circuito risulta, però, meno efficiente per notevole dispersione dell'energia e necessita di una completa ricarica del condensatore per il ciclo successivo, motivo per cui viene principalmente utilizzato per la stimolazione a singolo impulso;
- un circuito stimolatore bifasico, in cui il condensatore non è polarizzato e non è bloccato, a differenza del precedente; esso garantisce intervalli inter-impulso brevi, una rapida ricarica del condensatore e minore dispersione di energia; esso viene utilizzato per la stimolazione ripetitiva.

La bobina è l'estremità mobile della strumentazione che viene posizionata sullo scalpo del soggetto in modo da stimolare determinate regioni corticali. Le bobine o coil vengono classificati in base alla loro forma, in quanto questa influisce sulla morfologia del campo magnetico generato. Esistono coil circolari in cui il campo magnetico ha intensità massima alla periferia del coil stesso. I coil a figura di otto o "a farfalla" sono formati da due spire affiancate e generano un campo magnetico il cui picco di intensità è localizzato nel punto di minima distanza tra le due spire, permettendo quindi una stimolazione più focale. Diversi sono i parametri di cui bisogna tener conto in quanto questi influiscono sull'effetto della stimolazione. Tra questi, sono da ricordare la frequenza e l'intensità di stimolazione, la geometria e l'orientamento della bobina.

Tipologie di stimolazione e applicazioni della TMS

Come precedentemente evidenziato, esistono diversi protocolli di stimolazione:

- TMS a singolo impulso, che consiste nella somministrazione di un singolo impulso. Questa metodica viene comunemente utilizzata in pratica clinica per misurare la soglia motoria, cioè la minima intensità necessaria per indurre una contrazione nel muscolo innervato dall'area motoria stimolata, parametro che riflette l'eccitabilità corticale. Viene utilizzata anche per studiare il tempo di conduzione delle vie cortico-spinali;
- TMS a doppio impulso, in cui vengono erogati 2 stimoli appaiati (che possono essere sopra o sotto la soglia motoria rispettivamente a seconda della modulazione che si vuole indurre) con intervallo inter-stimolo (inter-stimulus interval – ISI) di pochi millisecondi variabile a seconda dell'effetto o del circuito da studiare;
- stimolazione ripetitiva, che prevede la somministrazione di un treno ripetitivo di impulsi, con diverse frequenze per ottenere aumento o diminuzione dell'eccitabilità corticale.
- Protocolli in cui brevi sequenze di stimoli ripetitivi si alternano ad intervalli liberi vengono denominati pattern di theta burst-stimulation.

La TMS a singolo impulso produce degli effetti transitori e permette una valutazione funzionale del tratto corticospinale, ad esempio tramite misurazione della soglia di eccitabilità neuronale e del tempo di conduzione centrale. La sede di stimolo è convenzionalmente definita "hot spot", ossia la regione dello scalpo in cui risulta più semplice evocare un potenziale evocato motorio (PEM), definito come la risposta, identificata a livello muscolare

tramite registrazione elettromiografica, dovuta a una stimolazione corticale o del midollo spinale.

Del PEM è possibile studiare varie caratteristiche:

- latenza, ampiezza e durata;
- tempo di conduzione centrale, che rappresenta la differenza in latenza tra i PEM indotti dalla stimolazione della corteccia motoria e quelli evocati dalla stimolazione delle radici dei nervi spinali;
- soglia motoria: è definita come l'intensità sufficiente a suscitare un MEP di ampiezza minima di 50 μ V in almeno il 50% di stimolazioni successive; rappresenta un indice di eccitabilità del tratto corticospinale;
- periodo silente: rappresenta la fase refrattaria immediatamente successiva ad un PEM, causata da uno stimolo sovrasoglia erogato durante contrazione tonica volontaria ed evidenziata da un'interruzione dell'attività elettromiografica. E' un parametro importante per lo studio dei meccanismi inibitori corticali. I PEM hanno una buona predittività nel recupero funzionale post-stroke. È stata infatti dimostrata una correlazione tra assenza di PEM in fase acuta e scarso recupero della motricità della mano dopo stroke⁽⁵⁾.

La TMS, peraltro, rientra nel protocollo Predict Recovery Potential (PREP) utilizzato per predire il recupero funzionale dell'arto superiore dopo stroke a 3 mesi⁽⁶⁾. Questo algoritmo combina l'uso di misure cliniche con biomarkers neurologici nei primi giorni dopo ictus. Nello specifico, esso comprende una valutazione con una scala clinica, il SAFE score (Shoulder Abduction, Finger Extension), a 72 h. Se questo è inferiore a 8, si richiede un approfondimento con TMS o esame neuroradiologico. La TMS viene utilizzata per determinare la presenza o assenza del PEM dell'estensore radiale del carpo e del I interosseo dorsale da 5 a 7 giorni dopo l'ictus. L'aggiunta della TMS aumenta l'accuratezza dello score PREP fino al 70%, sottolineando l'importanza di valutare la funzionalità del tratto corticospinale in pazienti con deficit motorio severo. Il PREP score ha dimostrato di aumentare l'efficacia del trattamento riabilitativo e di essere associato ad una riduzione del tempo di degenza.

Il protocollo di stimolazione a doppio impulso consente, invece, di studiare i fenomeni di eccitazione-inibizione intracorticale (entrambi gli impulsi applicati allo stesso emisfero in corrispondenza di uno stesso punto della corteccia motoria) e di inibizione transcallosale (stimoli applicati a entrambi gli emisferi). Se l'intervallo tra i due impulsi intracorticali è molto

breve (1-6 ms) o molto lungo (50-200 ms), si ottiene un effetto inibitorio, mentre la facilitazione delle risposte viene ottenuta impiegando intervalli interstimolo intermedi (8-20 ms).

La rTMS possiede effetti di maggiore durata rispetto ai precedenti protocolli. Grazie alla possibilità di modulare l'eccitabilità corticale, trova impiego non solo in ambito sperimentale o diagnostico, ma anche nell'ambito clinico. L'effetto varia a seconda della frequenza di stimolazione utilizzata: se bassa (<1Hz) inibisce temporaneamente l'eccitabilità cerebrale, mentre l'uso di una frequenza superiore è facilitatorio.

La rTMS è in grado di indurre potenziali d'azione aumentando il timing di scarica neuronale, talvolta anche con stimolo sottosoglia ⁷. Il perdurare degli effetti della rTMS consente il suo utilizzo sia "on-line" cioè durante lo svolgimento di un compito d'interesse, sia "off-line" consentendo la valutazione degli effetti prima e dopo la stimolazione.

La Theta Burst Stimulation (TBS) consiste nell'utilizzo di clusters di triplette di impulsi a 50 Hz, ripetuti ad una frequenza di 5 Hz (ovvero 5 volte al secondo o ogni 200 ms).

Esistono paradigmi differenti:

- la TBS continua (cTBS), in cui uno dei paradigmi classici prevede che venga somministrato un treno di 200 impulsi di 40 secondi, che induce effetti inibitori;
- la TBS intermittente (iTBS), in cui uno dei paradigmi più utilizzati prevede un treno di impulsi della durata di 2 secondi ripetuto ogni 10 secondi (8 secondi di pausa) per un totale di 190 secondi, che induce effetti facilitatori.

In ambito riabilitativo, la rTMS è stata testata in diversi quadri clinici, tra cui il recupero motorio post-stroke. Questo utilizzo si basa sulla teoria del "disequilibrio interemisferico", cioè dell'aumento dell'eccitabilità corticale, correlato di un aumento di funzione, dell'area omologa controlaterale a quella lesionata. Questo meccanismo fisiologico, che in fase acuta ha una funzione vicariante che cerca di compensare il deficit dell'area lesionata, produce a lungo termine un meccanismo di cosiddetta plasticità maladattativa: l'aumento di funzione dell'area omologa integra impedisce a quella lesionata di riprendere una tentativo funzione, bloccando quindi i meccanismi di recupero. Alla luce di questo fenomeno, un utilizzo delle tecniche di neuromodulazione, rTMS nei primi studi e successivamente tDCS, ha cercato di indurre un bilanciamento di eccitabilità tra i due emisferi, cercando di aumentare quella dell'emisfero leso o ridurre quella dell'emisfero sano

Tecniche combinate

È possibile predisporre protocolli sperimentali che prevedano l'uso combinato della TMS con altre metodiche di neuroradiologia o di neurofisiologia, come la tomografia ad emissione di positroni (PET), la tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT), la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e l'elettroencefalogramma (EEG). In particolare, la co-registrazione EEG-TMS risulta essere un campo di ricerca promettente per i risvolti in ambito riabilitativo. Grazie alla sua elevata risoluzione temporale, l'EEG consente di monitorare le risposte corticali evocate da un singolo impulso TMS, i cosiddetti potenziali corticali evocati dalla stimolazione magnetica (TMS-evoked potential - TEP). Questo tipo di approccio può essere impiegato per lo studio della connettività e della reattività cerebrale mediante l'utilizzo rispettivamente della distribuzione sullo scalpo e dell'ampiezza dei TEP.

Uno studio di co-registrazione EEG-TMS ha mostrato come l'assenza sia di PEM sia di TEP correla con un outcome non favorevole in soggetti dopo ictus cerebrale, suggerendo la presenza della componente N100 del TEP come fattore prognostico positivo nella fase acuta post-stroke⁽⁸⁾.

I TEP sono stati anche impiegati nella valutazione dei disordini cronici di coscienza, risultando uno strumento utile per la differenziazione tra soggetti in stato vegetativo e soggetti in stato di minima coscienza⁽⁹⁾.

Stimolazione transcranica a corrente continua

La tDCS consiste nell'applicazione di una corrente continua di bassa intensità (1-2 mA) per mezzo elettrodi di superficie posizionati sullo scalpo.

Questa corrente, trasferendosi dal catodo all'anodo, genera, nella specifica area cerebrale stimolata, un campo elettrico che modula in maniera indiretta l'attività neuronale. L'utilizzo di metodiche di stimolazione elettrica per modulare l'attività del sistema nervoso centrale ha origini antichissime, addirittura risalenti al 43-48 a.C., quando Scribonius Largus osservò che l'applicazione di una torpedine (pesce capace di produrre intense correnti elettriche) sulla testa di un soggetto con cefalea era in grado di provocare un'improvvisa e transitoria alterazione della coscienza con miglioramento della sintomatologia dolorosa. Fu, però, Giovanni Aldini, nipote di Luigi Galvani, che nel 1804 aprì le porte all'uso della stimolazione a corrente continua in ambito medico, sperimentandone gli effetti positivi sull'umore di pazienti melanconici.

Nel XIX si susseguirono numerosi studi, che però non riportarono gli stessi esiti, probabilmente per la mancanza di una procedura precisa e standardizzata. Per tale ragione questa metodologia fu messa da parte, anche a causa della concomitante

scoperta della terapia elettroconvulsiva che mise in ombra ogni altra tecnica. Un tiepido interesse si riscontra negli anni sessanta, con rari studi soprattutto in ambiente psichiatrico, ma la vera ripresa di questa tecnica si ha dal 1998, quando venne dimostrato che una debole corrente continua poteva indurre una modulazione dell'attività corticale, dipendente dalla polarizzazione, prospettandone quindi il possibile utilizzo in vari disordini neurologici e psichiatrici.

Principi di funzionamento della Tdcs

Il presupposto della modulazione indotta dalla tDCS è connesso ad un'alterazione della frequenza di scarica dei neuroni per una verosimile modificazione dell'ambiente extracellulare.

Numerosi studi suggeriscono che la tDCS catodica riduca la frequenza spontanea di scarica dei neuroni e quindi determini una riduzione dell'eccitabilità corticale, mentre la tDCS anodica abbia un effetto opposto. Gli effetti a breve termine della tDCS sono probabilmente indotti da un cambiamento nella polarizzazione della membrana neuronale a riposo: una depolarizzazione delle zone corticali sottostanti l'anodo e un'iperpolarizzazione in corrispondenza del catodo. In modo simile a quanto avviene con la rTMS, queste modificazioni funzionali cerebrali persistono anche dopo la fine della stimolazione, per periodi che variano da minuti a ore, a seconda dei parametri di stimolazione utilizzati (principalmente intensità e durata). Dunque, nonostante la tDCS non sia in grado di elicitare potenziali d'azione, essa è comunque in grado di modificare efficacemente le risposte corticali evocate e il livello di attività post-sinaptica dei neuroni corticali, presumibilmente inducendo un cambiamento nell'eccitabilità neuronale intrinseca.

Strumentazione

Il dispositivo per la tDCS è piuttosto semplice rispetto a quello per la stimolazione magnetica. Si tratta essenzialmente di generatore di corrente, alimentato a batterie (Figura 2), con un sistema di controllo che permette di impostare parametri tra cui intensità di corrente, durata della stimolazione, nonché di scegliere tra diverse tipologie di stimolazione. Al generatore sono collegati due elettrodi, che vengono inseriti all'interno di piccole spugne di forma rettangolare (Figura 2), imbevute di soluzione salina.

Parametri di stimolazione

Gli effetti ottenuti con la tDCS variano in base ad una serie di parametri di tipo fisico (tra cui l'intensità della corrente e la polarità utilizzata) e di tipo

tecnico (come il posizionamento e la dimensione degli elettrodi e la durata della stimolazione), nonché a fattori neuroanatomici (tra cui la diversa conduttività dei tessuti o la dimensione della teca cranica).^(10,11) Per quanto riguarda il montaggio elettrodi, ancora oggi si discute su quale possa essere considerato il più efficace tra i tanti possibili. Il posizionamento degli elettrodi è solitamente determinato in accordo con il sistema Internazionale di EEG 10-20 per la corretta localizzazione dei siti di stimolazione. Attraverso la manipolazione del montaggio degli elettrodi, la tDCS offre grande flessibilità nell'applicazione mirata di corrente elettrica.⁽¹⁰⁾

In generale, si utilizza un elettrodo attivo sull'area che si intende stimolare e un elettrodo di riferimento in un'area neutra. Attualmente, l'elettrodo di riferimento viene posizionato in area cefalica, ad esempio sovra-orbitale o mastoidea, mentre i pochi studi condotti negli anni '60 utilizzavano per lo più un'area extra-cefalica. Si pone il problema della posizione dell'elettrodo di riferimento, in quanto questa può influenzare la neuro-modulazione dell'elettrodo attivo. Pertanto, i due elettrodi non possono essere considerati separatamente visto che la posizione di entrambi influenza la distribuzione del flusso di corrente attraverso la corteccia. La distanza tra i due elettrodi influenza fortemente l'intensità e distribuzione del campo elettrico.⁽¹¹⁾ Aumentando questa distanza è infatti necessaria una più elevata intensità di stimolazione per ottenere gli stessi effetti; pertanto quando si utilizzano elettrodi di riferimento extra-cefalici, l'intensità della stimolazione deve essere adattata.

Il posizionamento degli elettrodi è, dunque, uno dei fattori più critici nel determinare gli effetti della tDCS. A questo proposito, uno studio ha investigato il montaggio di elettrodi ottimale nello stroke valutando clinicamente la funzione dell'arto superiore. È emerso che la tDCS bilaterale, anodica e catodica hanno determinato un miglioramento del recupero funzionale; per contro il montaggio extra-cefalico e la stimolazione sham non hanno indotto effetti sulla funzione motoria⁽¹²⁾. È stata, inoltre, riscontrata una correlazione tra tDCS bilaterale versus tDCS unilaterale (anodica/catodica), ad indicare effetti simili quando si utilizza almeno un elettrodo in comune.⁽¹²⁾ Nessuna correlazione invece è emersa tra stimolazione anodica e catodica; ciò suggerirebbe un diverso beneficio tra tDCS anodica su area lesionale e tDCS catodica su area controlesionale sana.⁽¹²⁾ Fare luce su questi aspetti è di fondamentale importanza se si considera che da essi dipendono variazioni nei risultati delle sperimentazioni.

Per quanto riguarda la polarità utilizzata, è possibile ottenere un incremento dell'eccitabilità neuronale attraverso una stimolazione anodica (elettrodo caricato positivamente), mentre con una stimolazione catodica (elettrodo caricato

negativamente) si ottiene l'effetto opposto ovvero un decremento dell'eccitabilità neuronale.

Un'importanza fondamentale hanno anche le caratteristiche anatomiche del soggetto stesso. I fattori che maggiormente determinano la distribuzione del campo elettrico sono lo spessore dello strato di liquido cerebrospinale interposto tra cranio e corteccia, lo spessore del cranio e la profondità dei solchi e delle circonvoluzioni cerebrali.⁽¹¹⁾ Studi recenti hanno suggerito che le differenze anatomiche individuali e alterazioni patologiche, quali difetti del cranio o lesioni ictali, possono determinare deviazioni del flusso di corrente e dunque cambiamenti nella distribuzione di corrente elettrica tDCS-indotta. Data tale complessità appare evidente come sia auspicabile l'utilizzo dei modelli computazionali al fine di apportare contributi nella scelta dei parametri di stimolazione più adatti.

Tecniche di stimolazione e applicazioni

Come già precedentemente espresso, con la tDCS è possibile effettuare due principali modalità di stimolazione:

- stimolazione anodica: l'anodo viene applicato sulla zona di interesse lesionale, il catodo fa da riferimento;
- stimolazione catodica: il catodo si applica sulla zona di interesse controlesionale, l'anodo fa da riferimento.

Esiste anche una modalità di stimolazione, detta biemisferica o duale, in cui l'anodo viene posizionato sull'area lesionale ed il catodo sulla area corrispondente controlesionale per una stimolazione simultanea delle due regioni.

È, infine, possibile effettuare una stimolazione sham ovvero placebo.

Uno dei principali razionali di utilizzo della tDCS nel recupero motorio post-ictus si basa sul concetto di competizione interemisferica tra gli emisferi ipsilesionale e controlesionale.

Grazie a studi di imaging funzionale e di TMS è stato possibile osservare che a seguito di un ictus si determina una ridotta attività della corteccia motoria primaria ipsilesionale associata ad un'aumentata eccitabilità di quella controlesionale, con conseguente alterazione dell'equilibrio interemisferico.^(13,14) Questa condizione riflette un'eccessiva inibizione dell'emisfero controlesionale su quello affetto, che può essere responsabile di uno scarso recupero motorio. La tDCS potrebbe facilitare l'emisfero leso attraverso una corrente anodica e inibire quello sano con l'applicazione di una corrente catodica per contrastare tale fenomeno.

Altro possibile campo di applicazione è il trattamento della spasticità post-ictus. In uno studio sono state confrontate tDCS duale e tDCS catodica in soggetti in fase cronica. Entrambe le metodiche hanno dimostrato di essere in grado di ridurre la spasticità all'arto superiore, con lieve superiorità della stimolazione catodica nel ridurre la spasticità distale, nel determinare una riduzione più duratura di spasticità nei segmenti prossimale e nel modulare il riflesso H (espressione dei meccanismi inibitori spinali).⁽¹⁵⁾

L'ultima evoluzione delle tecniche di neuromodulazione è quella di tarare e personalizzare la stimolazione sulla base dell'attività cerebrale mediante l'utilizzo complementare di tecniche quali l'elettroencefalografia (EEG) o la magnetoencefalografia (MEG). A questo proposito, una tecnica neuromodulatoria promettente è la stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS). A differenza della tDCS, la tACS prevede l'utilizzo di una corrente alternata con pattern sinusoidale a una determinata frequenza. La tACS ha la capacità di indurre una sincronizzazione neurale alla frequenza di stimolazione erogata ed è, quindi, potenzialmente applicabile in tutte quelle patologie caratterizzate da un'alterazione delle fisiologiche oscillazioni cerebrali.

Se consideriamo l'attività oscillatoria cerebrale come target per l'impostazione del trattamento neuromodulatorio, la combinazione di tACS/rTMS e MEG/EEG può indirizzare adeguatamente il settaggio dei parametri di stimolazione per aumentare l'efficacia terapeutica di tale trattamento e documentarne gli effetti.⁽¹⁶⁾

Gli approcci di adattamento della stimolazione transcranica all'attività oscillatoria cerebrale possono essere principalmente di tre tipi.⁽¹⁶⁾

- regolare l'attivazione di tACS/TMS sulla base di fasi o potenze di oscillazione istantanee (attività triggerata);
- sincronizzare tACS/rTMS ad una frequenza di oscillazione fisiologica;
- una combinazione di entrambi i precedenti approcci.

Tra gli esempi di applicazione di questi approcci, c'è la valutazione dell'efficacia della tDCS a lenta oscillazione sulla performance mnemonica in soggetti con epilessia del lobo temporale, sulla base della stretta interazione tra fusi del sonno e consolidazione della memoria⁽¹⁷⁾. Emerge dopo il trattamento un miglioramento della memoria dichiarativa e visuospaziale, mediato dalla modulazione dell'attività dei generatori corticali dei fusi del sonno.⁽¹⁷⁾

Un'altra potenziale applicazione della tACS è la correzione dell'eccesso di attività oscillatoria in banda beta nella malattia di Parkinson, che correla con i

deficit motori e cognitivi della malattia. Il mappaggio EEG dell'attività oscillatoria rende possibile il settaggio dei parametri di stimolazione con tACS (Figura 3), che induce un miglioramento nelle prestazioni motorie e cognitive dei soggetti, nonché uno shift dell'attività oscillatoria corticale verso frequenze più lente (Figura 4).

Conclusioni

Oggi lo studio del funzionamento cerebrale sta progredendo sempre di più grazie alle tecniche di neuroimaging e di neuromodulazione cerebrale. Comprendere tale funzionamento e i modi per favorirne il recupero dopo lesione è un obiettivo importante per interventi in ambito riabilitativo. Le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva rappresentano un'importante risorsa in tale percorso, in virtù delle loro capacità di modulazione dell'eccitabilità corticale.

tDCS anodica. Raccomandazioni cliniche	
Livello di evidenza A (efficacia certa)	Nessuno
Livello di evidenza B (probabile efficacia)	Fibromialgia Episodi depressivi maggiori non farmaco resistenti Craving (vari tipi di dipendenza)
Livello di evidenza C (possibile efficacia)	Dolore neuropatico cronico degli arti inferiori secondario a mielolesione

Tabella 1: Raccomandazioni sull'efficacia della tDCS anodica.

rTMS ad alta frequenza. Raccomandazioni cliniche	
Livello di evidenza A (efficacia certa)	Dolore neuropatico Depressione maggiore (in particolare nella fase acuta della forma farmaco-resistente)
Livello di evidenza B (probabile efficacia)	Sintomi negativi della schizofrenia Sintomi depressivi associati al Parkinson Stroke (su corteccia motoria ipsilesionale)
Livello di evidenza C (possibile efficacia)	Sindrome dolorosa regionale complessa tipo I Parkinson (sintomi motori) Stroke (in fase acuta e post-acuta) Disturbo post-traumatico da stress Fumo (riduzione consumo sigarette)

Tabella 2: Raccomandazioni sull'efficacia della rTMS ad alta frequenza.

rTMS a bassa frequenza. Raccomandazioni cliniche	
Livello di evidenza A (efficacia certa)	Nessuno
Livello di evidenza B (probabile efficacia)	Depressione maggiore Stroke cronico (su corteccia motoria controlesionale)
Livello di evidenza C (possibile efficacia)	Tinnito Allucinazioni uditive nella schizofrenia Stroke (in fase acuta e post-acuta) Epilessia

Tabella 3: Raccomandazioni sull'efficacia della rTMS a bassa frequenza.



Figura 1: Strumentazione per TMS.



Figura 2: Dispositivo per tDCS.

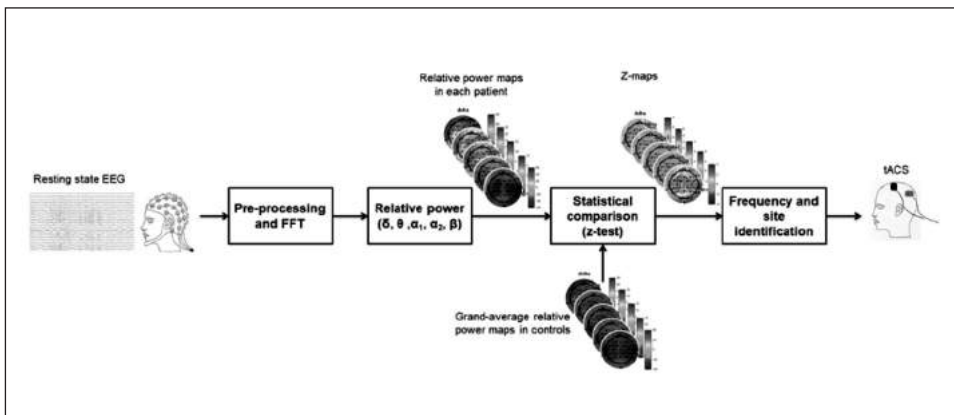


Figura 3: Rappresentazione schematica dell'analisi EEG. Dopo una pre-processazione, la trasformata di Fourier veloce è stata applicata su finestre temporali non sovrapposte che sono state successivamente mediate. La densità spettrale di potenza è stata stimata per tutte le frequenze e la potenza relativa (%) è stata calcolata per i range di frequenza delta (1-4 <hz), theta (4.5-7.5 Hz), alpha1 (8-10 Hz), alpha2 (10.5-12.5 Hz) e beta (13-30 Hz), per ottenere mappe topografiche. La potenza relative di ciascun soggetto è stata comparata mediante z-test con quella di un gruppo di controllo. Da questo confronto sono state ricavate frequenza e sito di stimolazione.

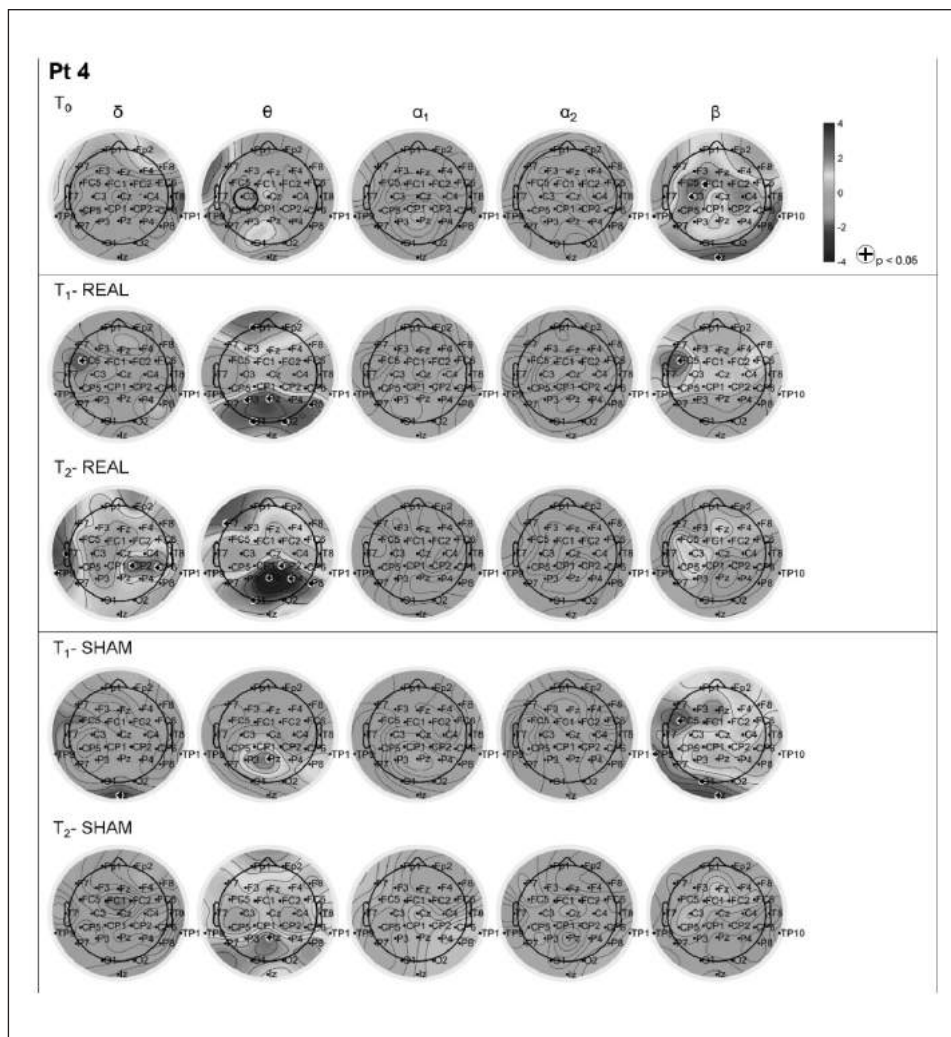


Figura 4: Esempi di mappe statistiche derivate da analisi EEG di due soggetti affetti da Parkinson. Il soggetto trattato mostra un aumento di attività beta su FC1 e C3; è stato stimolato in range theta su C3 (cerchio nero a T_0); si può notare una riduzione dell'attività beta dopo stimolazione tACS rispetto a stimolazione sham.

BIBLIOGRAFIA

1. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. *Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)*. Clin Neurophysiol. 2017;128(1):56-92.
2. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. *Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke* (Review). Cochrane database Syst Rev. 2016;(3).
3. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. *Transcranial direct current stimulation (tDCS) for idiopathic Parkinson's disease* (Review). Cochrane database Syst Rev. 2016;(7).
4. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. *Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)*. Clin Neurophysiol. 2014;125(11):2150-2206.
5. Pennisi G, Rapisarda G, Bella R, Calabrese V, Maertens De Noordhout A, Delwaide PJ. *Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients: prognostic value for hand motor recovery*. Stroke. 1999;30(12):2666-2670.
6. Stinear CM, Petoe MA, Byblow WD. *Primary motor cortex excitability during recovery after stroke: Implications for neuromodulation*. Brain Stimul. 2015;8(6):1183-1190.
7. Banerjee J, Sorrell ME, Celnik PA, Pelled G. *Immediate effects of repetitive magnetic stimulation on single cortical pyramidal neurons*. PLoS One. 2017;12(1):1-14.
8. Manganotti P, Felice A Del. *TMS-evoked N100 responses as a prognostic factor in acute stroke*. 2015;30(2):125-130.
9. Ragazzoni A, Pirulli C, Veniero D, et al. *Vegetative versus Minimally Conscious States: A Study Using TMS-EEG, Sensory and Event-Related Potentials*. PLoS One. 2013;8(2).
10. Kessler SK, Minhas P, Woods AJ, Rosen A, Gorman C, Bikson M. *Dosage Considerations for Transcranial Direct Current Stimulation in Children: A Computational Modeling Study*. PLoS One. 2013;8(9):1-15.
11. Opitz A, Paulus W, Will S, Antunes A, Thielscher A. *Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation*. Neuroimage. 2015;109:140-150.
12. Mahmoudi H, Haghighi AB, Petramfar P, Jahanshahi S, Salehi Z, Fregni F. *Transcranial direct current stimulation: Electrode montage in stroke*. Disabil Rehabil. 2011;33(15-16):1383-1388.
13. Grefkes C, Nowak DA, Wang LE, Dafotakis M, Eickhoff SB, Fink GR. *Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling*. Neuroimage. 2010;50(1):233-242.
14. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. *Influence of Interhemispheric Interactions on Motor Function in Chronic Stroke*. Ann Neurol. 2004;55(3):400-409.
15. Del Felice A, Daloli V, Masiero S, Manganotti P. *Contralesional Cathodal versus Dual Transcranial Direct Current Stimulation for Decreasing Upper Limb Spasticity in Chronic Stroke Individuals: A Clinical and Neurophysiological Study*. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016;25(12):2932-2941.

16. Thut G, Bergmann TO, Fröhlich F, et al. *Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: A position paper.* Clin Neurophysiol. 2017;128(5):843-857.
17. Del Felice A, Magalini A, Masiero S. *Brain Stimulation Slow-oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Memory in Temporal Lobe Epilepsy by Altering Sleep Spindle Generators: A Possible Rehabilitation Tool.* Brain Stimul. 2015:1-7.

IL PUNTO SUL TRAPIANTO RENALE OGGI: L'INNOVAZIONE IN CHIRURGIA VASCOLARE

Caterina Tallia, Aldo Verri, Maurizio Merlo

SC Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di
Torino, Corso Bramante 88, 10121 Torino
Mail: catetallia@hotmail.com, ctallia@cittadellasalute.to.it

Parole chiave: *Trapianto renale*
 Arteria renale
 Vena renale
 Stenosi
 Anomalie vascolari

Key words: *Kidney transplant*
 Renal artery
 Renal vein
 Stenosis
 Vascular anomalies

Riassunto

Il trapianto renale rappresenta il trattamento di scelta nell'insufficienza renale allo stadio terminale. Al giorno d'oggi molteplici variabili entrano in gioco nel trapianto, dall'aumento dell'età dei donatori e dei riceventi, con sempre maggiori comorbidità, al contestuale incremento delle patologie vascolari concomitanti, che rendono sempre più complessa la tecnica chirurgica. Un accurato studio preoperatorio, l'esperienza del Centro e l'evoluzione delle tecniche chirurgiche ed endovascolari, consentono di ovviare alla maggior parte delle difficoltà e garantiscono l'utilizzo del maggior numero di organi possibile. Anche l'utilizzo di siti di impianto alternativi, oggi rende trapiantabili pazienti, che fino ad alcuni anni fa erano condannati al trattamento dialitico a vita. Il perfezionamento delle metodiche endovascolari permette inoltre il trattamento delle complicanze post-trapianto con un minor rischio per il paziente e per l'organo rispetto al passato. Il nostro è anche un centro di riferimento per il

trattamento della patologia aneurismatica nel paziente trapiantato di rene, con approccio sia chirurgico standard sia endovascolare, con ottimi risultati a distanza.

Abstract

Renal transplantation is the treatment of choice in end-stage renal failure.

To date, many factors affect the transplantation procedure, ranging from the age of lenders and/or recipients with higher comorbidities, to the increase of vascular related pathologies, all of which make the surgery more and more complex and sophisticated.

Accurate preliminary studies, the Center's experience and surgical and endovascular techniques allow to overcome most of practical concerns and ensure the transplantation applies to the highest number possible of organs. The use of alternative vascular sites grants the access to transplant also to those patients who, as of today, have had access only to dialysis. Improved endovascular methodologies ensure better handling/treatment of post-transplant complications together with lower risks for both the patient and the organ compared to the previous methodologies. Our Center represents a lighthouse for the aortic aneurysms treatment in kidney transplanted patients, by adopting both surgical and endovascular approaches and having remarkable long-term results.

Il trapianto renale è il trattamento di scelta nell'insufficienza renale allo stato terminale, in quanto fornisce molteplici vantaggi rispetto alla dialisi, dal miglioramento della qualità fino ad un notevole rallentamento della progressione della patologia vascolare sistemica. L'età dei donatori e dei riceventi è diffusamente in aumento e ciò implica una progressiva e crescente complessità del gesto chirurgico. E' essenziale che tutti gli organi potenzialmente utilizzabili, siano trapiantati nelle migliori condizioni possibili. I candidati al trapianto presentano un numero sempre maggiore di comorbidità, che non di rado comprendono patologie estese dell'albero vascolare.

Il trapianto renale presenta una grande varietà per quanto riguarda la difficoltà tecnica: può essere un intervento relativamente semplice quando si tratta di un primo trapianto in un soggetto magro con vasi iliaci sani, ma può diventare molto complesso quando ci troviamo ad affrontare un terzo o quarto trapianto o quando si impiantano reni marginali in soggetti anziani con vasi iliaci calcifici, talora anche in doppio.

Le lesioni arteriose preesistenti sono sempre più frequenti e rappresentano un fattore di rischio per trombosi e stenosi secondarie, che potrebbero mettere a rischio il rene con conseguente prognosi infausta per il paziente⁽¹⁾. Non di minore importanza sono le anomalie del sistema venoso iliaco-cavale, poichè anch'esse, se non vengono individuate e quando possibile corrette precocemente, compromettono in non rari casi l'esito del trapianto. Al fine di cercare di arrivare all'intervento nelle migliori condizioni possibili, sia per il paziente che per il chirurgo, non si può prescindere da un accurato ed approfondito studio pre-trapianto. Il ricevente, prima di essere inserito in lista, deve essere sottoposto ad un'anamnesi ed un esame clinico approfonditi, in modo da individuare da subito anomalie che facciano sospettare la presenza di possibili alterazioni arteriose o venose.

Nel nostro Centro tutti i pazienti vengono sottoposti ad esami di primo livello quali ecodoppler aorto-iliaco e arterioso arti inferiori per la valutazione dell'idoneità dell'asse arterioso al trapianto e l'eventuale concomitanza di patologia steno-ostruttiva o aneurismatica; contestualmente viene eseguito l'ecocolordoppler venoso degli arti inferiori e del distretto iliaco-cavale per valutare la presenza di trombosi in atto o pregresse, il flusso a livello delle vene iliache e della vena cava inferiore e la presenza di eventuali anomalie/malformazioni.

In prima battuta tutti i candidati vengono sottoposti ad un Rx addome diretto per identificare le calcificazioni vascolari, che nei pazienti in insufficienza renale

cronica possono essere estese e controindicare il trapianto, pur non dando compromissioni emodinamiche sulla vascolarizzazione degli arti inferiori.

Per meglio quantificare l'entità e la distribuzione delle calcificazioni si procede successivamente ad una TC addome senza mezzo di contrasto. In presenza di una patologia arteriosa aneurismatica o steno-ostruttiva oppure nel sospetto di anomalie del circolo venoso, è fondamentale eseguire una TC addome con mezzo di contrasto in tutte le fasi; la necessità di tale esame viene discussa caso per caso, in funzione anche dell'eventuale stato pre-dialitico del paziente. In questa eventualità si può decidere di soprassedere temporaneamente all'esecuzione dell'esame per ovviare ad un rischio concreto di peggioramento repentino dell'insufficienza renale, e di eseguirlo quando il paziente entrerà effettivamente in dialisi⁽²⁾. In funzione dei risultati ottenuti, è possibile definire perfettamente la fattibilità dell'impianto arterioso e venoso del rene, scegliendo preventivamente il lato e il sito del trapianto. Lo studio pre-operatorio è volto non solo all'obiettivo di arrivare al trapianto nelle migliori condizioni possibile, ma anche al ridurre le complicanze post-operatorie. Generalmente il rene viene impiantato sui vasi iliaci esterni, che sono facilmente aggredibili con un approccio extraperitoneale.

Altri siti che noi utilizziamo per il trapianto sono l'arteria iliaca comune e l'arteria ipogastrica, tramite un'estensione del medesimo accesso chirurgico. L'utilizzo dell'arteria iliaca comune come asse donatore è sempre più frequente, in relazione al fatto che stanno aumentando nel nostro Centro i cosiddetti "doppi trapianti"; quando i reni prelevati da cadavere hanno uno score biotico alto, che quindi in singolo non garantirebbero una ripresa della funzione renale, vengono impiantati in doppio nel ricevente. In questo caso preferiamo sempre utilizzare un solo accesso chirurgico anastomizzando un primo rene sull'arteria e vena iliaca comune e il secondo sui vasi iliaci esterni; solitamente gli ureteri vengono impiantati sulla vescica con due anastomosi separate. Se le dimensioni dei reni e l'anatomia vascolare del ricevente non consentono l'impianto dei due reni dallo stesso lato, vengono trapiantati secondo tecnica standard sui vasi iliaci esterni dai due lati con due accessi chirurgici. Soprattutto nel paziente giovane e preemptive l'orientamento comune è utilizzare un unico accesso, in modo da lasciare un asse donatore vergine in caso di fallimento del trapianto e reinserimento in lista.

Un'altra problematica che può inficiare la buona riuscita del trapianto, sono le anomalie del sistema venoso iliaco-cavale, quali la trombosi o l'agenesia della vena cava inferiore in parte o in tutto il decorso. Il successo di un trapianto renale richiede un drenaggio venoso a bassa pressione adeguato allo scarico

dell'organo. Possibili soluzioni sono l'utilizzo delle vene del sistema splancnico o la vena renale sinistra stessa.

Nel nostro centro è stato effettuato il primo trapianto pediatrico al mondo su una bambina di 6 anni, con atresia della vena cava, in dialisi dalla nascita, con vene iliache pervie e ipertrofiche che confluiscono nel circolo delle azigos. Era stato effettuato un primo trapianto sui vasi iliaci esterni a destra, ma lo scarico venoso tramite i circoli collaterali non era sufficiente per l'alto flusso nella vena renale (400-500 ml/min); inoltre l'alta pressione nelle vene femorali (12 mmHg) non consentiva lo scarico venoso e l'organo non ha mai ripreso funzionalità.

Sulla scorta dei dati della letteratura⁽³⁾, che si basava su casi aneddotici in pazienti adulti, abbiamo effettuato il trapianto sui vasi splenici previa splenectomia contestuale al trapianto. A 18 mesi dall'intervento il rene è ben funzionante e la bambina ha ripreso una vita normale. Sicuramente più collaudata è l'esperienza del trapianto ortotopico, in cui il rene viene impiantato su arteria e vena renale del ricevente, solitamente a sinistra, previa nefrectomia anche in questo caso contestuale al trapianto⁽⁴⁾.

Un altro aspetto da tenere in considerazione sono le patologie aorto-iliache associate, soprattutto la malattia aneurismatica, che quando indicato viene trattata prima dell'eventuale trapianto. Abbiamo a disposizione due tecniche: il trattamento chirurgico tradizionale con la sostituzione aortica o aorto-iliaca, che dopo sei mesi di regolare follow-up ed in assenza di complicanze, ci permette di inserire il paziente in lista attiva trapianto; oppure possiamo avvalerci delle tecniche endovascolari con l'impianto di un endoprotesi aortica, in tal caso però il follow-up prima dell'inserimento in lista trapianto è più lungo, almeno 12 mesi. Qualora l'aneurisma non raggiunga il diametro per cui è indicato il trattamento (circa 5 cm per l'aorta e 3 cm per le iliache), si prosegue con controllo ecocolordoppler a cadenza semestrale e il paziente è candidabile al trapianto.

Nel nostro Centro ci occupiamo anche del trattamento degli aneurismi aortici nei trapiantati di rene; anche il questo caso di ci troviamo di fronte a diverse opzioni terapeutiche: sostituzione chirurgica con metodiche di protezione del rene trapiantato (by-pass temporaneo, perfusione fredda, CEC femoro-femorale), sostituzione chirurgica con clampaggio il più breve possibile, trattamento endovascolare.

Generalmente optiamo per la sostituzione chirurgica con tempi di clampaggio ridotti, che è una tecnica fattibile con basso tasso di complicanze, in quanto la funzione renale è mantenuta con pressioni di perfusione di circa 25 mmHg per un tempo massimo di 60 minuti e la pressione di perfusione retrograda dalle

iliache dopo clampaggio aortico è di circa 35 mmHg. Quando l'anatomia dell'aneurisma lo consente, anche le tecniche endovascolari sono percorribili, con alcuni accorgimenti: utilizzo limitato di mezzo di contrasto e limitare al massimo il tempo di ischemia renale eseguendo un posizionamento rapido del corpo protesico sull'asse omolaterale.

Le complicanze vascolari del trapianto renale (stenosi dell'arteria renale, fistole artero-venose intraparenchimali post-biopsia, trombosi dell'arteria e della vena renale, dissecazione dell'arteria renale), se non riconosciute precocemente e trattate in maniera adeguata possono portare alla perdita dell'organo, con conseguenze non trascurabili sulla qualità di vita e la prognosi a lungo termine del paziente, che potrebbe non poter essere nuovamente trapiantato e rientrare in dialisi definitiva con tutte le problematiche ad essa correlate. L'ecocolordoppler è l'esame di riferimento per il follow-up post-operatorio, in quanto consente sia di diagnosticare le complicanze trombotiche precoci, che le stenosi tardive, il cui trattamento è diventato sempre più mininvasivo con tecniche endovascolari⁽⁵⁾.

In conclusione possiamo affermare che l'evoluzione delle tecniche chirurgiche, l'esperienza acquisita nel tempo e un'accurata valutazione multidisciplinare pre-trapianto possano garantire l'utilizzo di un maggior numero di organi, con risultati a distanza in termini di sopravvivenza del rene, primaria e assistita, decisamente buoni.

Inoltre il progressivo perfezionamento delle metodiche endovascolari, ci permette di trattare le stenosi tardive dell'arteria renale con un approccio mininvasivo, che nell'immediato riduce notevolmente i rischi per il paziente e per l'organo stesso.

BIBLIOGRAFIA

1. Julia P, Alsac J-M, Fabiani J-N. *Le complicanze vascolari del trapianto renale*. Tecniche Chirurgiche - Chirurgia Vascolare, Vol. I, 2012: 43-310, EMC.
2. Nanmoku K, Watarai Y, Narumi S, Goto N, Yamamoto T., Tsujita M, Hiramitsu T, Katayama A, Kobayashi T, Uchida K. *Surgical Techniques and Procedures for kidney Transplant Recipients with severe atherosclerosis*. Exp Clin Transplant. 2017;6:594-601.
3. Lonze BE, Dagher NN, Alachkar N, Jackson AM, Montgomery RA. *Non traditional sites for vascular anastomoses to enable kidney transplantation in patients with major systemic venous thromboses*. Clin Transplant. 2017;31(12):e13127.
4. Paduch DA, Barry JM, Arsanjani A, Lemmers MJ. *Indication, surgical technique and outcome of orthotopic renal transplantation*. J Urol. 2001;166(5):1647-1650.
5. Ammi M, Daligault M, Savegh J, Abraham P, Papon X, Enon B, Picquet J. *Evaluation of thevascular surgical complication of renal transplantation*. Ann Vasc Surg. 2016;33:23-30.

LAPAROSCOPIC AND ROBOTIC LIVING DONOR NEPHRECTOMY

Paolo Gontero, Andrea Bosio

Clinica Urologica, Città della Salute e della Scienza di Torino
Corso Bramante 88/90, 10126 Torino
Mail: paolo.gontero@unito.it

Parole chiave: *Prelievo di rene da donatore vivente*
Laparoscopia
Robotica

Key words: *Living donor nephrectomy*
Laparoscopy
Robotics

Riassunto

Il prelievo di rene da donatore vivente è una procedura chirurgica unica perché espone un donatore sano ai rischi di un intervento chirurgico esclusivamente a beneficio di un altro individuo. Il trapianto di rene da donatore vivente rappresenta l'opzione migliore per i candidati al trapianto renale, poiché offre un significativo vantaggio funzionale rispetto al trapianto da donatore deceduto. La donazione da vivente non ha effetti negativi sullo stato di salute e sulla qualità della vita del donatore. La valutazione preoperatoria dei potenziali donatori è una parte importante del processo. Il prelievo di rene da donatore vivente può essere eseguito utilizzando diverse tecniche chirurgiche. Attualmente, la maggior parte dei prelievi da donatore vivente viene eseguita in laparoscopia. Dall'introduzione del prelievo da donatore vivente laparoscopico nel 2000, il numero di donatori di rene da vivente è progressivamente aumentato. Un totale di 129 prelievi da vivente sono stati eseguiti presso il Centro Trapianti Renali di Torino dal 2000 al 2017. La minore necessità di analgesia postoperatoria e il ridotto periodo di degenza e di assenza dal lavoro associati alla laparoscopia non hanno solo determinato un aumento del numero dei donatori, ma ha anche una diminuzione del costo complessivo della procedura. I passaggi chirurgici del prelievo di rene laparoscopico da donatore

vivente sono descritti in dettaglio nel testo. Il prelievo da donatore vivente laparoscopico può essere eseguito anche con l'ausilio del robot. A fronte di tempi più prolungati di intervento, di ischemia calda e di estrazione dell'organo e di costi più elevati, i principali vantaggi dell'utilizzo del robot sono rappresentati dal comfort per il chirurgo e dalla curva di apprendimento più rapida.

Abstract

Living donor nephrectomy is a unique surgical procedure because it exposes an healthy donor to the risks of surgery solely for the benefit of another individual. A living donor kidney transplantation represents the best option for renal transplant candidates because offers significant advantage over its deceased donor counterpart. Living donation has no negative effect on the state of health and quality of life of the donor. The preoperative evaluation of individuals who present as possible kidney donors is a crucial part of the living donor kidney transplant process. Living donor nephrectomy can be performed using different surgical techniques. Currently, the great majority of living donor nephrectomies are performed using the laparoscopic technique. Since the introduction of laparoscopic living donor nephrectomy in 2000 the number of living kidney donors has progressively increased. A total of 129 living donor nephrectomies have been performed in the Department of Kidney Transplantation of Turin from 2000 to 2017. The decrease in the use of post-operative analgesic, the shorter hospital stay and the shorter time out of work associated to LDN not only increased the supply of living donor kidneys, but also decreased the composite cost of the procedure. The surgical steps of laparoscopic living donor nephrectomy are described in details in the paper. Laparoscopic living donor nephrectomy can also be performed robot-assisted. Although longer operative time, warm ischemia time, extraction time and higher costs, the main advantages of using a robotic system are the comfort for the surgeon and the quicker learning curve.

Introduction

Living donor nephrectomy is unique among major surgical procedures because it exposes an healthy donor to the risks of surgery solely for the benefit of another individual. Despite the compelling reasons for using living kidney donors, the procedure could not be justified if unacceptable morbidity or mortality were to be incurred.

This concept has been critically evaluated to ensure short-term and long-term safety for the altruistic donor. In the last 50 years, living donor renal transplantation has clearly become an accepted medical procedure using related or unrelated volunteers. Very high procedural levels must be guaranteed, while surgical risks and trauma need to be minimized.⁽¹⁾

Since the introduction of laparoscopic living donor nephrectomy in 2000 the number of living kidney donors has progressively increased. Both in the UK and in the United States, but not yet in Italy, the number of living kidney donors now outnumbers the number of deceased kidney donors.⁽²⁾

The Department of Kidney Transplantation of Turin has been the first in Italy in 2017 for the number of kidney transplantations from deceased donors and the second for the total (from deceased and living donors) number of kidney transplantations. A total of 129 living donor nephrectomies have been performed in the Department of Kidney Transplantation of Turin from 2000 to 2017.⁽³⁾ The characteristics and the distribution of the 129 living donor nephrectomies are shown, respectively, in Table 1 and Figure 1.

A living donor kidney transplantation represents the best option for renal transplant candidates because offers significant advantage over its deceased donor counterpart. Living donor kidney recipients receive a perfectly functioning kidney and avoid a prolonged wait. Moreover, they have a significantly decreased incidence of delayed graft function and increased potential for human leukocyte antigen (HLA) matching. As a result, living-donor transplants generally have better short-term and long-term results, as compared with deceased donor transplants. It is also possible to plan living donor kidney transplantation according to the clinical conditions of the patient, to perform it before dialysis (so called “pre-emptive” kidney transplantation) and even in case of AB0-incompatibility and donor-specific antibodies (DSA). Of course, the risks to the living donor must be acceptably low. The donor must be fully aware of potential risks and must freely give informed consent. But as long as these conditions are met, the search for a living donor should not be restricted to immediate family members. Any healthy person is a potential kidney donor, including relatives, coworkers, friends, and acquaintances. Results with living,

unrelated donors are comparable to those with living, related (non-HLA-identical) donors.⁽²⁾

Donor evaluation

Living donation has no negative effect on the state of health and quality of life of the donor. The vital status and lifetime risk of end-stage renal disease (ESRD) was ascertained in 3698 kidney donors who donated kidneys during the period from 1963 to 2007. Survival of kidney donors and controls from the general population are compared and shown in Figure 2. Most donors had quality-of-life scores that were better than population norms, and the prevalence of coexisting conditions was similar to that among controls from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) who were matched for age, sex, race or ethnic group, and body-mass index. In conclusions, survival and the risk of ESRD in carefully screened kidney donors appear to be similar to those in the general population. Most donors who were studied had a preserved glomerular filtration rate (GFR), normal albumin excretion, and an excellent quality of life.⁽⁴⁾

The preoperative evaluation of individuals who present as possible kidney donors is a crucial part of the living donor kidney transplant process. A complete and thorough evaluation is important in minimizing the risks of the procedure for the potential donor and optimizing donor safety – the underlying principle of any living-donor procedure. The predonation evaluation of the potential donor is also critical in ensuring a successful outcome for the recipient. Members of a multidisciplinary team need to be involved in the evaluation process, including nephrologists, urologists, vascular surgeons, anesthesiologists and psychologists.

One main goal of the preoperative medical evaluation is to ensure that the donor has no underlying medical problems that would significantly increase the risk associated with general anesthesia and a major operative procedure. An important part of the medical evaluation serves to identify and exclude any possibility of chronic kidney disease or kidney dysfunction in the potential donor.

Another important part of the donor evaluation looks at the psychosocial status of the donor, ensuring that the donor is mentally fit to donate, understands the associated risks, and is able to give informed consent without coercion.

The medical evaluation includes tests of kidney function and general health and the screening for viral pathogens that could potentially be significantly harmful when transmitted to the recipient.

The surgical part of the evaluation looks at the surgical anatomy of the kidney including the blood vessels supplying the kidney. Present-day noninvasive

imaging is sufficient to provide adequate preoperative information, eliminating the need for invasive tests such as angiograms. The patient is usually imaged using a computed tomography (CT) renal angiogram to look for vascular and parenchymal anomalies. This noninvasive technique provides excellent images of the vascular and parenchymal anatomy of the kidney, including its collecting system. CT angiogram, for example, can clearly demonstrate multiple renal arteries supplying the kidney, a retro-aortic renal vein or renal cysts, while CT urogram can show a tortuous course of the ureter. A renal scintigraphy usually completes the imaging and functional donor evaluation and is important to assess the relative renal function of each single kidney and consequently to confirm if the donor is fit for donation and which of the two kidney can be donated.

The following principles should drive the choice of the kidney:

1. the best functioning kidney should be left to the donor, in case of a significant difference in kidney function between the two kidneys.
2. in case of vascular abnormalities and equal relative renal function, the nephrectomy of the kidney at lower surgical risk should be performed.
3. if there are no vascular abnormalities and no relative functional differences between the two kidneys, the left kidney should be preferred for donation because the left renal vein is longer and allows a simpler vascular anastomosis in the recipient.

A bench table surgical correction of urological abnormalities is feasible. This is for instance the case of a bench pyeloplasty to fix a uretero-pyelic junction (UPJ) obstruction.

The following key-points are crucial in living donor nephrectomy from a surgical point of view:

1. maintenance of warm-ischemia time as short as possible;
2. preservation of renal vessels with the maximal possible length (without aortal and caval patch);
3. preservation of adequate perihilar and periureteral fat to ensure adequate ureteral vascularity to limit the possibility of subsequent ureteral necrosis; maintenance of active diuresis, which makes prompt post-transplantation function more likely;
4. a surgical incision as small as possible.

From open to laparoscopic living donor nephrectomy

Living donor nephrectomy can be performed using different surgical techniques:

1. standard open nephrectomy,
2. open nephrectomy through a minimal incision,
3. pure laparoscopic nephrectomy (trans-peritoneal or retro-peritoneal),
4. hand-assisted laparoscopic nephrectomy,
5. robotic-assisted laparoscopic nephrectomy.

The first successful kidney transplant was performed between identical twins by Joseph Murray in Boston (USA) in 1954. Prior to Murray's experience, several unsuccessful attempts were made. At the time of the first transplant, no immunosuppression was available. Nevertheless, Murray concluded correctly that the kidney would not be rejected because of the genetic identity. In awarding Joseph Murray the Nobel Prize, the committee recognized not only the first successful transplantation in 1954 but also two of his other significant accomplishments: the first successful transplantation of a renal allograft between two fraternal (non-identical) twins in 1959 using total body irradiation as immunosuppression and, 4 years later, one of the first successful transplantations from a non-twin donor using azathioprine for immunosuppression.⁽¹⁾

Nephrectomy from a living donor, which has been performed since the 1960s using the open technique, has been associated with a relatively long incision along the flank, often involves removal of a portion of the 12th rib, and may be associated with significant pain and significant loss of time from work and other activities. The recovery period is usually 6 weeks and sometimes longer. However, long-term results with open donor nephrectomy in terms of quality and longevity of life have been excellent.⁽²⁾

The short-term disability caused by open donor nephrectomy was the impetus to seek an alternative – a less invasive method that would result in a smaller incision, less pain, and faster recovery. Even though the first successful laparoscopic nephrectomy for renal disease had been performed by Ralph Clayman and colleagues in Saint Louis (USA) in June 1990, the first human living donor laparoscopic nephrectomy was performed by a team led by Lloyd Ratner and Louis Kavoussi at Johns Hopkins Medical Center in Baltimore (USA) in 1995. Early concerns about an increased incidence of delayed graft function and graft thrombosis were quickly dispelled as experience in the field grew.⁽⁵⁾

Currently, the great majority of living donor nephrectomies both in the United States and in Italy are performed using the laparoscopic technique.

Advantages for the donor include a decreased post-operative pain, a decreased post-operative use of analgesics, a shorter hospital stay, a quicker recovery, a quicker return to daily and working activities, a better cosmetic result (absence of visible scars if the kidney is extracted through a Pfannensteil incision) and a decreased incidence of complications (lombocele, chronic pain).⁽²⁾

Although living donor renal transplantation has offered numerous recipient outcome advantages compared with deceased donor transplantation, significant disincentives to living donation limited the expansion of this source of organs for transplantation. The morbidity and long convalescent period associated with a flank incision represented significant barriers to some individuals interested in donation.⁽⁵⁾ Before the development of the laparoscopic technique, a survey of a cohort of patients uncovered common fears about participation in the donor process, which included lost wages owing to prolonged convalescence, job security, inability to tend to other responsibilities such as child care, fear of postoperative pain, and unease about the cosmetic results of the operation.^(6,7) Laparoscopic living donor nephrectomy was developed with the intent to limit these deterrents to living kidney donation by reducing the impact of the operation on the donor's life. Since the development of the laparoscopic donor procedure, there has been a significant increase in the number of renal transplant procedures through an expansion in donation that has largely been attributable to the increase in kidneys from living donors. An approximately 25% increase has been reported in individuals donating that would not have donated if the open operation was their only option. These patients primarily cited financial concerns, fear of postoperative pain, and child care responsibilities as the reasons why they would not have donated via the standard open operation.⁽⁷⁾ Even, 47% of donors stated they donated solely because of the laparoscopic procedure.⁽⁸⁾ Also, two thirds of donors stated that the availability of the laparoscopic operation had a major influence on their decision to donate.⁽⁷⁾

The application of minimally invasive techniques to the donor nephrectomy procedure undoubtedly raised consciousness about the gratuitous nature of the flank incision and rib resection and was probably responsible for the transition to the minilaparotomy approach for groups that were disinclined to the laparoscopic approach.⁽⁵⁾

An additional unexpected phenomenon associated with the greater ease of donation resulting from the laparoscopic procedure has been the presentation of numerous individuals with an interest in donation without an intended recipient,

so-called non-directed living donation. The availability of a safe operation that uses minimally invasive techniques also may have enabled the advent of innovative protocols to provide transplant solutions to high-risk patients with incompatible living donors, including preconditioning for ABO incompatibility and a positive cross-match, and kidney paired donation.^(5,9,10,11)

Finally, the decrease in the use of post-operative analgesics, the shorter hospital stay and the shorter time out of work associated to laparoscopic living donor nephrectomy not only increased the supply of living donor kidneys, but also decreased the composite cost of the procedure.⁽⁸⁾

Surgical steps of laparoscopic and robot-assisted living donor nephrectomy

We describe here a standard left laparoscopic living donor nephrectomy.

After induction of general anesthesia and preoperative antibiotic treatment, a Foley catheter is placed. The patient is placed in a lateral decubitus position and secured to the table. The hips are rolled slightly posterior to allow exposure to the lower abdominal midline. The arms are flexed and placed at chest level with appropriate axillary and lower extremity padding. The table is then flexed to open up the angle between the rib cage and the iliac crest.

The first 10/12-mm port is placed through a small open access in the subcostal region and pneumoperitoneum up to 12 mmHg is established. Two others 10/12-mm transperitoneal laparoscopic ports are placed, both under direct vision, in the para-umbilical region and in the iliac fossa. A 30° lens is used for visualization during the procedure. During the operation, the patient's fluid volume is kept expanded to maintain renal blood flow and good urine output.

The lateral peritoneal reflection is incised at the Toldt line. The colon is then reflected medially, beginning at the splenic flexure, to the level of the sigmoid colon by incising the phrenocolic ligaments completely. Extreme care is used to avoid thermal injury to intra-abdominal viscera when using the electrocautery. The lienorenal and lienocolic ligaments at the inferior border of the spleen are divided, allowing the spleen to be retracted superiorly. The posterior attachments to the spleen may also need to be divided to mobilize the spleen and splenic flexure medially. The renocolic ligaments are divided and Gerota's fascia exposed. The upper pole of the kidney is then completely freed within Gerota's fascia. Dissection is facilitated with gentle elevation of the upper pole with a blunt retractor.

Attention is then focused on the urethral dissection inferiorly. The gonadal vein is identified and a plane is created medially toward the sidewall. This dissection proceeds inferiorly down to whether the ureter crosses the iliac vessels. The gonadal vessels are then clipped doubly on both sides and then

transected at the level of the pelvis, where they cross anterior to the ureter. The ureter is then transected at the level of the left iliac vessels after double clip ligation.

Care is used to avoid dissection at the renal hilum. The left renal vein is freed from its adventitial attachments, and the gonadal, adrenal, and, usually, one lumbar vein may be identified, doubly clipped on both sides and divided sharply.

Maximal vascular exposure should be achieved by completely and gently dissecting the renal artery to its proximal origin at the aorta. The lateral, posterior, and inferior attachments to the kidneys are left intact until the pedicle dissection is almost completed. This three-point fixation limits the mobility of the kidney and prevents torsion on its vascular pedicle. Finally, the remaining inferior, lateral, and posterior renal and ureteral attachments are finally divided with sharp and blunt dissections.

A small Pfannenstiel incision is made at this time, and a 15-mm endo-bag is inserted while maintaining pneumoperitoneum. The renal artery and vein are then transected individually and sequentially with an endovascular GIA or TA stapler. The kidney is placed in the endo-bag under direct laparoscopic vision by grasping the perirenal adipose tissue. The peritoneum is opened and the kidney is gently delivered. The donor kidney is then quickly flushed with 500 ml iced preservation solution after its delivery. The peritoneum and the abdominal fascia are closed with interrupted 1/0 absorbable sutures. The renal bed followed by the trocar sites is inspected for hemostasis. The fascia of the 12-mm trocar ports are closed with 1/0 absorbable suture.

For right-sided laparoscopic donor nephrectomy, the pure laparoscopic operation is technically more difficult, because the liver must be retracted cephalad to allow dissection of the upper pole and the right renal vein is shorter. An additional 5-mm port is placed to retract the undersurface of the liver to the right sidewall with a blunt instrument. Exposure of the short right renal vein at the level of the vena cava is accomplished after the duodenum is kocherized.

The renal artery is isolated and transected with an endovascular GIA or TA stapler, while the right renal vein is isolated and transected with an endovascular TA bending stapler to allow maximal length of the vein.⁽¹²⁾

Finally, laparoscopic living donor nephrectomy can also be performed robot-assisted, reproducing the same steps of pure laparoscopic procedure. Although longer operative time, warm ischemia time, extraction time and higher costs were associated with the robot-assisted procedure, the advantages of using a robotic system are the comfort for the surgeon and the quicker learning curve.^(13,14)

Conclusions

Living donor nephrectomy is a unique operation performed on healthy donors. As such, it is very demanding for the surgeons because it is imperative to maintain the safety of the patient. The minimally-invasive techniques currently available allow to minimize the impact of the procedure on the donor and to extend the pool of donated organs that represent the best available grafts for renal transplant candidates.

Characteristics of the 129 live donor nephrectomies (LDN) performed at the Renal Transplant Centre of Turin from 2000 to 2017			
Characteristics of donors and procedures			
Left kidney	75%	Right kidney	25%
Females	69%	Males	31%
Related donor	59%	Unrelated donor	41%
Age (years)		50 [28, 72]	
Surgery time (minutes)		196 [95, 400]	
Warm ischemia time (minutes)		5 [1, 12]	
Results			
1-year graft survival		98%	
5-years graft survival		90%	

Table 1. Characteristics of the 129 living donor nephrectomies (LDN) performed at the Renal Transplant Centre of Turin from 2000 to 2017.

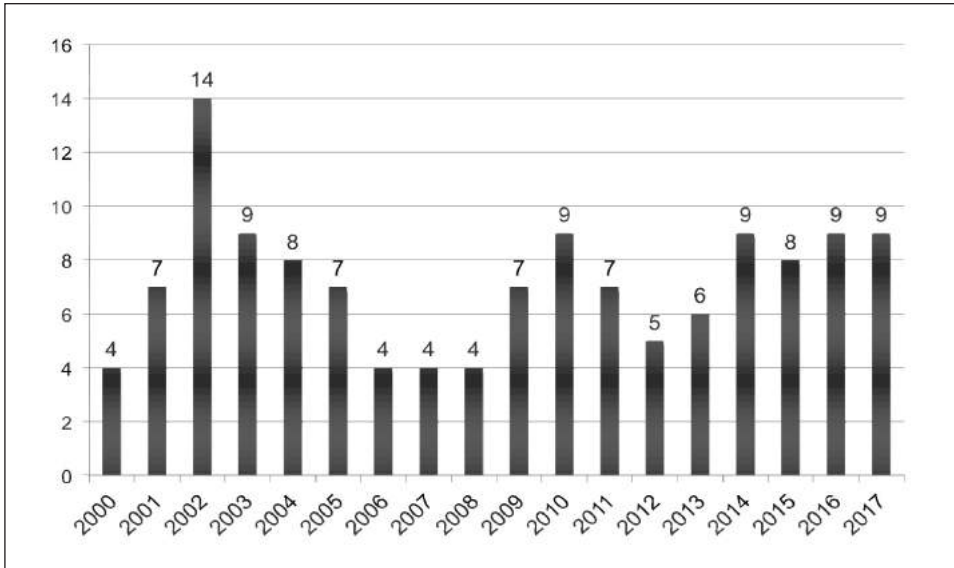


Figure 1. Distribution of the 129 living donor nephrectomies (LDN) performed at the Renal Transplant Centre of Turin from 2000 to 2017.

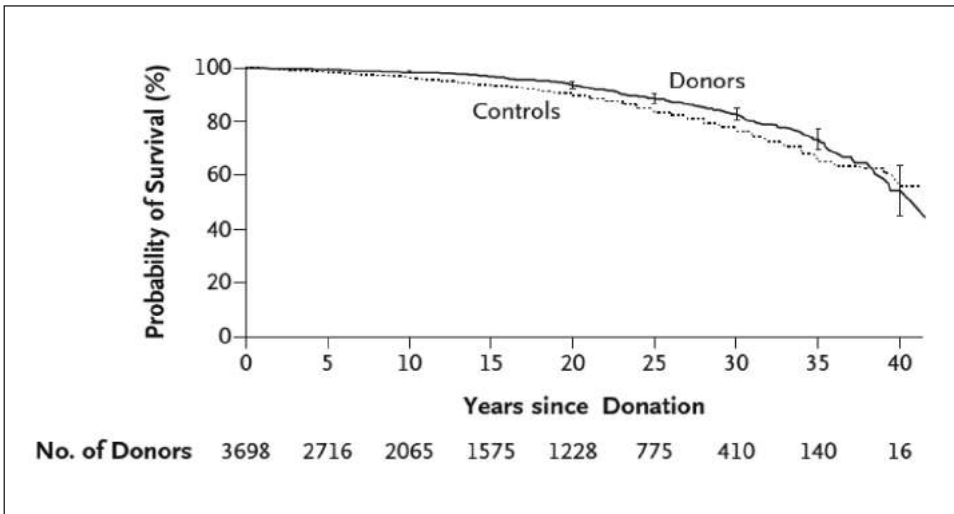


Figure 2. Survival of kidney donors and controls from the general population. From HN Ibrahim et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 459-69.

REFERENCES

1. Elias N, Delmonico FL, Ko DSC. *Surgical Aspects of Renal Transplantation*. In “Chronic Kidney Disease, Dialysis, & Transplantation”, 2010: 632-646, Saunders Elsevier Ed, Philadelphia.
2. Kandaswamy R, Humar A. *Nephrectomy from a Living Donor*. In “Atlas of organ transplantation”, 2009: 59-90, Springer Ed, London.
3. SIT – Sistema Informativo Trapianti. Fonte: Report CRT. *Dati definitivi al 31 dicembre 2017*. In “Attività Donazione e Trapianto. Centro Nazionale Trapianti”, 2017. http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2725_allegato.pdf
4. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, Gross CR, Matas AJ. *Long-Term Consequences of Kidney Donation*. N Engl J Med. 2009; 360: 459-69.
5. Simpkins CE, Montgomery RA. *Laparoscopic Live Donor Nephrectomy*. In “Kidney transplantation: Principles and practice”, 2008: 117-125, Saunders Elsevier Ed, Philadelphia.
6. Hiller J, Sroka M, Holochek MJ, Morrison A, Kavoussi LR, Ratner LE. *Functional advantages of laparoscopic live-donor nephrectomy compared with conventional open donor nephrectomy*. J Transpl Coord. 1997; 7(3): 134-140.
7. Ratner LE, Hiller J, Sroka M, Weber R, Sikorsky I, Montgomery RA, Kavoussi LR. *Laparoscopic live donor nephrectomy removes disincentives to live donation*. Transplant Proc. 1997; 29(8): 3402-3403.
8. Kuo P, Johnson LB. *Laparoscopic donor nephrectomy increases the supply of living donor kidneys: a center-specific microeconomic analysis*. Transplantation. 2000; 69(10): 2211-2213.
9. Montgomery RA, Simpkins CE, Segev DL. *New options for patients with donor incompatibilities*. Transplantation. 2006; 82: 164.
10. Montgomery RA, Gentry SE, Marks WH, Warren DS, Hiller J, Houp J, Zachary AA, Melancon JK, Maley WR, Rabb H, Simpkins C, Segev DL. *Domino paired kidney donation: a strategy to make best use of live non-directed donation*. Lancet. 2006; 368(9533): 419-421.
11. Montgomery RA, Zachary AA, Ratner LE, Segev DL, Hiller JM, Houp J, Cooper M, Kavoussi L, Jarrett T, Burdick J, Maley WR, Melancon JK, Kozlowski T, Simpkins CE, Phillips M, Desai A, Collins V, Reeb B, Kraus E, Rabb H, Leffell MS, Warren DS. *Clinical results from transplanting incompatible live kidney donor/recipient pairs using kidney paired donation*. JAMA. 2005; 294(13): 1655-1663.
12. Tan HP, Ratner LR. *Surgical Techniques for Kidney and Pancreas Procurement*. In “Practical Manual of Abdominal Organ Transplantation”, 2002: 81-93, Kluwer Academic Publisher Ed, New York.
13. Yang A, Barman N, Chin E, Herron D, Arvelakis A, LaPointe Rudow D, Florman SS, Palese MA. *Robotic-assisted vs. laparoscopic donor nephrectomy: a retrospective comparison of perioperative course and postoperative outcome after 1 year*. J Robot Surg. 2018; 12(2):343-350.
14. Janki S, Klop KWJ, Hagen SM, Terkivatan T, Betjes MGH, Tran TCK, Ijzermans JNM. *Robotic surgery rapidly and successfully implemented in a high volume laparoscopic center on living kidney donation*. Int J Med Robot. 2017; 13(2).

FISIOPATOLOGIA DEL RICAMBIO IDRICO

Martino Marangella

Fondazione Scientifica Ospedale Mauriziano Onlus, Corso E. De Nicola 26,
10129 Torino
Mail: mmarangella@alice.it

Parole chiave: *Bilancio idrico*
Acquaporine
Idratazione
Nefrolitiasi

Key words: *Water balance*
Aquaporins
Hydration
Nephrolithiasis

Riassunto

L'acqua è un componente fondamentale del corpo umano e svolge molteplici funzioni, incluse quella di solvente, reagente chimico, nutriente, scoria cellulare, termoregolazione, plastica e lubrificante. La percentuale di acqua corporea è circa il 60% del peso e tende a ridursi con l'età. La compartimentalizzazione è intracellulare per il 66%, interstiziale per il 24%, plasmatica 7% e transcellulare 3%. Il bilancio idrico è regolato entro $\pm 0.2\%$ grazie ad un sistema di sensori ed effettori in cui ADH e rene svolgono un ruolo centrale. Una perdita idrica di 0.5-1.0% induce sete ed aumento della temperatura corporea, con delirio e collasso per perdite del 10%. La perdita d'acqua e l'aumento dell'osmolarità stimolano la produzione di ADH che sul tubulo collettore renale si lega al recettore specifico (V2R). Il complesso ADH-V2R attiva le acquaporine, canali cellulari acqua-specifici, attraverso cui l'acqua transita. La scoperta delle AQP è recente e sappiamo oggi che almeno 7 tipi di AQP sono espressi nei tubuli renali in siti e con funzioni molto specifiche. Le alterazioni del bilancio idrico con espansione o contrazione dei volumi sono causate da malfunzione o da effetto di farmaci sul sistema dei sensori/effettori. Non essendo disponibili di routine metodi per misurare dell'acqua corporea, la valutazione clinica si basa sulle variazioni di

peso, di osmolarità plasmatica, di densità urinaria. L'acqua è il principale dei nutrienti ed è importante che il suo apporto sia adeguato. Le autorità europee ed americane di controllo del cibo hanno emanato raccomandazioni circa *adequate intakes* di acqua, meglio se espressi in mL/kcal in base al consumo calorico. Ricerche epidemiologiche hanno stabilito che porzioni variabili della popolazione ha consumi inadeguati, specie nelle fasce più giovani di età. Le raccomandazioni partono dagli effetti favorevoli dell'acqua su alcune patologie, in particolare la nefrolitiasi, in cui l'acqua è efficace nella prevenzione delle recidive e, personalizzando l'uso delle diverse acque minerali naturali, è possibile intervenire su eventuali patologie associate.

Abstract

Water is the main component of human body and has several functions, including solvent action, chemical, nutrient, reagent, end-product of oxydative metabolism, thermo-regulation and lubrication. It represents about 60% of body weight and tends to decrease with aging. Its distribution is intracellular by 66%, interstitial 24%, plasmatic 7% and transcellular 3%. Water balance is tightly regulated within $\pm 0.2\%$ thanks to a sophisticated sensor/effector system, with ADH and the kidney as central players. A 0.5-1.0% decrease in body water increases thirst, with greater decreases, up to 10%, causing delirium and hypotensive shock. Physiologically water wasting increases osmolality with consequent increase in ADH secretion. This acts at the renal collecting tubule through its receptor (V2R) and the ADH-V2R complex activates aquaporins (AQP), the water-specific channels. There are 7 types of AQP which are specifically expressed in different tubular sites, both at the luminal (AQP2) and basolateral (AQP3-AQP4) surface of distal collecting tubule and at the proximal tubule as well (AQP7). Contraction or expansion of body fluids are caused by altered function of or pharmacological effect on the sensor/effector system. Because water is the main nutrient its intake should be adequate. European and American authorities for food safety have defined adequate intakes of water, suggesting to express as mL/kcal energy consumption. Despite this, inadequate intakes have been found in high proportion of population, especially among younger people. Recommended intakes are justified by beneficial effects of water, among others, on prevention of urinary calculi, and tailoring of natural mineral water supplies has been shown to be also effective in case of associated diseases.

Introduzione

L'acqua è un componente fondamentale del corpo umano, il più rappresentato in termini volumetrici, e svolge molteplici funzioni:

1. è un solvente per gli ioni
2. partecipa alle principali reazioni chimiche, quali idrolisi di proteine, lipidi e carboidrati
3. è prodotta dal metabolismo ossidativo, poiché 1 g di glucosio, acido palmitico, albumina producono rispettivamente 0,6, 1,12 e 0,37 mL di acqua
4. trasporta nutrienti alla cellula e scorie dalla cellula
5. regola la temperatura corporea ed il volume cellulare
6. ha una funzione plastica, lubrificante ed ammortizzante

Regolazione del bilancio idrico

La percentuale di acqua corporea, in relazione al peso, è molto elevata, pari a circa il 60%. La percentuale si modifica nel corso degli anni: si riduce l'acqua totale, soprattutto quella extracellulare, mentre quella intracellulare mostra un lieve aumento dall'infanzia all'età adulta (Tabella 1). La massa grassa contiene una percentuale di acqua inferiore rispetto alla massa magra.

La sua distribuzione nell'adulto mostra una compartimentalizzazione largamente intracellulare come riportato in Figura 1. Un soggetto di 70 kg ha 42 litri di acqua, di cui 28 intracellulare. I 14 litri di acqua extracellulare si distribuiscono fra acqua plasmatica (3 litri), acqua interstiziale (10 litri) ed acqua transcellulare (1 litro in pleura, peritoneo, sinovie, etc)⁽¹⁾.

Il volume dell'acqua corporea è rigorosamente controllato, talché il bilancio idrico oscilla entro $\pm 0,2\%$. La deplezione idrica è causa di eventi avversi correlati alla perdita percentuale di acqua: perdite di 0,5% inducono sete, - 1% aumento della temperatura corporea, - 5% crampi muscolari, - 7% allucinazioni, - 10% collasso cardiocircolatorio. La fine regolazione del bilancio idrico è assicurata da un sistema di sensori ed effettori:

1. osmocettori encefalici (intracellulari): operano attraverso l'ormone antidiuretico-arginina vasopressina (ADH-AVP), e regolano il bilancio idrico.
2. barocettori (extracellulari) in seno carotideo, apparato iuxtaglomerulare, atrio: gli effettori sono il sistema RAA, ANP-BNP, sistema simpatico e ADH. Regolano il bilancio sodico che a sua volta influenza l'osmolarità plasmatica.

Il set point della Posm è circa 280 mOsm/L. Variazioni di $\geq 1\%$ inducono sete ed aumento della secrezione di ADH.

Meccanismo di azione dell'ADH – Come sopra accennato la secrezione di ADH da parte della neuroipofisi è stimolata da un aumento della Posm. L'ADH ha recettori specifici, in particolare il V2R, espresso soprattutto sul versante baso-laterale del tubulo collettore corticale e midollare del rene. La formazione del complesso AVP-V2R attiva l'adenilciclasi da cui un aumento di cAMP intracellulare, che dà l'avvio ad una serie di reazioni intracellulari che verranno dettagliate sotto. I recettori V2R sono espressi in misura minore anche al di fuori del rene e sono coinvolti nella coagulazione aumentando i livelli di fattore VIII e di von Willebrand, nei processi di mitogenesi ed apoptosi di certi tessuti tumorali ed espressi in molti tipi cellulari con funzioni ancora poco note⁽²⁾. A livello renale l'aumento di ADH si traduce in un aumentato riassorbimento di acqua nei tubuli collettori. Questo processo, in apparenza semplice, si realizza attraverso una complessa successione di eventi che esitano nell'apertura di canali specifici per l'acqua, le acquaporine.

Le Acquaporine - La scoperta delle acquaporine (AQP) è stata di tale importanza da far conferire il premio Nobel per la chimica al loro scopritore, Peter Agre, nel 2003⁽³⁾. La scoperta di AQP è un classico caso di serendipity, in quanto il suo autore stava studiando le caratteristiche di permeabilità all'acqua delle emazie. Questa elevata permeabilità non era spiegata da semplici fenomeni di diffusione, processo a bassa capacità tipico di tutte le cellule. Di qui l'ipotesi di trasporto, regolato da gradiente osmotico, attraverso canali acqua-specifici. Nelle cellule dotate di questi canali il trasporto dell'acqua è un processo ad alta capacità, e selettivo per l'acqua, poiché acidi e ioni non possono usare questi canali. Pertanto le AQP sono assimilabili a pori e non a trasportatori specifici.

Studiando gli anticorpi del sistema Rh, Agre e coll. identificarono con gel elettroforesi una proteina di 28 kDa straordinariamente abbondante (200.000 copie) sulla superficie del globulo rosso ed in forma tetramerica⁽⁴⁾. Questa proteina era molto abbondante anche nel rene. Di qui la intuizione che potesse essere coinvolta nella elevata permeabilità all'acqua tipica di globuli rossi e tubuli renali. I primi esperimenti fatti su ovociti di *Xenopus* confermarono queste proprietà della proteina. Seguirono gli studi per identificarne la struttura e le caratteristiche funzionali. Alla scoperta di questa prima proteina, denominata AQP1, seguirono altre e sappiamo oggi che la famiglia delle AQP ne comprende almeno 9, espresse in quasi tutti gli organi ed apparati.

Le AQP Renali – Ad oggi sappiamo che nel rene sono espresse diverse AQP con una localizzazione e conseguenti funzioni, specifiche. AQP sono del tutto assenti nei segmenti impermeabili all'acqua: tratto sottile e spesso ascendente dell'ansa di Henle, tubulo distale. In tutti gli altri segmenti le AQP sono coinvolte nel trasporto transepiteliale osmosi-dipendente dell'acqua⁽⁵⁾. In Figura 2 è schematizzata la distribuzione delle AQP. La AQP1 è posta sia sul versante luminale che su quello baso-laterale delle cellule del tubulo prossimale e del tratto sottile discendente dell'ansa di Henle. Qui AQP1 consentono i grandi flussi di acqua plasmatica riassorbita secondo gradiente osmotico indotto dal riassorbimento attivo del sodio. AQP1 rappresenta circa l'1% delle proteine di membrana, non è sensibile ad ADH e non è presente in alcun altro segmento del nefrone. AQP7 è espressa nella pars recta del tubulo prossimale su ambedue i lati della membrana cellulare.

La fine regolazione, ADH dipendente, del volume urinario avviene nel collettore ed è qui che è localizzata AQP2, in sede apicale nelle cellule principali. AQP2 è il bersaglio principale dell'ADH. In Figura 3 è illustrato il meccanismo attraverso cui il sistema AVP-V2R-AQP2 regola il riassorbimento idrico. Si tratta di un evento complesso ed affascinante. L'attivazione di V2R da parte di ADH in risposta ad aumenti della Posm, attiva l'adenilciclasi ed aumenta la produzione di cAMP che a sua volta attiva una proteinkinasi A (PKA). La fosforilazione di monomeri di AQP2 da parte di PKA favorisce la formazione di omotetrameri di AQP2 e questi, attraverso il citoscheletro, vengono trasferiti sulla membrana apicale della cellula ove favoriscono il riassorbimento di acqua⁽⁶⁾. La conferma di questo è data dalla osservazione che, in assenza di ADH, AQP2 è visibile all'interno del citosol, mentre dopo stimolo con ADH le molecole di AQP2 si trasferiscono sulla superficie cellulare. La concentrazione del calcio intracellulare, regolata dal sensore per il calcio, calcium sensing receptor (CaSR), è coinvolta nel traffico intracellulare di AQP2. Infine, l'acqua riassorbita nella cellula viene trasferita ai vasi peritubulari attraverso AQP3 ed AQP4 espresse sulla parte baso-laterale della membrana cellulare.

Insomma la complessità di questa *machinery* è giustificata dalla importanza della funzione, di regolazione del bilancio idrico e dell'equilibrio osmotico cruciali per la stessa sopravvivenza degli organismi.

Condizioni di alterato bilancio idrico

Il bilancio idrico, e dunque la differenza fra le entrate e le uscite di acqua dall'organismo, può alterarsi nel senso della espansione dell'acqua corporea o della riduzione della stessa. Le grandezze da tenere in conto nel calcolo di bilancio sono schematizzate in Figura 4.

Un aspetto importante concerne le modalità di misurazione dello stato di idratazione di un soggetto, tenuto conto della sua importanza specie in individui esposti a variazioni dello stesso, come ad esempio soggetti anziani o pediatrici. Nessuno dei metodi ad oggi proposti (Tabella 2) è in grado di dare indicazioni sicure sullo stato di idratazione.

Le variazioni di osmolarità plasmatica sono molto utilizzate nella routine, se si pensa come sia da queste che parte il segnale al sistema AVP-AQP. Il limite di questa metodica è che, se le variazioni di Posm sono indotte da soluti che attraversano la membrana cellulare (ad es. urea e glucosio), non vi è secrezione di ADH, né sete. Le variazioni di peso nel breve, sono un indicatore molto importante e talmente semplice, da non essere spesso tenuto in conto nella pratica clinica. Il peso corporeo, preso al mattino a digiuno, è un indicatore affidabile in soggetti con un bilancio calorico in pareggio.

L'impedenziometria misura la resistenza dei tessuti al passaggio di una corrente elettrica attraverso il corpo. La procedura, relativamente semplice e rapida, può essere inficiata da fattori quali: posizionamento degli elettrodi e loro contatto con la cute; variazioni di osmolarità, postura. Per questo il metodo è ritenuto non adeguato nel rilevare piccole variazioni dell'acqua corporea nel range di 1 litro⁽⁷⁾.

La misura della osmolarità o della densità urinaria è un mezzo efficace di valutazione, ma risente soprattutto delle variazioni di assunzione di liquidi nel breve periodo. Può essere per questo impiegata per la diagnosi di difetti di diluizione e concentrazione, ma non consente di valutare lo stato di idratazione.

Il metodo di diluizione radioisotopica con l'ossido di deuterio consente una misura del pool di acqua corporea, attraverso la misura della concentrazione dello stesso dopo somministrazione. Si tratta di una metodica precisa ma ovviamente non di uso routinario⁽⁸⁾. Le condizioni di alterato bilancio idrico sono schematizzate in Tabella 3.

In tutti i casi l'alterazione di bilancio consegue ad una alterazione del sistema di sensori ed effettori che governano il bilancio. La disidratazione può essere causata da mancata od inadeguata secrezione di ADH o da difettosa risposta a livello renale, come nel diabete insipido encefalico o nefrogenico⁽⁹⁾. La poliuria da difetto tubulare della fase post-ostruttiva della IRA e della IRC sono cause di disidratazione in cui il rene non risponde in modo adeguato all'ADH.

La disidratazione può essere:

1. Isotonica: riduzione del solo VEC (ad es. diarrea)

2. Ipotonica: riduzione di VEC con aumento relativo di VIC (diuretici saluretici, infusioni ipotoniche, acqua)
3. Ipertonica: riduzione di VEC e VIC (diuresi osmotica da glucosio o mannitolo, sudorazione)

Le più comuni cause di aumento del pool idrico corporeo sono lo scompenso cardiaco, la cirrosi epatica e la sindrome nefrosica. Nei primi due casi la condizione patologica causa informazioni errate ai barocettori, tali da determinare un'augmentata secrezione di ADH e quindi idroritenzione. Nella sindrome nefrosica vi è una alterata distribuzione dell'acqua corporea causata dall'iponchia plasmatica a volte, ma non sempre, risultante in espansione del pool idrico. Espansione del VEC è causata anche dalla sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) e da fasi avanzate di IRC, in cui osmocettori, nel primo caso, e tubulo collettore del rene, nel secondo, non sono efficaci nel deprimere la secrezione di ADH.

L'acqua come nutriente principale ed adeguatezza dell'apporto idrico

Nella piramide alimentare l'acqua occupa la base ed è classificata fra gli alimenti principali. Le conseguenze cliniche di un bilancio idrico alterato, in particolare della ipoidratazione, giustificano il concetto di adeguatezza e di fabbisogno idrico, in cui si deve tener conto di molteplici fattori, quali l'età, il pattern metabolico, il clima, l'attività fisica, la dieta, etc. La European Food Safety Authority (EFSA) ha emanato nel 2008 raccomandazioni relative all'adeguato apporto idrico per sesso e classi di età. In Tabella 4 sono elencati i dati semplificati relativi all'acqua totale, in cui circa il 70% deriva da bevande ed il restante dagli alimenti⁽¹⁰⁾. Semplificando, per un adulto sedentario, l'apporto idrico minimo raccomandato dovrebbe essere di 1.5 litri.

Tuttavia, la percentuale di non-aderenza a queste indicazioni può essere molto ampia. In una recente indagine a livello mondiale è stato visto che la non-aderenza poteva variare fra il 10-20% in Uruguay e Brasile fino al massimo del 90% in Belgio e Cina⁽¹¹⁾. Secondo questi autori, poiché molti studi indicano che un basso apporto di fluidi può influenzare negativamente molte funzioni corporee, la popolazione va incoraggiata a bere. Negli USA, l'indagine NHANES 2005-6 ha rilevato un gap significativo fra le raccomandazioni di intake idrico adeguato ed intake reale, soprattutto nelle età più giovani, fino ai 18 anni e per tutte le categorie di attività fisica⁽¹²⁾.

Il concetto di adeguatezza dell'introito idrico dovrebbe tener conto del rapporto fra questo ed il consumo calorico⁽¹⁾. E' stato pertanto introdotto il

concetto di acqua in mL/kcal, il cui difetto è di risultare meno utilizzabile nel caso di introduzione di bevande caloriche. In studi longitudinali vi è stato un incremento nella assunzione di liquidi, ma spesso dovuto al maggiore introito di bevande caloriche. Nella pratica clinica in soggetti in nutrizione parenterale si raccomanda di somministrare 1 mL di acqua per kcal.

Lo stato di idratazione può influenzare alcune patologie, con evidenze forti per quanto riguarda ad esempio la Nefrolitiasi e le malattie bronco-polmonari, meno forti per diabete e chetoacidosi, ipertensione, trombosi venosa.

Effetti della Idratazione sul rischio di calcolosi renale

La diluizione delle urine si traduce in una riduzione del rischio di formare calcoli e questo vale per calcolosi di tutti i tipi⁽¹³⁾. L'idratazione interferisce con la cristallogenesi attraverso i diversi meccanismi che la governano:

- Effetto termodinamico
 - Riduzione dei promotori della cristallizzazione
 - Riduzione degli inibitori
 - Effetti sullo stato di saturazione
- Effetto cinetico
 - Aumento del limite di metastabilità
 - Effetti sulla proteina di Tamm-Horsfall
- Effetto idraulico
 - Wash-out degli aggregati cristallini intra-tubulari

L'effetto termodinamico si esplica attraverso una riduzione dello stato di saturazione delle urine, che costituisce la *driving force* per la formazione crescita ed aggregazione dei cristalli. L'idratazione inoltre aumenta il limite di saturazione da cui inizia la nucleazione cristallina. In altre parole rende più solubili le urine a parità di stato di saturazione⁽¹⁴⁾. Inoltre la diluizione modifica le proprietà della proteina di Tamm-Horsfall da promotore ad inibitore della cristallizzazione. Infine, poiché la litogenesi dipende dalla aggregazione dei cristalli⁽¹⁵⁾, la diuresi forzata ne accelera il transito lungo i tubuli renali, impedendone l'aggregazione e l'intrappolamento nei tubuli stessi.

Nonostante le evidenze fisico-chimiche, disponiamo di pochi studi controllati in cui si dimostri l'effetto benefico della idratazione e questo per la difficoltà di un disegno sperimentale placebo-controllato. Fra questi lo studio di Borghi che

vedeva dopo 5 anni di follow-up, una significativa riduzione della frequenza di nuovi episodi di calcolosi in pazienti sottoposti ad un regime idroterapico⁽¹⁶⁾. Una recente metanalisi con 15 studi inclusi ha stabilito che un aumento di 500 mL al giorno nell'assunzione di acqua riduce il rischio di formazione di nuovi calcoli (RR = 0.93). Un effetto protettivo è stato trovato anche con assunzione di the ed alcol⁽¹⁷⁾. Una problematica frequente è quella riguardante il tipo di acqua da assumere nella prevenzione della calcolosi. Premesso che qualsiasi tipo di acqua – ed anche the o alcol, come sopra – ha un effetto positivo sull'andamento della calcolosi, l'esperienza ed alcuni studi suggerisce che è possibile una personalizzazione nelle prescrizioni: a questo riguardo ha importanza il residuo fisso e la sua composizione. Le acque con residuo fisso fino a 50 mg/L sono definite minimamente mineralizzate, quelle fino a 500 mg/L oligominerali e quelle da 500 a 1500 mg/L medio minerali. Alcune di queste ultime hanno un contenuto calcico che può arrivare fino ad oltre 300 mg/L e proprio per questo trovano indicazione in pazienti con calcolosi associata con problematiche ossee (osteopenia-osteoporosi), in cui il calcio presente nelle acque contribuisce a positivizzarne il bilancio esterno. Queste acque, definite bicarbonato calciche, aggiungono calcio, che riduce l'assorbimento intestinale e l'escrezione di ossalato, ed alcali, che aumentano l'escrezione di citrato⁽¹⁸⁾, e comunque diluiscono le urine. Il tutto si traduce in una riduzione del rischio di calcolosi di calcio ossalato e di acido urico, con il vantaggio di integrare il fabbisogno di calcio, ove necessario⁽¹⁹⁾.

Conclusioni

L'acqua è dunque il componente principale dell'organismo con un ruolo multifunzionale che va dalla funzione di solvente a quella metabolica, di trasporto, di termoregolazione. Per questo l'evoluzione ha sviluppato un controllo estremamente rigoroso del bilancio, cui partecipa un sistema di sensori/effettori il cui organo bersaglio principale è il rene. E' sorprendente come sia relativamente recente la scoperta di canali, le acquaporine, specifici ed efficienti per il flusso transcellulare di acqua, espressi con precisione nei diversi livelli del tubulo renale.

Per questo l'acqua deve essere considerata il nutriente principale ed il suo apporto deve essere adeguato e personalizzato, in base a criteri di sesso, età, stile di vita, dispendio energetico. Va infine considerato il suo potenziale effetto terapeutico ben documentato soprattutto, ma non solo, nella nefrolitiasi.

Età	Acqua totale	Intracellulare	Extracellulare
Alla nascita	80	40	40
1 anno	70	40	45
15 anni	60	40	20

Tabella 1. Distribuzione dell'acqua corporea nelle varie età.

Metodi per la misura dello stato di idratazione
Osmolarità plasmatica
Andamento del peso corporeo
Impedenziometria
Volume ed osmolarità (densità) urinaria
Diluizione radioisotopica con Deuterio

Tabella 2. Misurazione dello stato di idratazione.

Poliuria e Disidratazione	Espansione del VEC
Diabete insipido	Scompenso cardiaco
Diabete insipido nefrogenico Congenito Ipokaliemia Sovradosaggio di Litio Ipercalcemia	Cirrosi epatica
	Sindrome nefrosica
	SIADH
	IRC avanzata
Insufficienza renale acuta post-ostruttiva	
Insufficienza renale cronica	

Tabella 3. Condizioni di alterato bilancio idrico.

Fasce d'Età	Acqua totale (mL/die)	
	Maschi	Femmine
2-3 anni	1300	1300
4-8	1600	1600
9-13	2100	1900
>14 anni	2500	2000
Gravidanza	-	2300

Tabella 4. Apporto idrico raccomandato da European Food Safety Authority.

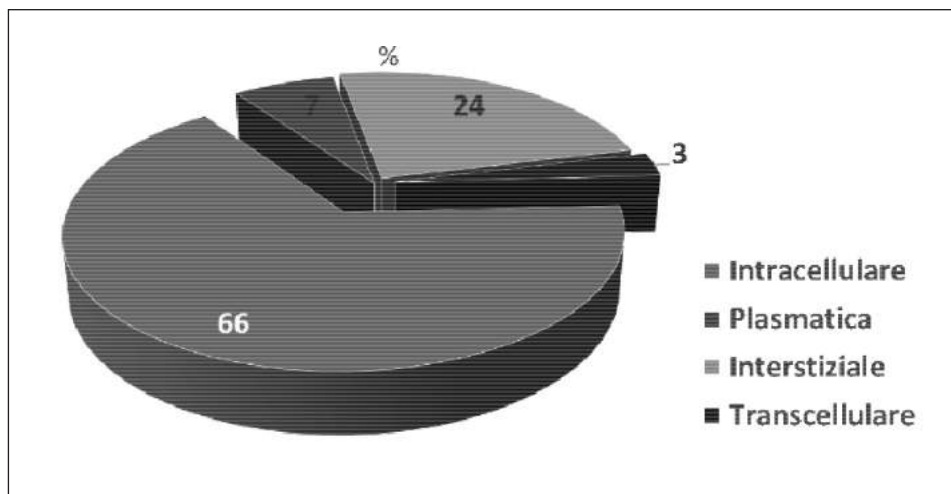


Figura 1. Compartimentalizzazione dell'acqua corporea in un soggetto adulto.

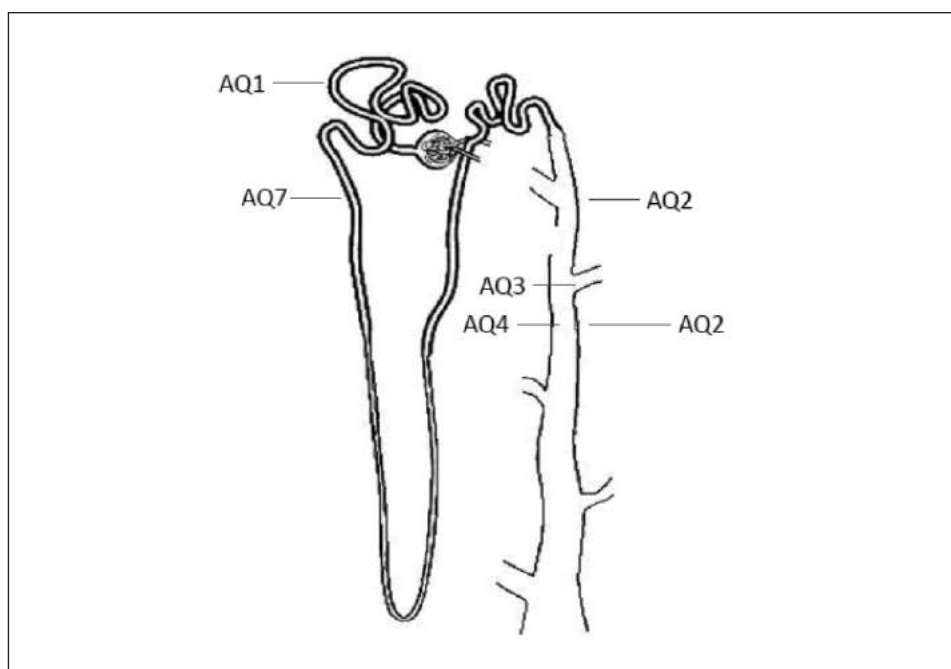


Figura 2. Localizzazione delle acquaporine lungo il nefrone.

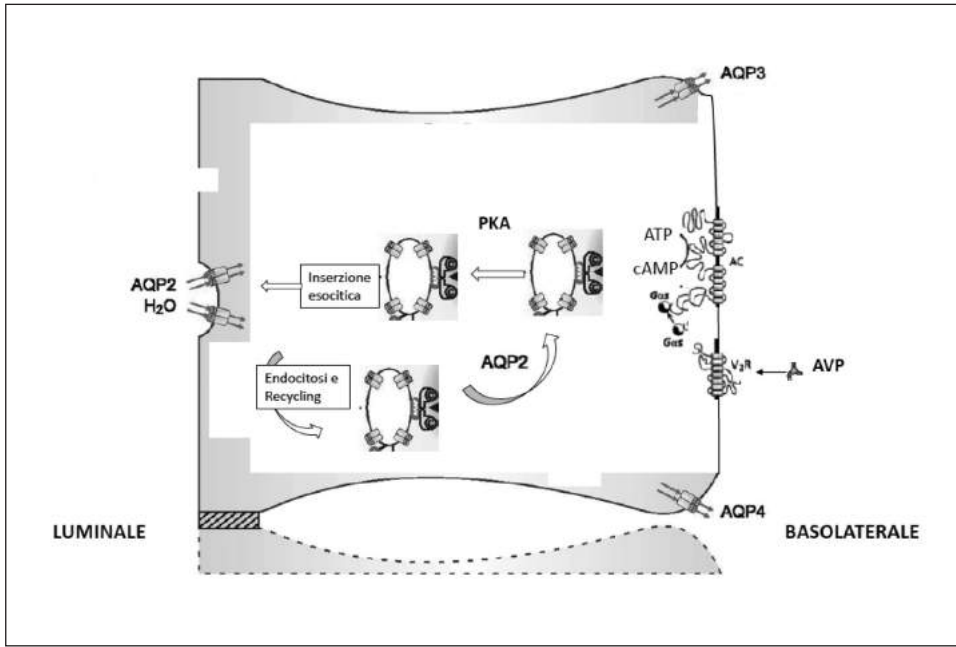


Figura 3. Meccanismo di azione delle acquaporine nel tubulo collettore.

AQP, acquaporine. AVP, ormone antidiuretico-arginina vasopressina. V2R, recettore tipo 2 di AVP. AC, adenilciclastasi. cAMP, AMP ciclico. PKA, proteinchinasi A.

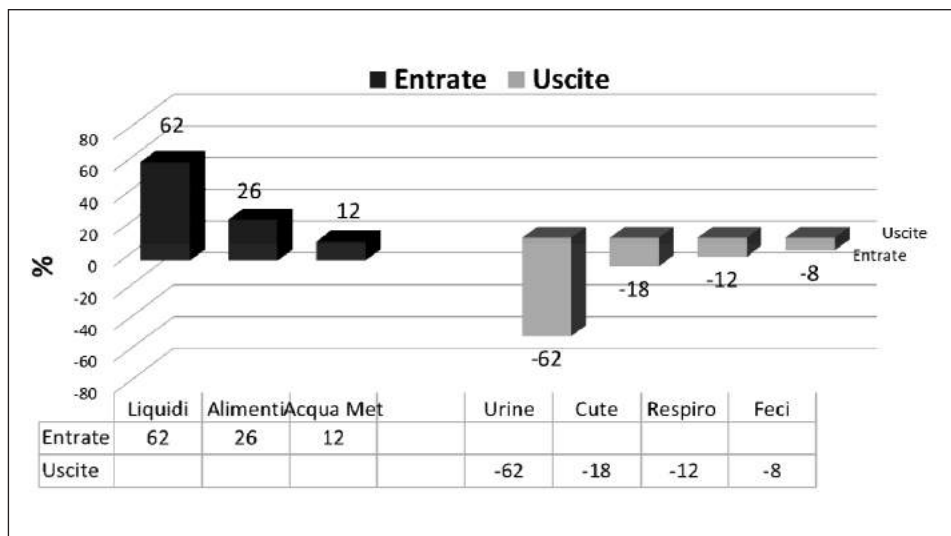


Figura 4. Composizione media del bilancio idrico in soggetto adulto.

L'acqua degli alimenti può variare fra il 15 ed il 30%. Perdite idriche con il sudore possono variare fra 0.3 L/ora fino a >2.0 L/ora a seconda dell'attività fisica.

BIBLIOGRAFIA

1. Popkin BM, D'Anci KE, Rosenberg IH. *Water, hydration and health*. Nutr Rev. 2010;68:439-458
2. Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Nørgaard JP. *The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors*. Am J Physiol Renal Physiol 2014;306: F931–F940.
3. Agre P. *Aquaporin water channels*. Nobel Lecture, December 8, 2003
4. Agre,P, Preston,GM, Smith BL, Jung JS, Raina,S, Moon C, Guggino,WB, Nielsen S. *Aquaporin: the archetypal molecular water channel*. Am J Physiol-Renal Physiol. 1993; 265:F463-F476
5. Nielsen S, Frosiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper A. *Aquaporins in the kidney: From molecules to medicine*. Physiol Rev. 2002;82:205–244.
6. Agre P. *Aquaporin water channels in kidney*. J Am Soc Nephrol. 2000;11:764–777.
7. Mathie JR. (2005). *Second generation mixture theory equation for estimating intracellular water using bioimpedance spectroscopy*. J Appl Physiol. 2005;99:780–781.
8. Grandjean AC, Reimers CJ, Buyckx ME. *Hydration: issues for the 21st century*. Nutr Rev. 2003;61:261–271.
9. Fujiwara MT, Biche DG. *Molecular biology of hereditary diabetes insipidus*. J Am Soc Nephrol. 2005;16:2836–2846.
10. Jequier R, Constant F. *Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration*. Eur J Clin Nutr. 2010;64:115–123.
11. Iglesia I, Guelinckx I, De Miguel-Etayol PM, et al. *Total fluid intake of children and adolescents: cross-sectional surveys in 13 countries worldwide*. Eur J Nutr. 2015;54 Suppl (2):57–67.
12. Bossingham MJ, Carnell NS, Campbell WW. *Water balance, hydration status, and fat-free mass hydration in younger and older adults*. Am J Clin Nutr. 2005;81:1342–1350.
13. Worcester EM, Coe FL. *Clinical practice. Calcium kidney stones*. N Engl J Med. 2010; 363:954–963.
14. Asplin JR, Parks JH, Nakagawa Y, Coe FL. *Reduced crystallization inhibition by urine from women with nephrolithiasis*. Kidney Int. 2002;61:1821-1829.
15. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OLM. *Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation*. Kidney Int. 1990;37:51-56.
16. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. *Urinary volume, water, and the recurrence in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study*. J Urol. 1996;155:839–843
17. Xu C, Zhang C, Wang XL, Liu TZ, Zeng XT, Li S, Duan XW. *Self-Fluid management in prevention of kidney stones: A PRISMA-compliant systematic review and dose–response meta-analysis of observational studies*. Medicine 2015;94:e1042

18. Marangella M, Di Stefano M, Casalis S, Berutti S, D'Amelio P, Isaia GC. *Effects of potassium citrate supplementation on bone metabolism*. Calcif Tissue Int. 2004;74:330-335.
19. Marangella M, Vitale C, Petrarulo M, Rovera L, Dutto F. *Effects of mineral composition of drinking water on risk for stone formation and bone metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis*. Clin Sci. 1996;91:313-318.



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore



Fondazione Ferrero



Invecchiamento di successo 2017 Ageing opportunities

Alba (CN), 9-10-11 novembre 2017

ATTI DEL CONVEGNO

HEALTHY AGING: MISSION IMPOSSIBLE?

Laura Fratiglioni

Professor, Aging Research Center, Karolinska Institutet, Stockholm

It is the first time in the history of mankind that the proportion of the aged population (conventionally identified as 65+) is growing steadily worldwide. This is a relatively new phenomenon that started in the industrialized countries and has now also reached less developed areas of the world. Unfortunately, we have mostly focused our attention on the negative consequences linked to the aging of the population. This increasing focus on the negative aspects has already led to deleterious consequences for individuals who are frightened, for example, at the appearance of the first signs of memory decline that are not always related to the development of Alzheimer's disease. We need to implement a more scientific attitude in our approach to health and illness in old age.

Since the beginning of the 1990s, several clinical and population-based studies have been implemented to deepen our knowledge of "what happens to our body and mind as we grow old", and what characterizes health in the different phases of aging. The older population is heterogeneous, and the older the age group, the greater the variation found in various health indicators (e.g. cognition, physical and sensory function, and number of chronic diseases). Further, health problems in late life tend to be interrelated and coexist, making a comprehensive and multidimensional assessment of late-life health essential in research and clinical settings. Our research group have been able to show such heterogeneity and complexity in the general population promoting an innovative approach that shifts from the traditional focus on specific diseases, towards a focus on complex health profiles such as the geriatric syndromes.

The present lecture intends to provide scientific evidence to the following major statements:

Most of the elderly people have "good health". Health in old age is multidimensional: while chronic conditions, and particularly the coexistence of

these conditions in one person (i.e. multimorbidity), may greatly affect the health of older people, functional limitations, cognitive impairment and disability seem to play an even larger role among older adults. We have reported that several persons are well functioning in spite of morbidity and the progression toward disability may vary depending on several biological and contextual factors. Our recently developed Health Assessment Tool enabled us to assess and follow the health and functioning in community-dwelling older adults based on five clinical indicators routinely collected as part of the comprehensive geriatric assessment. By applying it to the older Swedish population, we delineated the complexity and heterogeneity of health in older age, both between individuals (cross-sectionally) and within individuals (longitudinally). We could also show that most of the people are well functioning up to age 85.

We live longer and healthier now than 20 years ago. Several studies from Europe and the USA have reported a stable or a declining prevalence of dementia and cognitive impairment from the 1990s to the 2000s. Some studies also provided evidence suggesting a declining trend in incidence of dementia. The trends in dementia occurrence in the high-income countries coincide with the trends of improvement in the management of unhealthy behaviours (e.g. smoking and physical inactivity) and VRFs (e.g., hypertension and high cholesterol), and a decreased risk and delayed onset of major cardiovascular events. It is, indeed, well known that mortality and risk due cardiovascular diseases have decreased since the 80s. Further, several reports have shown a clear decline of disability in the last 20 years, strongly suggesting that the new added years in our life expectancy are years of healthy life.

We can improve the health of older adults. Health status in late life is a result of the complex interaction of genetic susceptibility, biological factors, and environmental exposure, experienced over the whole life span. Health determinants are multiple (genetic, clinical and contextual factors) and interrelated across the life span. The aforementioned intra- and inter-personal variability in health partly reflects the fact that many aging-related biological mechanisms are random, but also influenced by environmental, psychological, and biological factors. Further, acute clinical events caused by several factors including accidents (e.g. falls) may dramatically change the health trajectory of an individual. Current evidence strongly supports the important role of lifestyles and health behaviors -including nutrition, physical activity and psychosocial factors- and vascular burden in the pathogenetic process and clinical manifestation of several age-related diseases such as dementia and multimorbidity. It is expected that interventions leading towards the promotion

of healthy behaviors, the optimal control of vascular factors; the maintenance of a socially-integrated lifestyle and mentally-stimulating activities may lead to a longer and healthier life after the age of 75.

MAIN REFERENCES

1. Angleman SB, Santoni G, von Strauss E, Fratiglioni L. *Temporal Trends of Functional Dependence and Survival Among Older Adults From 1991 to 2010 in Sweden: Toward a Healthier Aging*. J Gerontol Biol Sci Med Sci. 2015; 70(6): 746-752.
2. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Onder G, Gimeno-Feliu LA, Coscollar-Santaliestra C, Carfi A, Pisciotta MS, Angleman S, Melis RJ, Santoni G, Mangialasche F, Rizzuto D, Welmer AK, Bernabei R, Prados-Torres A, Marengoni A, Fratiglioni L. *Assessing and Measuring Chronic Multimorbidity in the Older Population: A Proposal for Its Operationalization*. J Gerontol Biol Sci Med Sci. 2016; pii: glw233. doi: 10.1093/gerona/glw233.
3. Ferrari C, Xu WL, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L. *How can elderly APOE ϵ 4 carriers remain free from dementia?* Neurobiol Aging. 2013;34(1): 13-21.
4. Qiu C, Fratiglioni L. *A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline*. Nat Rev Cardiol. 2015; 12(5): 267-277.
5. Qiu C, von Strauss E, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. *Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden*. Neurology. 2013; 80(20):1888-1894.
6. Marengoni A, Karp A, Mangialasche F, Melis R, Garmen A, Fratiglioni L. *Ageing with multimorbidity: a systematic review of the literature*. Ageing Res Reviews. 2011; 10: 430-439.
7. Rizzuto D, Orsini N, Qiu C, Wang HX, Fratiglioni L. *Lifestyle, social factors, and survival after age 75: population based study*. BMJ. 2012; 345: e5568
8. Rizzuto D, Keller L, Orsini N, Graff C, Bäckman L, Bellocchio R, Wang HX, Fratiglioni L. *Effect of the Interplay Between Genetic and Behavioral Risks on Survival After Age 75*. J Am Geriatr Soc. 2016 ;64(12):2440-2447.
9. Santoni G, Marengoni A, Calderón-Larrañaga A, Angleman A, Rizzuto D, Welmer A-K, Mangialasche F, Orsini N, Fratiglioni L. *Defining Health Trajectories in Older Adults With Five Clinical Indicators*. J Gerontol Biol Sci Med Sci. 2016; doi:10.1093/ gerona/glw204. Advance Access Publication October 19, 2016.
10. Wang SWS, MacDonald S, Dekhtyar L, Fratiglioni L. *Life-long exposure to cognitive reserve-enhancing factors with dementia risk: a community-based cohort study*. PLoS Med. 2017; 14: e1002251.
11. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo-Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jönsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Rikkert MO, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H. *Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society*. Lancet Neurol. 2016;15(5):455-532.
12. Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MM, Skoog I, Brayne C. (2016) *Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making*. Lancet Neurol. 2016;15(1):116-124.

DETERMINANTI SOCIALI DELLE TRAIETTORIE DI INVECCHIAMENTO, EPIGENETICA E ALLOSTATIC LOAD

Paolo Vineis

Chair in Environmental Epidemiology, Imperial College, London

Healthy ageing is an achievable goal in society as it is already experienced by individuals in the highest socioeconomic groups. Individuals with high socioeconomic status (SES) experience much better health and healthy ageing than groups with low socioeconomic status. The overarching aim of H2020-LIFEPATH is to provide updated, relevant and innovative evidence for underpinning future policies and strategies for the promotion of healthy ageing, targeted disease prevention and clinical interventions that address the issue of social disparities in ageing and the social determinants of health. Our project stems from the following hypotheses: (a) healthy ageing begins at conception, if not before; (b) ageing involves a progressive differentiation across social groups; and (c) biological changes underpin the effect of complex environmental, behavioural and social patterns and can be traced with omic technologies. In early-life (defined as a capacity “build-up phase”), environmental and social circumstances influence healthy aging by determining the maximum attained health; in later life (defined as a “decline phase”), they influence ageing processes through earlier and/or steeper declines in capacity, function, wellbeing, and increased pathology and mortality (Blane et al, 2013). The gap between social groups in terms of mortality, functional performances and cognitive capacity accumulates over the two phases resulting in widening inequalities with ageing (Chandola et al, 2007). Biological changes deriving from adverse environmental and social circumstances are potentially reversible and preventable although rapid deteriorations are also possible as a consequence of macro-scale phenomena such as the economic recession.

MAIN REFERENCE

1. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, Ricceri F, d'Errico A, Barros H, Bochud M, Chadeau-Hyam M, Clavel-Chapelon F, Costa G, Delpierre C, Fraga S, Goldberg M, Giles GG, Krogh V, Kelly-Irving M, Layte R, Lasserre AM, Marmot MG, Preisig M, Shipley MJ, Vollenweider P, Zins M, Kawachi I, Steptoe A, Mackenbach JP, Vineis P, Kivimäki M; LIFEPAATH CONSORTIUM. *Socioeconomic status and the 25 x 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women*. Lancet. 2017;389(10075):1229-1237.

CELLULE STAMINALI IN MEDICINA RIGENERATIVA

Michele De Luca

Direttore del Centro di Medicina Rigenerativa “Stefano Ferrari”,
Università di Modena e Reggio Emilia

Epithelial stem cells are responsible for the continuous renewal and repair of human stratified epithelia, are clonogenic and are known as holoclones. The stem cells of the human corneal epithelium are located in the limbus, the narrow zone between the cornea and the bulbar conjunctiva. Self-renewal and proliferation of limbal stem cells are regulated by the $\Delta Np63$ (α , β and γ), C/EBP δ and Bmi1 transcription factors.

Ocular burns may destroy the limbus, causing limbal stem-cell deficiency (LSCD). In such cases, the cornea acquires an epithelium through the invasion of bulbar conjunctival cells. This process causes neovascularization, chronic inflammation, and stromal scarring, leading to corneal opacity and loss of vision. Allogeneic corneal transplantation, aimed at replacing the scarred corneal stroma and the inner endothelium, is not in itself a successful treatment. Although it temporarily removes the opacity, the conjunctival cells will resurface the cornea. The only way to prevent this invasion is to restore the limbus. The finding that human limbal cell cultures contain stem cells (detected as holoclones) led to the first therapeutic use of such cultures in the regeneration of corneal epithelium.

Here we report long-term (up to 10 years) clinical results obtained in an homogeneous group of 112 patients presenting with corneal opacification and visual loss due to chemical burn-dependent LSCD (86.6% unilateral and 13.4% bilateral) and treated with autologous limbal stem cell cultures. Clinical results were assessed by means of Kaplan–Meier, Kruskal–Wallis, and univariate and multivariate logistic-regression analyses.

Permanent restoration of a transparent, renewing corneal epithelium was attained in 76.6% of eyes. The failures occurred within the first year. Restored eyes remained stable over time, with up to 10 years of follow-up (mean, 2.91 ± 1.99 ; median, 1.93). In post hoc analyses, success was

associated with the percentage of holoclone-forming stem cells in culture. Cultures in which stem cells (detected as p63-bright cells) constituted more than 3% of the total number of clonogenic cells were associated with the permanent regeneration of a functional corneal epithelium in 80% of patients. In contrast, cultures in which such cells made up 3% or less of the total number of cells were associated with successful transplantation in only 10% of patients. Graft failure was also associated with the type of initial ocular damage and postoperative complications.

We also show that cultures established from a single 1-2 mm limbal biopsy offer an opportunity to treat virtually blind patients who have severe bilateral loss of corneal epithelium, provided that a tiny part of the limbus is spared in one of the two eyes.

Mutations in genes encoding the basement membrane component laminin 5 (LAM5) cause junctional epidermolysis bullosa (JEB), a devastating and often fatal skin adhesion disorder. Laminin beta3-deficient generalized Non Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa is the first genetic disease targeted by transplantation of autologous epidermal cultures originated from genetically modified epidermal stem cells. The ongoing phase I/II clinical trial envisages the use of MLV-derived retroviral vector carrying the corrected *LAMB3* cDNA under the control of the viral LTR. Three patients were treated with autologous genetically modified epidermal cells cultured on plastic or fibrin and clinical-grade 3T3-J2 feeder cells. During post treatment follow-up several skin biopsies were taken from each patients to perform histological analysis, immunofluorescence, in situ hybridization and genome-wide analysis of the retroviral integration sites. The regenerated epidermis was apparently normal. The graft remained mechanically stable throughout the entire follow-up period and without blister formation, even upon shear force. Histological analysis showed a normal and fully differentiated epidermis with a normal dermal-epidermal junction. Electron Microscopy confirmed the presence of well-defined, organized hemidesmosomes comparable to those of healthy controls. We observed a proper expression and location of laminin 5 in the basal lamina. There was no evidence of dyskeratosis or abnormal proliferation and differentiation. In addition, the genome-wide analysis of the retroviral integration sites shows that the epidermal homeostasis of the corrected graft is sustained by few transduced stem cell. We obtained no evidence of clonal expansion or selection of specific integration events neither in vitro nor in vivo. *In situ* hybridization performed using vector-specific *LAMB3* probes showed

homogenous expression of *LAMB3* mRNA in all epidermal layers, confirming that the regenerated epidermis consists only of transgenic keratinocytes. These data show that ex vivo gene therapy of Junctional Epidermolysis Bullosa is feasible and leads to full and permanent functional correction of the disease.

LONGEVITÀ IN SALUTE: TRA GENETICA E STILI DI VITA

Claudio Franceschi

Professore Emerito di Immunologia, Università degli Studi di Bologna

La genetica della longevità umana è estremamente complessa

L'invecchiamento in salute e la longevità, nella loro complementarietà, rappresentano una fra le sfide principali per tutta l'umanità, per i considerevoli effetti demografici, socioeconomici, ambientali e infine politici e culturali. In questo scenario, la genetica della longevità umana è uno dei tratti più complessi, proprio perché dipende dall'interazione tra un grande numero di variabili genetiche e ambientali, essendo appunto la quantità e la qualità della vita umana il risultato di un'inestricabile interazione di fattori demografici, biologici, sociali e culturali. Inoltre, la considerazione fondamentale è che si tratta di una genetica "post-riproduttiva" in quanto il fenotipo "invecchiamento" e "longevità" non è stato verosimilmente sottoposto a selezione in quanto nel corso dell'evoluzione era importante la capacità di sopravvivere fino all'età riproduttiva ed avere la prole più numerosa possibile. Tra le variabili più importanti che cercherò di illustrare ci sono le seguenti: età, sesso, popolazione di provenienza (italiani, finnici, cinesi...), anno di nascita e coorte demografica. A livello strettamente genetico, le singole varianti genetiche non lavorano nel vuoto ma interagiscono tra loro e quindi il punto critico, oggi molto difficile da analizzare, è quello che in gergo chiamiamo "epistasi". Infine, a complicare ulteriormente le cose, entra in gioco anche un'altra variabile difficilissima da studiare che è la stocasticità (il caso) di cui sappiamo pochissimo. Con i miei collaboratori ho recentemente scritto un lavoro nel quale abbiamo argomentato che in effetti si dovrebbe parlare di "genetiche" della longevità, in quanto nel nostro corpo abbiamo diversi importanti genomi: 1. quello del DNA nucleare (nDNA); 2. quello del DNA mitocondriale (mtDNA); 3. quello del microbiota intestinale (GM); 4. quello di tutti gli altri microbiota (pelle, apparato respiratorio, periodonto, vagina etc.). Siamo quindi dei "META-ORGANISMI" e questi genomi devono essere trattati e studiati insieme in quanto interagiscono e sono funzionalmente collegati tra loro e soprattutto poiché dal punto di vista evolu-

zionistico sono “co-evoluti”. Il ruolo del mtDNA ed in particolare quello del GM nell’invecchiamento con successo e nella longevità umana è stato studiato relativamente da poco tempo, ma l’effetto e il potenziale dei prodotti batterici nel nostro organismo è diventato di cruciale importanza per modificare il metabolismo/funzionalità di diversi organi quali il fegato, il cervello, e tessuti quali il tessuto adiposo e sistemi quali quello immunitario.

Il modello dei centenari e dei loro figli

Ogni ricerca presuppone UN MODELLO informativo per rispondere alle domande che ci si è posti. Nel caso dell’invecchiamento in salute e della longevità umana il modello di studio che permette di identificare meglio tutte le variabili genetiche, epigenetiche e ambientali in gioco (stili di vita, nutrizione, esposizione a carichi antigenici) è quello dei centenari (100+), semi-supercentenari (105+) e dei super-centenari (110+) e delle loro famiglie, con particolare attenzione per i figli. I centenari ed ancora di più i 105+ ed i 110+ sono persone eccezionali e molto rare che hanno vissuto 20-30 anni più della media e hanno evitato o postposto pressochè tutte le malattie età-associate. Ultimamente per aumentare la capacità di individuare varianti genetiche associate all’invecchiamento con successo e alla longevità abbiamo proposto un nuovo approccio, ovvero quello del confronto tra “fenotipi estremi”. L’idea è semplice ma potenzialmente di grande interesse e consiste nel confrontare i dati di studi sull’intero genoma (“genome-wide”) dei centenari con i dati di studi sull’intero genoma di pazienti affetti dalle maggiori patologie dell’invecchiamento. Presenterò a questo proposito i dati che abbiamo raccolto fino ad oggi.

Inflammaging e Immunobiografia

La complessa genetica di *H. sapiens* come meta-organismo da sola non spiega il successo dell’invecchiamento dei centenari. Oltre allo stile di vita, ed in particolare alla nutrizione ed alla attività fisica, che sono variabili di fondamentale importanza, recenti evidenze mettono in stretta relazione l’aspettativa di vita in salute con la biologia dello sviluppo, ovvero con l’ambiente materno in cui l’embrione ed il feto si sviluppano, la nutrizione sia prima della nascita che nei primi anni di vita, e le esperienze immunologiche lungo tutto l’arco della vita (malattie infettive, uso di antibiotici, vaccinazioni etc). Abbiamo recentemente proposto il termine IMMUNOBIOGRAFIA per indicare l’accumulo di “esperienze immunologiche” caratteristiche di ciascun individuo in grado di modulare il sistema immunitario data la sua fondamentale plasticità e capacità di memorizzare gli stimoli immunologici. L’immunobiografia rende ragione della straordinaria eterogeneità degli anziani

da un punto di vista immuno-biologico e suggerisce che quel fenomeno fondamentale per l'invecchiamento e le patologie età-correlate che è l'INFLAMMAGING (ovvero lo sviluppo con l'età di uno stato infiammatorio cronico, sterile e di basso grado che costituisce il substrato molecolare su cui l'invecchiamento avanza), è verosimilmente diverso da individuo a individuo.

La Geroscienza e la Systems Medicine/Biology della longevità umana

La sfida dei prossimi anni è quella di utilizzare le nuove potenti tecnologie “omiche” (genomica, trascrittomica, metabolomica, metagenomica...) per identificare le traiettorie di invecchiamento in salute e non, e quindi identificare *targets* molecolari per stabilire quando e dove intervenire terapeuticamente al fine di permettere un invecchiamento in salute e verosimilmente di rallentare lo stesso processo di invecchiamento, contrastando tutte le malattie età-associate. E' questo ciò di cui si occupa la nuova disciplina indicata come “GEROSCIENZA”. A questo riguardo, tra le aree di ricerca più “calde” c'è quella relativa alla identificazione di biomarcatori capaci di distinguere nell'uomo tra età cronologica ed età biologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. *Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence*. Ann N Y Acad Sci. 2000; 908:244-54.
2. Vitale G, Salvioli S, Franceschi C. *Oxidative stress and the ageing endocrine system*. Nat Rev Endocrinol. 2013 Apr;9(4):228-240.
3. Garagnani P, Bacalini MG, Pirazzini C, Gori D, Giuliani C, Mari D, Di Blasio AM, Gentilini D, Vitale G, Collino S, Rezzi S, Castellani G, Capri M, Salvioli S, Franceschi C. *Methylation of ELOVL2 gene as a new epigenetic marker of age*. Aging Cell 2012 Dec;11(6):1132-4.
4. Collino S, Franceschi C, Rezzi S. *Metabolic signatures of extreme longevity in northern Italian centenarians reveal a complex remodeling of lipids, amino acids, and gut microbiota metabolism*. PLoS One 2013;8(3):e56564.
5. Olivieri F, Procopio AD, Franceschi C. *MicroRNAs linking inflammaging, cellular senescence and cancer*. Ageing Res Rev. 2013;12(4):1056-1068.
6. Garagnani P, Franceschi C. *Centenarians as super-controls to assess the biological relevance of genetic risk factors for common age-related diseases: a proof of principle on type 2 diabetes*. Aging (Albany NY). 2013 May; 5(5):373-85.
7. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, Franceschi C, Lithgow GJ, Morimoto RI, Pessin JE, Rando TA, Richardson A, Schadt EE, Wyss-Coray T, Sierra F. *Geroscience: linking aging to chronic disease*. Cell. 2014;159(4):709-13.
8. Montoliu I, Garagnani P, Franceschi C, Collino S. *Serum profiling of healthy aging identifies phospho- and sphingolipid species as markers of human longevity*. Aging (Albany NY). 2014 Jan;6(1):9-25.
9. Franceschi C, Campisi J. *Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69 Suppl 1:S4-9.
10. Garagnani P, Franceschi C. *The three genetics (nuclear DNA, mitochondrial DNA, and gut microbiome) of longevity in humans considered as metaorganisms*. Biomed Res Int. 2014;2014:560340.
11. Horvath S, Giuliani C, Garagnani P, Franceschi C. *Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring*. Aging (Albany NY). 2015 Dec;7(12):1159-1170.
12. Fortney K, Franceschi C, Owen AB, Kim SK. *Genome-Wide Scan Informed by Age-Related Disease Identifies Loci for Exceptional Human Longevity*. PLoS Genet. 2015 Dec 17;11(12):e1005728
13. Horvath S, Garagnani P, Bacalini MG, Franceschi C. *Accelerated epigenetic aging in Down syndrome*. Aging Cell 2015 Jun;14(3):491-5
14. Biagi E, Franceschi C, et al., *Gut Microbiota and Extreme Longevity*. Curr Biol. 2016 Jun 6;26(11):1480-5

15. Castellani GC, Franceschi C, Milanesi L. *Systems medicine of inflammaging*. Brief Bioinform. 2016 May;17(3):527-40
16. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. *Inflammaging and 'Garb-aging'*. Trends Endocrinol Metab. 2017
17. Franceschi C. *Healthy ageing in 2016: Obesity in geroscience - is cellular senescence the culprit?* Nat Rev Endocrinol. 2017 Feb;13(2):76-78.
18. Franceschi C, Capri M. *Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity*. Front Immunol. 2017 Aug 15;8:982.
19. Martucci M, Franceschi C, Santoro A. *Mediterranean diet and inflammaging within the hormesis paradigm*. Nutr Rev. 2017 Jun.

COLESTEROLO E LONGEVITÀ: PROPRIETÀ PRO E ANTI LONGEVITÀ DEL METABOLISMO DEL COLESTEROLO

Giuseppe Poli

Professore Emerito di Patologia Generale, Università degli Studi di Torino

Colesterolo e longevità, due termini che subito appaiono in netta contraddizione tra loro, andando il nostro pensiero alla correlazione arcinota esistente tra ipercolesterolemia e malattie cardiovascolari. Ma se si approfondisce davvero questo argomento, si potrà osservare che non è esattamente così, che cioè il termine “colesterolo” non è affatto sinonimo di malattia, spesso età correlata, e che tale molecola può diventare pericolosa solamente quando una serie variegata di fattori ne altera il metabolismo, vale a dire il suo ruolo e il suo percorso biologici nel nostro organismo.

Il credo comune è che circolino nel nostro sangue essenzialmente due tipi di colesterolo o più precisamente due principali tipi di lipoproteine, un tipo che trasporta il colesterolo senza cederlo ai tessuti, anzi recuperandone da questi, cioè la lipoproteina HDL (high density lipoprotein) con il colesterolo HDL, alias il colesterolo “buono” e un secondo tipo, la lipoproteina LDL (low density lipoprotein), che invece cede facilmente non solo ai tessuti periferici (fisiologia) ma anche alle arterie (patologia) la grande quantità di colesterolo che trasporta, colesterolo LDL, perciò definito “cattivo”.

Tale concezione è in linea di massima corretta, ma spesso tende ad essere interpretata in modo rigido. Come se esistessero due tipi di glucosio, quello buono che costituisce la principale risorsa energetica del nostro organismo e quello cattivo del diabete. Anche nel caso del colesterolo come in quello del glucosio, non è la molecola di per sé a determinare patologia, ma è l'insieme di fattori diversi e alterazioni metaboliche che creano le condizioni per rendere pericoloso ciò che naturalmente non lo sarebbe per nulla.

Non c'è dubbio che una eccessiva concentrazione di colesterolo nel sangue, specialmente di colesterolo LDL, sia “associabile” (ma non obbligatoriamente

associata) ad una aumentata incidenza di 1) malattie cardiovascolari, soprattutto infarto cardiaco e ictus, 2) demenza vascolare ma anche malattia di Alzheimer, 3) degenerazione maculare, prima causa di cecità nei paesi economicamente avvantaggiati, 4) cancro del colon-retto e 5) tutte le patologie croniche la cui progressione è sostenuta da processi infiammatori. L'infiammazione, in effetti, è il processo che può assumere un ruolo chiave nell'orientare il metabolismo del colesterolo verso la patologia.

Tutti noi siamo a conoscenza di persone con ipercolesterolemia che tuttavia si mantengono in salute, almeno per un certo tempo. Si dovrebbe aggiungere, sino a quando non intervengono fattori diversi dalla semplice elevazione del colesterolo LDL, i cosiddetti e sempre meglio conosciuti "fattori di rischio". Ma ancora più eclatante è il fatto che almeno la metà degli individui che vengono ricoverati in unità intensiva coronarica (UTIC) per infarto cardiaco presentano una colesterolemia normale o pressoché tale. Quindi, si può convenire che non sia in linea generale sufficiente un aumento della quantità di colesterolo LDL nel sangue perché si abbia automaticamente patologia, ma che sia necessario l'intervento di altri fattori. Sino a questo punto, nulla di nuovo. Da tempo, agli operatori sanitari, un po' meno alla generalità degli individui/pazienti, risulta chiaro che esistano diversi fattori di rischio atti a favorire il passaggio di colesterolo LDL dal sangue alle nostre arterie di medio e grande calibro. I principali fattori di rischio, oltre a età, sesso e familiarità, sono: ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità, fumo. Tutti fattori che inducono un processo infiammatorio cronico a livello del rivestimento interno delle arterie (endotelio; disfunzione endoteliale) con il risultato di rendere quest'ultimo ora permeabile alle LDL con il loro contenuto di colesterolo, che rappresenta circa il 50% del peso delle lipoproteine stesse. Dunque, è solo grazie all'intervento di uno o più fattori di rischio (e in medicina 1+1 non fa mai due) che in circoscritti spazi sotto all'endotelio arterioso si accumulano grandi quantità di colesterolo ma anche di cellule dell'infiammazione cronica, i macrofagi.

Senza alterazione in senso infiammatorio dell'intima delle arterie non si ha in queste accumulo di colesterolo e cellule infiammatorie. Inoltre, in assenza dei macrofagi dell'infiammazione, l'eventuale accumulo di colesterolo LDL negli spazi sub-intimali delle arterie avverrebbe in modo casuale e soprattutto diffuso, tale da non modificare di molto il calibro del lume vascolare. Sono i macrofagi che "raccolgono" e "concentrano" le varie lipoproteine LDL che si ritrovano nel sottoendotelio, dando origine a lesioni circoscritte, le placche aterosclerotiche. E non è finita qui: i macrofagi attivati producono in gran quantità molecole ossidanti e il colesterolo presente nel contesto della lesione vascolare risulta essere anche solo quantitativamente il substrato più facilmente

ossidabile. Infiammazione e colesterolo insieme danno origine, quindi, ad una concentrazione spesso elevata di “colesterolo ossidato”. È quest’ultimo derivato metabolico del colesterolo ad essere potenzialmente cattivo nelle malattie cardiovascolari e più o meno in tutte le malattie croniche dell’uomo associate ad infiammazione cronica di varia intensità. Cattivo però solamente quando generato in eccesso ed in modo incontrollato. Di seguito verranno riportati numerosi esempi in cui, in concentrazioni moderate e soprattutto in condizioni controllate, i prodotti di ossidazione del colesterolo risultano essere, invece, estremamente benefici se non addirittura essenziali per la salute.

A questo punto è necessario approfondire il significato fisiopatologico del colesterolo e dei suoi prodotti di ossidazione, sino a qui compresi nel termine un po’ semplicistico di colesterolo ossidato. Il colesterolo è una molecola chimicamente poco reattiva, mentre reattivi lo sono i suoi derivati metabolici, che si generano tramite processi di ossidazione e perciò sono definiti “ossisteroli”. Il metabolismo ossidativo del colesterolo può essere mediato da enzimi, dunque un processo regolato, oppure avvenire per via non enzimatica, per autoossidazione, reazione non regolata e dunque difficilmente controllabile. In effetti, gli ossisteroli di derivazione enzimatica hanno molte implicazioni in fisiologia, mentre gli ossisteroli di derivazione non enzimatica sono più spesso accostabili a condizioni di franca patologia.

Non molti sanno che gli ossisteroli forniscono un contributo primario a struttura e funzione delle membrane biologiche, sono coinvolti nella sintesi degli ormoni steroidei quali estrogeni e androgeni, nella sintesi della vitamina D (che chimicamente è un ossisterolo), nella sintesi degli acidi biliari. Si tratta in tutti questi casi essenzialmente di ossidazione enzimatica del colesterolo. Del tutto recentemente, abbastanza strabiliante è stata la dimostrazione che alcuni ossisteroli “enzimatici” sono in grado di fortemente inibire la proliferazione virale ad ampio spettro, grazie al fatto che essi non riconoscono come bersaglio un definito corpuscolo virale piuttosto sono in grado di modulare in modo transitorio le vie di entrata e diffusione nelle cellule di fatto utilizzate da moltissimi virus. Sia virus dotati di rivestimento (virus con envelope) come i virus HIV, Ebola, epatite B ed epatite C, sia virus privi di envelope (virus nudi), tra questi il rhinovirus, responsabile del raffreddore comune, il rotavirus, agente responsabile di gravissime infezioni gastrointestinali, e il papillomavirus (lesioni genitali e carcinoma dell’utero).

Dunque, attenzione a generalizzare e a considerare il colesterolo e i suoi derivati metabolici come tendenzialmente pericolosi. Nuovamente, come per il colesterolo, anche per i suoi derivati metabolici, gli ossisteroli, va sottolineata l’importanza di una loro sintesi corretta e soprattutto “regolata”. Come già

sottolineato, il colesterolo ha scarsa reattività chimica, dunque anche quando e dove si accumula in modo eccessivo, esso non è direttamente responsabile della patologia che ne consegue, bensì è tramite la sua ossidazione non controllata, per via non enzimatica, che diventa nocivo: tramite cioè una non fisiologica produzione di ossisteroli. Per riprendere il concetto di colesterolo e infiammazione, è quest'ultima il principale agente di produzione di ossisteroli per via non enzimatica. Quindi, tornando alle malattie età-correlate in cui l'ipercolesterolemia è effettivo fattore di rischio e in particolare all'aterosclerosi: non è di per sé il colesterolo LDL a risultare "cattivo", ma la sua ossidazione, mediata da processi infiammatori, a determinare patologia. Ecco probabilmente spiegate quelle condizioni di ipercolesterolemia LDL non accompagnate da evidenze di malattia e tutti quei casi di patologia coronarica in individui normocolesterolemici. Attenzione, dunque, a considerare necessariamente colpevole il nostro colesterolo, e.. attenzione a non ridurlo troppo! Si rischierebbe di privarci di parte delle funzioni "vitali" che tale molecola dimostra di avere. Processo al colesterolo: davvero colpevole?

AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: IMAGING AND TREATMENT

Felice Cardillo Piccolino

Presidente Fondazione per la Macula Onlus di Genova

La degenerazione maculare legata all'età (DMLE) è la principale causa di perdita grave della visione nei paesi occidentali dopo i 60 anni.^(1,2) Insieme al glaucoma e alla retinopatia diabetica è responsabile della maggior parte dei casi di cecità e ipovisione nei paesi industrializzati. A causa dell'invecchiamento della popolazione è stato stimato che entro 10 anni il numero di persone affette da DMLE subirà un incremento del 40%, e nei prossimi 20 anni si prevede un aumento del 25% del numero dei non vedenti per questa malattia.⁽³⁾ A parte i costi economici enormi (in Italia l'impatto economico annuale ammonta a circa 4,4 miliardi di euro), va sottolineato l'impatto di questa malattia sulla qualità della vita delle persone che ne sono affette. Nella classifica mondiale delle patologie che causano disabilità stilata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la perdita della visione è considerata comparabile al cancro, e tra quelle che più di frequente si associano ad ansietà e depressione.⁽⁴⁻⁶⁾

L'età avanzata è il fattore di rischio principale della DMLE, mentre il fumo è il fattore di rischio ambientale più importante.⁽⁷⁾ Ruolo minore sembrano avere l'obesità, le malattie cardiovascolari, il colore chiaro dell'iride e l'ipermetropia.⁽⁸⁾ È stata anche riconosciuta una predisposizione familiare, con mutazioni genetiche interessanti soprattutto il sistema del complemento e i mitocondri.⁽⁹⁾ A sostegno di un ruolo centrale del complemento nella patogenesi della DMLE c'è l'identificazione di molteplici proteine del complemento nei tessuti corioretinici interessati dai processi degenerativi della malattia. A loro volta le mutazioni mitocondriali accentuerebbero la sensibilità tissutale al danno ossidativo. Il complesso fotorecettori-epitelio pigmentato retinico (EPR)-membrana di Bruch nella regione maculare è soggetto a continuo stress ossidativo che favorisce lo svilupparsi di un'inflammatione cronica coinvolgente componenti cellulari del sistema immunitario e componenti del sistema del complemento.^(10,11) In definitiva l'interazione di fattori genetici e ambientali, in combinazione con i

normali processi di invecchiamento, condurrebbe al danno maculare con meccanismi ancora non del tutto chiari. Nella membrana di Bruch si depositano proteine e lipidi che le fanno perdere permeabilità rendendo difficili i normali scambi tra retina e coroide. Nelle cellule dell'EPR non più in grado di smaltire i materiali derivanti dal processo di fagocitosi dei segmenti esterni dei fotorecettori si accumula la lipofusina che include componenti citotossiche.⁽¹²⁾ Distinti meccanismi patologici probabilmente sono alla base delle differenti manifestazioni evolutive della DMLE. Essi convergono comunque nel comune risultato finale della morte dei fotorecettori centromaculari.

Le alterazioni cliniche precoci della DMLE, rilevabili con l'esame oftalmoscopico o biomicroscopico del fondo oculare, sono le drusen, accumuli abnormi di materiale extracellulare tra EPR e membrana di Bruch. La presenza di drusen larghe (o soft, diametro >125 micron) entro 3 mm dal centro foveale caratterizza lo stadio intermedio di DMLE. Le drusen soft aumentano progressivamente in numero e dimensioni, e conflueno possono dar luogo a rilievi dell'EPR definiti distacchi drusenoidi dell'EPR. Accumuli di detriti extracellulari si formano anche tra i processi apicali dell'EPR e i segmenti esterni dei fotorecettori dando luogo alle pseudodrusen reticolari.⁽¹³⁾ Con l'accentuarsi di queste lesioni, e delle associate alterazioni pigmentarie, aumenta progressivamente il rischio di insorgenza di una neovascolarizzazione per l'aumentata produzione di *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) da parte dell'EPR. I neovasi, originanti dalla coroide, possono svilupparsi sotto l'EPR (tipo 1), sotto il neuroepitelio retinico (tipo 2) o all'interno della retina (tipo 3) associandosi a essudazione e emorragia, e trasformando quella che era una forma secca in forma umida (o essudativa o neovascolare) di DMLE. Le cellule dell'EPR adiacenti alle drusen vanno progressivamente incontro ad un processo di atrofia (atrofia geografica) che coinvolge la coriocapillare e i fotorecettori nelle stesse aree. Neovascolarizzazione coroideale e atrofia geografica caratterizzano lo stadio avanzato della DMLE e si associano a perdita grave della visione centrale. Il danno funzionale ha generalmente una evoluzione lenta nella DMLE di tipo atrofico, rapidamente progressiva nella DMLE neovascolare.^(13,14)

Imaging

Le alterazioni istopatologiche della DMLE coinvolgono la retina, l'EPR, la membrana di Bruch e la coriocapillare. Le tecnologie di imaging maculare di cui attualmente disponiamo consentono una precoce rilevazione e caratterizzazione di queste alterazioni.

L'eccessiva lipofuscina che si accumula nelle cellule dell'EPR, e che ha un ruolo importante nell'insorgenza dell'atrofia geografica, emette una fluorescenza spontanea se eccitata da luce di breve lunghezza d'onda. Su questo fenomeno biofisico si basa l'esame retinografico della macula definito "fundus autofluorescence" (FAF).⁽¹⁵⁾ Nella DMLE di tipo secco/atrofico la FAF può evidenziare aree di aumentata, ridotta o assente autofluorescenza che rispecchiano le condizioni fisiopatologiche dell'EPR e dei sovrastanti fotorecettori. La tomografia ottica a luce coerente (OCT) utilizza la luce riflessa dal tessuto retinico e dalle strutture adiacenti per creare delle immagini trasversali e tridimensionali della macula di qualità quasi istologica. Fluido sottoretinico e intraretinico, drusen, nevasi, alterazioni dei segmenti esterni dei fotorecettori, dell'EPR e della coroide vengono evidenziati in immagini ad alta risoluzione che costituiscono attualmente il gold standard per le decisioni terapeutiche nella DMLE neovascolare.^(13,16) La tecnologia OCT ha portato di recente allo sviluppo di un imaging angiografico (OCT-A) della vascularizzazione retinica e coroideale che non necessita dell'iniezione di coloranti o mezzi di contrasto. Partendo da un'immagine tomografica, grazie ad un nuovo algoritmo di analisi, si è in grado di rilevare tutto ciò che è in movimento (cellule ematiche intravasali) in un blocco tridimensionale di tessuto corioretinico, ottenendo una immediata delineazione della rete vascolare in diversi livelli di segmentazione. Nell'imaging diagnostico della DMLE questa metodica mostra di avere notevoli vantaggi rispetto ai tradizionali esami angiografici della retina (fluorangiografia) e della coroide (angiografia con verde di indocianina). Oltre ad essere di semplice e rapida esecuzione, consente una più chiara delineazione e localizzazione dei vasi neoformati. Neovascolarizzazioni precedentemente classificate come "occulte" sulla base dell'imaging angiografico classico con l'OCT-A diventano ben visibili e definite. Distacchi dell'EPR apparentemente non vascularizzati mostrano all'interno la presenza di fini reti microvascolari.⁽¹⁷⁾ Con questa nuova tecnologia risultano inoltre evidenti i rapporti della membrana neovascolare con le strutture adiacenti (EPR, fotorecettori), consentendo una migliore caratterizzazione delle lesioni che è rilevante per la prognosi e la scelta della strategia terapeutica (Figura 1).

Trattamento

Negli ultimi dieci anni il trattamento della DMLE è stato rivoluzionato con l'introduzione degli inibitori del VEGF, il mediatore chiave dell'angiogenesi e della permeabilità vasale.^(18,19) Con i farmaci anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept) somministrati per via intravitreale più del 90% dei pazienti con DMLE di tipo neovascolare evita perdite della visione, e un terzo mantiene una visione di 20/40 o più.⁽¹³⁾ La neovascolarizzazione però rappresenta solo uno degli stadi avanzati del processo patologico della DMLE.

Scarse possibilità abbiamo al momento di contrastare la progressione dell'atrofia geografica e il grave danno della visione centrale che essa comporta. Il trattamento della DMLE atrofica è la nuova frontiera della ricerca. Si studiano terapie mirate ai fattori coinvolti precocemente nella patogenesi della malattia. Diversi farmaci attualmente sperimentati hanno come target l'infiammazione e il sistema del complemento che sulla base dei dati sia genetici che istopatologici sembrano avere un ruolo chiave nella patogenesi della DMLE.⁽¹⁴⁾ È in fase III di sperimentazione il Lampalizumab (frammento di anticorpo monoclonale contro il fattore D del complemento) di cui si valuta l'efficacia nel ridurre la progressione dell'atrofia geografica. Altri farmaci sono oggetto di studio per la loro capacità di interferire nel ciclo visivo dei fotorecettori riducendo l'accumulo di A2E, componente citotossica della lipofusina, nelle cellule dell'EPR. Un ulteriore approccio terapeutico prende in considerazione agenti neuroprotettivi al fine di prevenire la morte cellulare indipendentemente dall'evento iniziale. Infine per l'atrofia geografica conclamata con cecità centrale si studiano da tempo strategie rigenerative (cellule staminali), come pure l'utilizzazione di protesi visive (elettriche e biologiche).^(14,20) Nell'attesa di nuovi ausili terapeutici non è comunque da trascurare l'importanza della riabilitazione visiva nel permettere di utilizzare al meglio il residuo visivo nei casi avanzati di DMLE.

La ricerca nel campo della DMLE si sta in questi anni sempre più avvicinando alla comprensione dei fattori che sono alla base della malattia e che ne modulano la progressione. Il riconoscimento di questi fattori, insieme a una migliore caratterizzazione dei fenotipi attraverso le nuove tecnologie di imaging, consentirà di identificare target terapeutici migliori e di attuare interventi personalizzati nella eterogenea popolazione dei pazienti con DMLE.

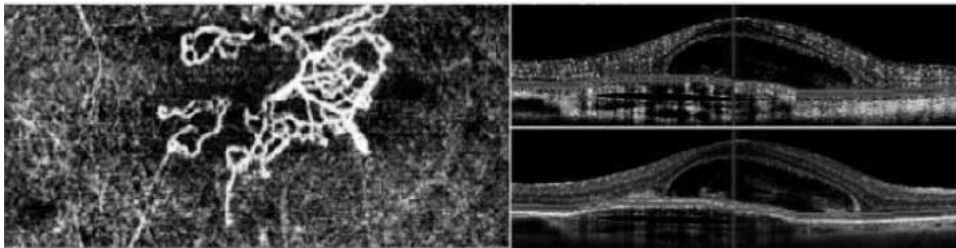


Figura 1. Neovascolarizzazione coroideale di tipo 2 evidenziata con angiografia OCT (courtesy Marco Lupidi).

BIBLIOGRAFIA

1. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al: *Prevalence of age-related macular degeneration in the United States*. Arch Ophthalmol 2004;122:564–572.
2. Prokofyeva E, Zrenner E: *Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review*. Ophthalmic Res 2012;47:171–188.
3. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE: *Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology 2007;114:253–262.
4. Augustin A, Sahel JA, Bandello F, et al: *Anxiety and depression prevalence rates in age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48: 1498–1503
5. Brody BL, Gamst AC, Williams RA, et al: *Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration*. Ophthalmology 2001;108:1893–1900
6. Berman K, Brodaty H: *Psychosocial effects of age-related macular degeneration*. Int Psychogeriatr 2006;18:415– 428.
7. Smith W, Assink J, Klein R, et al: *Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents*. Ophthalmology 2001;108:697– 704.
8. Vingerling JR, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT: *Epidemiology of age-related maculopathy*. Epidemiol Rev 1995;17: 347–360.
9. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. *The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis revisited*. Prog Retin Eye Res 2010; 29(2):95–112.
10. Barouch FC, Miller JW. *The role of inflammation and infection in age-related macular degeneration*. Int Ophthalmol Clin 2007;47(2):185–197.
11. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. *An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration*. Prog Retin Eye Res 2001;20(6):705– 732.
12. Hogan MJ. *Role of the retinal pigment epithelium in macular disease*. Trans Am Acad OphthalmolOtolaryngol 1972;76(1):64–80.
13. Zarbin MA, Casaroli-Marano RP, Rosenfeld PJ. *Age-related macular degeneration: clinical findings, Histopathology and imaging techniques*. In: Casaroli-Marano RP, Zarbin MA (eds): *Cell-Based Therapy for Retinal Degenerative Disease*. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2014;53:1–32
14. Miller JW. *Age-related macular degeneration revisited-piecing the puzzle: The LXIX Edward Jackson Memorial Lecture*. Am J Ophthalmol 2013;155:1–35
15. Costa RA, Skaf M, Melo LA Jr, et al: *Retinal assessment using optical coherence tomography*. Prog Retin Eye Res 2006;25:325–353.

16. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, et al. *Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge*. Retina 2015; 35(11):2219- 222818.
17. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2004; 351(27):2805–2816.
18. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2006;355(14):1419–1431.
19. Miller JW. *Beyond VEGF - The Weisenfeld lecture*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016; 57:6911-6918.

LA NUTRIZIONE PER LA PREVENZIONE E LA CURA DELLA SARCOPENIA DELL'ANZIANO: POTENZIALITÀ ED EVIDENZE SCIENTIFICHE

Pasquale Strazzullo

Presidente della Società Italiana di Nutrizione Umana

La sarcopenia consiste nella riduzione progressiva della massa muscolare legata al processo fisiologico di invecchiamento ed è determinata da una condizione metabolica per la quale il catabolismo muscolare non è più, come nell'età giovane-adulta, controbilanciato da un livello di sintesi proteica tale da mantenere integra la massa e, in varia misura, anche la funzionalità e l'efficienza del muscolo. Questo processo si associa in varia misura ad alterazioni di tipo neurodegenerativo ed infiammatorio, a danno ossidativo e ad alterazioni della sintesi proteica a livello delle fibre muscolari il cui numero e la cui efficienza diminuiscono progressivamente. Queste modifiche concorrono a determinare nel tempo uno stato di fragilità conseguente alla riduzione della forza muscolare e delle prestazioni fisiche, con rischio crescente di disabilità anche in virtù della maggior predisposizione alle cadute, alle fratture ossee e alle loro conseguenze. Le modificazioni ormonali della terza età, l'inattività fisica, l'obesità e una cattiva alimentazione sono fattori che favoriscono questo processo e ne incrementano la velocità e la severità. Di conseguenza, come dimostrato da numerose osservazioni cliniche e sperimentali, la correzione del sovrappeso, il regolare esercizio fisico e una dieta equilibrata e bilanciata sono strumenti utili a contenere lo sviluppo della sarcopenia e rallentarlo nel tempo.

È opinione condivisa degli esperti che l'associazione di un'attività fisica controllata e di alcuni accorgimenti dietetici specificamente mirati costituisca il miglior antidoto oggi disponibile verso la sarcopenia, al di là di possibili presidi di tipo farmacologico tuttora in fase di sviluppo e di valutazione. La raccomandazione relativa ai LARN per la dieta dell'anziano è che questa contenga una quota proteica del 15-20% superiore a quella prevista per l'età media. Pur nella mancanza di sufficienti trial clinici controllati, osservazioni cliniche e sperimentali suggeriscono che in taluni casi la supplementazione di

alcuni aminoacidi, in particolare la leucina, possa stimolare efficacemente la sintesi proteica e quindi contenere la perdita di massa muscolare, laddove l'esercizio fisico dimostra i suoi vantaggi soprattutto sull'aumento della forza e delle prestazioni fisiche. Al riguardo, è tuttora in corso il dibattito scientifico sul valore relativo delle proteine vegetali verso quelle animali, queste ultime più ricche di aminoacidi essenziali rispetto alle prime ed associate nella carne ad altre sostanze, quali creatina, carnitina, ferro e cobalamina, positivamente implicate nella fisiologia del muscolo. Così pure non esistono evidenze conclusive circa il possibile contributo di un maggior apporto alimentare o della supplementazione di beta-idrossi-beta-metilbutirrato (un metabolita della leucina) o di acidi grassi omega-3 (per questi ultimi soprattutto sulla base della attività di contrasto all'infiammazione cronica).

Certamente determinante invece nella lotta alla sarcopenia è il mantenimento di un livello adeguato di vitamina D, la cui carenza (valori < 50 nmol/L o 25 ng/mL) è estremamente frequente nell'anziano, così come ne è dimostrata l'efficacia della supplementazione terapeutica sulla forza e la performance muscolare nei soggetti severamente carenti.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Phillips SM. *Nutritional supplements in support to resistance exercise to counter age-related sarcopenia*. Adv Nutr 2015;6:452-60.
2. Landi F et al. *Age-related variations in muscle mass, strength, and physical performance in community-dwellers*. J Am Diet Ass 2017;18:88.e17-88.e24.
3. Martone AM et al. *Exercise and protein intake: a synergistic approach against sarcopenia*. Biomed Res Intern 2017;<https://doi.org/10.1155/2017/2672435>.
4. Levine ME et al. *Low protein intake is associated with major reduction in IGF-1, cancer and overall mortality in the 65 and younger but not older population*. Cell Metab 2014;19:407-417.
5. Denison HJ et al. *Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutritional interventions to improve muscle outcomes in older people*. Clin Interv in Aging 2015;10:859-869.
6. Cruz-Jentoft AJ et al. *Prevalence of and interventions for sarcopenia in aging adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EW- GSPO and IWGS)*. Age and Aging 2014;43:748-759.

POLIPATOLOGIA E POLIFARMACOLOGIA: UN PROBLEMA PER L'AGEING

Silvio Garattini

Direttore Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano

L'aumento dell'aspettativa di vita comporta anche un periodo della vita in cui tendono ad accumularsi varie forme di patologia. Questa polipatologia comporta un impiego di farmaci (politerapia) che è il frutto della decisione dei vari specialisti che hanno in cura il paziente. Lo studio Reposi raccoglie dal 2008 le prescrizioni di circa 70 gruppi di medicina interna di vari ospedali italiani. I dati raccolti propongono vari problemi: la necessità di revisione dei trattamenti da parte di chi coordina la gestione dell'ammalato; la conoscenza delle molteplici interazioni che possono intercorrere; l'attenzione ad evitare trattamenti che possono essere dannosi per l'anziano come le benzodiazepine o la somma di trattamenti anticolinergici; la necessità di evitare terapie futili particolarmente nell'ultimo periodo di vita; la necessità di adeguate ricerche per ottenere soluzioni basate sull'evidenza.

**FRAILITY CAN BE REVERSED
BY MULTICOMPONENT EXERCISE INTERVENTION:
FROM MOLECULAR MECHANISM
TO CLINICAL APPLICATIONS**

Jose Viña

Full Professor of Physiology, University of Valencia

Prevention and treatment of age-associated frailty is a major problem in geriatrics, because of its high prevalence in older person and because of its importance in the clinical setting. Frailty is an age-associated, biological syndrome characterized by decreased biological reserves, due to dysregulation of several physiological systems, which puts an individual at risk when facing minor stressors, and is associated with poor outcomes (ie, disability, hospitalization, and death). Frailty identifies a high-risk subgroup and offers a more predictive value than chronic disease for adverse outcomes at older ages. Very importantly, frailty is reversible at early stages. Our previous work shows that exercise acts as a drug and that tailored exercise programs are needed, especially in the elderly.

We will describe a multicomponent exercise intervention that is effective in reversing the onset of frailty. We found that in 31.4% of the intervention group, frailty was reversed after the exercise training program, whereas no one in the control group reversed frailty after the 6-month period. We found that our exercise programme improves functional measurements: (Barthel, Lawont and Yonetti) as well as cognitive, emotional, and social networking determinations. To conclude we have designed a multicomponent exercise intervention that reverses frailty and improves cognition, emotional, and social networking in a controlled population of community-dwelling frail older adults. The defined molecular mechanisms by which exercise protects against frailty will be also discussed.

MAIN REFERENCES

1. Tarazona-Santabalbina FJ, Gómez-Cabrera MC, Viña J. *A Multicomponent Exercise Intervention that Reverses Frailty and Improves Cognition, Emotion, and Social Networking in the Community-Dwelling Frail Elderly: A Randomized Clinical Trial*. J Am Med Dir Assoc. 2017;17:426-433.
2. Rodriguez-Manas L, Fried LP. *Frailty in the clinical scenario*. Lancet 2015;385:e7ee9.
3. Ingles M, Gambini J, Carnicero JA, Vina J. *Oxidative stress is related to frailty, not to age or sex, in a geriatric population: Lipid and protein oxidation as biomarkers of frailty*. J Am Geriatr Soc 2014;62:1324-1328.
4. Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MC. *Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise*. Br J Pharmacol 2012;167:1e12.
5. Vina J, Borrás C, Sanchis-Gomar F, et al. *Pharmacological properties of physical exercise in the elderly*. Curr Pharm Des 2013;20:3019e3029.
6. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. *Frailty consensus: A call to action*. J Am Med Dir Assoc 2013;14:392e397.

L'ETÀ NEI PROCESSI DECISIONALI IN AMBITO MEDICO

Mario Bo

Professore Aggregato di Geriatria, Università degli Studi di Torino

Negli ultimi decenni si è osservato un progressivo aumento dell'età media nella maggior parte dei Paesi occidentali e, contemporaneamente, un aumento in termini assoluti e relativi degli anziani (globalmente intesi come soggetti ultrasessantacinquenni) in queste popolazioni. Il contemporaneo calo della natalità ha contribuito ulteriormente ad incrementare in termini relativi la percentuale di ultrasessantacinquenni all'interno di queste popolazioni, laddove la crescita più impetuosa in termini assoluti e relativi riguarda tuttavia gli individui più anziani, al di sopra degli 80 anni.

Questa rivoluzione demografica (talora definita “tsunami”, con termine vagamente catastrofistico e quindi, implicitamente, negativo) ha profondamente modificato nel corso degli ultimi decenni la natura, la prevalenza e l'approccio a molte problematiche cliniche. I pazienti del mondo clinico attuale sono, in quasi tutte le specialità, molto più anziani di quelli che si incontravano solo 20 o 30 anni addietro, e presentano per lo più plurime malattie croniche (polipatologia) che, a loro volta, comportano l'assunzione cronica di numerosi farmaci (politerapia). Inoltre, sebbene molti individui raggiungano età molto anziane in condizioni di relativa integrità cognitiva e funzionale e conseguente discreto benessere ed autonomia, l'imponente numero di soggetti che arrivano a queste età ha comportato inevitabilmente un progressivo aumento di condizioni (sindromi geriatriche) quali la sarcopenia, la fragilità, l'impairment cognitivo, la perdita o la riduzione dell'autonomia funzionale che, nel loro insieme, impattano pesantemente sulla speranza di vita individuale. La valutazione clinica multidimensionale del paziente anziano, uno dei cardini della Geriatria sin dai suoi albori, appare attualmente irrinunciabile in molteplici contesti clinici, medici e chirurgici, laddove consente di coniugare un approccio individualizzato sulla base dell'evidence-based medicine e di variabili età-specifiche di impatto

prognostico, in modo da evitare decisioni meramente basate sulla età anagrafica del paziente.

Sebbene negli ultimi anni si sia osservata una tendenza maggiormente inclusiva degli anziani nei grandi studi randomizzati, la maggior parte delle evidenze scientifiche che costituiscono le basi delle raccomandazioni cliniche internazionali per molte patologie derivano da studi condotti su pazienti di età molto più giovane ed in miglior salute, rispetto a quelli del mondo clinico reale (polipatologici, politrattati farmacologicamente, con variabili livelli di impairment funzionale e cognitivo) nei quali vengono poi messe in pratica. Pertanto occorre prender atto che non vi sono attualmente sostanziali e robuste basi scientifiche per una vera e propria evidence-based medicine per gli anziani, anche in ragione della loro estrema eterogeneità clinica e funzionale. Da ciò scaturiscono atteggiamenti clinici nei confronti degli anziani pazienti alquanto variegati, che vanno da un'estensione cieca ed incondizionata agli anziani delle raccomandazioni cliniche, ad un atteggiamento soft e astensionistico in ragione meramente dell'età anagrafica, mentre tarda ad affermarsi un atteggiamento individualizzato basato su di una valutazione complessiva e multidimensionale. Ciò dipende peraltro non solo da resistenze culturali in ambito medico, ma anche dal tempo necessario a riformulare e provvedere le evidenze scientifiche che dimostrino in modo convincente negli ambiti di maggior interesse clinico i benefici di un simile approccio in pazienti di questa fascia di età. L'esigenza tuttavia di un approccio specifico per i pazienti di questa fascia di età, che prescindano da una valutazione meramente su base anagrafica e che nel contempo utilizzino i migliori standard di cura per questi pazienti, rappresenta tuttavia un progresso culturale inevitabile ed irrinunciabile per i tempi presenti e futuri per un servizio sanitario che voglia tenersi al passo coi tempi e, soprattutto, con l'età media dei suoi principali utenti. Mentre alcune raccomandazioni per la cura di comuni condizioni cliniche declinate per la popolazione anziana si stanno diffondendo (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e diabete mellito, tra le altre), vi sono tuttavia già numerosi esempi di come questa "contaminazione" o preferibilmente "interazione" geriatrica con altre branche della medicina specialistica si sia tradotta in significativi progressi gestionali del paziente, con vantaggi per quest'ultimo ed una miglior allocazione delle risorse cliniche. Le unità di Orto-Geriatria hanno ad esempio consentito di ottenere una miglior gestione del paziente anziano con frattura di femore; la collaborazione con la Cardiocirurgia permette una miglior selezione procedurale dei pazienti con stenosi valvolare aortica; la collaborazione con i chirurghi consente di definire

al meglio il percorso peri-procedurale di molti pazienti anziani; le unità Onco-Geriatriche consentono una miglior allocazione individuale dei percorsi di cura.

A dispetto di queste incoraggianti evidenze, che l'età anagrafica continui comunque a rappresentare una discriminante (consucia o inconscia) per molti medici è tuttavia un dato largamente confermato dalla letteratura scientifica contemporanea. Gli esempi in questo senso spaziano dal sistematico approccio "minimalistico" (under-diagnosis e under-treatment) a molte problematiche patologiche quando interessano gli anziani (depressione, osteoporosi, procedure di rivascularizzazione percutanea, tempo di accesso a procedure chirurgiche in urgenza quali le fratture di femore, ecc) all'estremo opposto (over-diagnosis e over-treatment) in base al quale anche gli individui più anziani vengono trattati talora inappropriatamente con procedure mediche (ipertensione arteriosa ed insufficienza cardiaca, diabete mellito ed ipercolesterolemia, chemioterapie oncologiche) o interventistiche (defibrillatori impiantabili e ablazione di aritmie in ambito cardiologico, ventilazione a pressione positiva per le apnee ostruttive asintomatiche, procedure uro-ginecologiche, tra le altre) laddove i benefici attesi ed i rischi connessi sono probabilmente ben diversi da quelli osservati nei grossi trial randomizzati su pazienti più giovani ed in migliori condizioni di salute generali.

Una citazione a parte merita infine il significato della politerapia nel contesto del paziente anziano polipatologico. Vi sono crescenti ed inconfutabili evidenze sull'impatto clinico indipendentemente negativo del carico farmacologico individuale, al netto delle comorbidità e delle condizioni clinico-funzionali del paziente. La politerapia e la politerapia "estrema" (rispettivamente intese come assunzione di 5 e 10 o più farmaci al giorno) rappresentano infatti fattori predittivi indipendenti di outcomes sfavorevoli quali morte e ri-ospedalizzazioni negli anziani. Negli ultimi anni si sono rese disponibili molte linee guida per una corretta prescrizione farmacologica nell'anziano (le più note sono i criteri di Beers in America e le raccomandazioni STOPP-START in Europa) unitamente a molte raccomandazioni per efficaci processi di de-prescrizione farmacologica nelle fasi più avanzate della vita, ma il loro impiego e la loro conoscenza sono ancora estremamente limitate nel mondo clinico medico al di fuori dell'ambito geriatrico, nonostante diverse evidenze dei potenziali vantaggi clinici derivanti da un simile approccio età-specifico della terapia farmacologica.

Quindi, a dispetto di una transizione epidemiologica e demografica caratterizzata da una crescente esigenza di cure mediche da parte di soggetti sempre più anziani, non si può negare la perdurante presenza di un

atteggiamento “ageistico” nei confronti dei pazienti più anziani. L’ageismo viene comunemente definito come un insieme di stereotipi (per lo più negativi), pregiudizi e/o atteggiamenti discriminatori sulla base dell’età anagrafica o di una percezione individuale che un individuo sia “anziano” o “troppo vecchio”. Esso è il risultato di stereotipi mentali e pregiudizi affettivi ed emotivi, può essere esplicito (conscio) o implicito (inconscio), positivo ma più spesso negativo, che si traduce in discriminazioni comportamentali nella pratica clinica. L’ageismo può essere ambivalente nel suo manifestarsi praticamente, poiché possono esistere un ageismo “ostile” ed uno “benevolo”, e come anche quest’ultimo, sebbene meno “fastidioso” per il paziente anziano, possa tuttavia tradursi in una riduzione di competenze e di attenzioni velate da un atteggiamento paternalistico. Esiste poi un ageismo “istituzionale”, laddove linee guida, raccomandazioni internazionali, piani di intervento medico o allocazione di risorse, sistematicamente trascurano gli individui più anziani. I fautori di questo approccio sostengono principalmente, in varie declinazioni di pensiero, che in un ambito di risorse limitate è giusto privilegiare i soggetti più giovani a scapito di quelli che hanno avuto il “privilegio” di raggiungere comunque un’età avanzata (e talora superiore alla speranza di vita media).

Dall’altra parte, si controbatte che costituzionalmente le cure non possono essere discriminate sulla base dell’età, e che anche in questa fase della vita dovrebbero vigere principi di giustizia (omogenea ripartizione degli oneri e dei benefici tra tutti i membri della comunità), solidarietà (garantire a tutti l’accesso alle cure sanitarie) e sussidiarietà (aiutare cioè dove più grave è la necessità). Pur in presenza di risorse limitate e crescenti esigenze di salute anche da parte degli anziani, vi è la speranza fiduciosa che il nostro Servizio Sanitario Nazionale (che rappresenta un modello di equità e funzionalità a livello mondiale) sarà in grado di seguire questa evoluzione demografica della sua popolazione, trovando risposte eque per tutti i cittadini, anche i più anziani.

IS THERE A RETIREMENT-HEALTH CARE UTILIZATION PUZZLE IN EUROPE?

Claudio Lucifora¹, Daria Vigani², Eve Caroli³

¹ Università Cattolica di Milano and IZA

² Università Cattolica di Milano

³ PSL-Université Paris Dauphine, LEDa-LEGOS, Paris School of Economics and IZA

Retirement is a milestone event in the life-cycle of individuals, often associated with significant changes in lifestyles and behaviors of those involved. The effects of retirement on a number of health and economic outcomes have been extensively studied in the literature and, despite the fact that the age of retirement is a fairly predictable event, many studies have reported unexpected jumps around the age of retirement in the health status of individuals, as well as in consumption (and savings) patterns. The fact that such jumps are hard to reconcile with the standard life-cycle theory - under the assumption that agents are forward looking -, combined with the mixed evidence available from empirical studies, have fostered a debate as to whether health investments and consumption (savings) should vary smoothly over the life cycle or, in contrast, experience discontinuities at the time of retirement.

The standard conceptual framework for analyzing health care utilization and health investment is the Grossman's human-capital model. In this model, individuals invest in health for both 'consumption' (health provides utility) and 'production' motives (healthy individuals get higher earnings). Within this framework, the stock of health is assumed to depreciate with age (increasingly in old age) but individuals can increase their health stock by investing in health inputs (e.g. medical care use, healthy lifestyles). Health care utilization is expected to increase smoothly with the aging process, to preserve the health stock, until it becomes too costly doing so: death occurs when the health stock falls below a given threshold. In this context, both the health stock and investments in health care are optimized over time and, consistent with the life-cycle theory, no jump should be observed.

A recent paper by Galama et al. (2013) challenges the assumption that health is always at the ‘optimal’ level and investigate the implications of corner solutions. They extend the standard Grossman model introducing retirement as a permanent transition from employment to non-employment and show that the ‘optimal’ level of consumption, health investment and health stock can be discontinuous at the age of retirement. The jump in health investment arises from the fact that health does not influence income any more after retirement and from the difference in the marginal utility of leisure between employed individuals and retirees. The combination of both factors may result in either an increase or a decrease in health investments. The existence of a discontinuous change in health investment at the time of retirement is what we investigate in this paper.

Early studies on consumption and saving patterns have shown that consumption (savings) significantly decreases (increases) at the time of retirement. This is known as the “retirement-consumption puzzle” since such changes are hard to reconcile with the consumption-smoothing pattern predicted by the standard life-cycle theory when agents are forward looking. More recent studies have put forward an explanation for the observed drop in consumption expenditures after retirement, based on substitution across categories of goods. In particular, consumption would be shifted from work-related goods (e.g. clothes, transportation) that are typically bought on the market, toward time-intensive consumption goods (e.g. recreation, sports, shopping aiming at finding good deals, cooking) that are home-produced. This change in the composition of consumption after retirement is likely to be optimal, since retirees have more leisure time as compared to employed individuals.

This paper investigates whether health care utilization and, in particular, the number of doctor’s visits changes in a discontinuous way at the time of retirement and whether this “puzzling” jump in health care utilization is associated with the drop in the opportunity cost of time induced by retirement, as suggested by the theory. To do so, we use all four waves of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) which provides information on labor market status, health care utilization (in particular GP’s visits and visits to specialists) and a wide range of socio-economic and demographic characteristics.

Providing causal evidence of the impact of retirement on health care utilization is not straightforward. First, retirement decisions are likely to depend on individual (observable and unobservable) characteristics and second, health shocks may also affect the decision of individuals to retire early, further confounding the iden-

tification of the effects of retirement on medical care use. We tackle these issues by estimating a fixed-effect IV model. Our identification strategy exploits legal retirement ages (i.e. early and ordinary retirement ages) across European countries to instrument the probability of retirement. Our results suggest that health care utilization increases when individuals retire. This is true both for the number of doctor's visits and for the intensity of medical care use (defined as the probability of going more than 4 times a year to the doctor's). We also find that the impact of retirement on health care utilization is significantly stronger for workers retiring from jobs characterized by long hours worked - more than 48 hours a week and/or being in the 5th quintile of the distribution of hours worked. This suggests that at least part of the increase in medical care use following retirement is due to the decrease in the opportunity cost of time. This effect is robust to controlling for gender heterogeneity and it turns out to be driven by visits to general practitioners', while specialists' visits are not affected.

Despite the growing relevance of medical care use for both the understanding of individuals' behavior, and for the design of suitable fiscal policies aimed at the 50+ population, only a limited number of studies have addressed the issue of health care utilization after retirement. Their results have been quite mixed so far as they hardly find any significant impact of retirement on health care utilization.

We focus on a sample of EU countries and on retirement rather than other forms of exits from employment. We improve on the existing literature by providing causal evidence that medical care use increases when individuals retire, and that at least part of this increase is due the sharp reduction in the opportunity cost of time taking place at retirement. One interpretation of the above findings is that when still employed, individuals are rationed in terms of leisure time allocation and thus unable to reach their optimal choice of health care utilization. Consistent with our results, this effect is expected to be stronger for individuals working long hours before retiring. However, we cannot exclude that alternative mechanisms are at work.

For example, it may also be the case that, the optimal amount of health care utilization increases, at the time of retirement, due to the implicit decrease in the cost of time inputs. While our identification strategy does not allow us to distinguish between these alternative hypotheses, it is clear that their implications differ substantially. In one case, conditional on health status, the number of visits to the GP is likely to be optimal both before and after retirement. Conversely, in the time constrained-case, the number of times individuals visit their GP is sub-optimal before retirement and jumps towards the optimal level only after they retire. The implications for health policy also differ substantially under the two alternative hypotheses. If the increase in the number

of visits after retirement is the result of individuals' short-run response to a sudden change in the opportunity cost of leisure time there seems to be little scope for policy intervention. Conversely, if the increase in health care utilization upon retirement reflects a jump to the optimal level of health care for previously time-rationed individuals, concerns for public-health may arise. For example, it may imply that senior workers do not get enough health care towards the end of their career, which may further generate health problems particularly in a context in which the official retirement age has been raised.

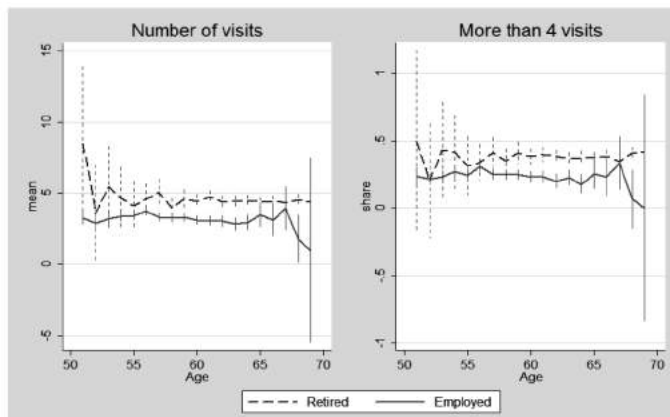


Figure 1. Age profile of doctor's visits.

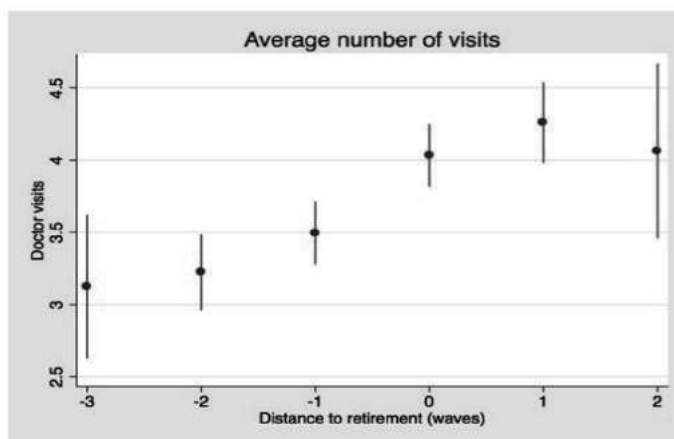


Figure 2. - Doctor's visits and distance to retirement.

INVECCHIAMENTO ATTIVO E MEDICINA DI INIZIATIVA: L'ESEMPIO DELLA FONDAZIONE FERRERO

Elio Laudan¹, Andrea Saglietti²

¹Direttore Distretto Sanitario di Bra, ASL CN2 Alba-Bra

²SC Programmazione, Controllo e Bilancio, ASL CN2 Alba-Bra

Un modello innovativo nel settore della medicina di base potrebbe essere quello che sviluppa una “medicina di iniziativa”. Con questo termine si è soliti indicare un insieme di servizi che un’organizzazione sanitaria offre attivamente a una popolazione, con la finalità prioritaria di prevenire o di rallentare il decorso di molte malattie croniche.

Il Servizio Medico della Fondazione Ferrero (SM) è un esempio concreto del suddetto modello.

Il SSN è naturalmente interessato, soprattutto a livello locale, a comprendere e a valutare un’esperienza del genere, anche per poterla adottare, rendendola universale e di facile accesso.

In questo intervento si descrivono gli strumenti epidemiologici utilizzabili per una corretta valutazione di un servizio di “medicina di iniziativa”.

Le tabelle che seguono mostrano alcune riflessioni e i primi risultati.

La tabella 1 illustra i possibili vantaggi e svantaggi di un modello di “medicina di iniziativa”.

Le tabelle 2 e 3 offrono un quadro dei primi risultati di uno studio di coorte che raffronta i casi osservati (O) nei soggetti aderenti al programma di “medicina di iniziativa” verso gli attesi (A), calcolati sulla base dei tassi della popolazione dell’ASL CN2. Gli eventi descritti sono la mortalità generale, i ricoveri ospedalieri, gli accessi in Pronto Soccorso, la diagnostica per immagini.

Gli indicatori sanitari, che risultano da un’osservazione temporale superiore ai tre anni e mezzo, sono infatti a favore della coorte, rispetto al comparatore rappresentato dalla popolazione generale. Non solo la mortalità generale presenta uno scarto notevole rispetto al valore atteso (10 morti osservati in 44 mesi contro circa 36 attesi), ma anche l’andamento dei ricoveri sembra migliore

per la coorte. In particolare, alcune misure di associazione (rapporti tra tassi e rapporto osservati su attesi) raggiungono la significatività statistica. Forti effetti protettivi sono riferibili ai ricoveri totali, ai ricoveri per cause cardiovascolari e soprattutto ai ricoveri per malattie respiratorie. Queste ultime tuttavia sono in numero ancora insufficiente per garantire una buona potenza statistica. Anche il tasso di accesso in Pronto Soccorso è risultato lievemente inferiore a quello della popolazione generale. Il consumo di servizi specialistici sembra essere, per contro, lievemente superiore nella coorte. Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dalla più stretta sorveglianza sanitaria cui è sottoposta la coorte. È evidente che una maggiore attenzione sanitaria, quale si può avere con le visite mediche periodiche previste nel programma del SM, tende a indurre una quota di accertamenti sanitari aggiuntivi. La ridotta mortalità, i ridotti ricoveri ospedalieri e il ridotto accesso ai servizi di Pronto Soccorso nella coorte non significano tuttavia che il SM sia la causa di questi fenomeni. Uno studio di coorte non utilizza una metodologia sperimentale ma osservazionale. La metodologia osservazionale non è pienamente adatta a valutare i servizi, perché non distribuisce casualmente gli individui nelle diverse categorie del determinante studiato, ma osserva insieme già definiti. Ne discende che lo scarto rispetto alla popolazione generale potrebbe essere dovuto, almeno in parte, a distorsioni da selezione che turbano la comparabilità delle due popolazioni, la coorte e la popolazione dell'ASL.

PRO	CONTRO
Riduzione fattori rischio	Allarmi eccessivi
Diagnosi precoce	Medicalizzazione
Deprescrizione	Sovra trattamento
Sostenibilità	Sprechi
Adesione linee guida	Categorizzazione

Tabella 1.

PRIME OSSERVAZIONI: 2010-2013

EVENTO	O	A
Mortalità	10	35,8
Ricoveri	370	414,4
P.S.	335	385,2
Imag.	2.418	2.055

11/07/2017

Tabella 2.

PRIME OSSERVAZIONI: 2010- 2013

EVENTO	RR	IC
Mortalità	0,27	0,13-0,51
Ricoveri	0,88	0,80-0,96
P.S.	0,85	0,77-0,93
Imag.	1,15	1,12-1,20

25/09/2017

Tabella 3.

HUMANOID TECHNOLOGY FOR HUMANS

Roberto Cingolani

Direttore Scientifico dell'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova

Humanoids will soon co-exist with humans, helping us at home and at work, assisting elder people, replacing us in dangerous environments and adding to our personal communication devices the capability to actuate motion. In order humanoids to be compatible with our everyday tools and our lifestyle it is however mandatory to reproduce (at least partially) the body mind nexus that makes humans so superior to machines. This requires a totally new approach to humanoid technologies, combining new responsive and soft materials, bioinspired sensors, high efficiency power sources and cognition/intelligence of low computational cost.

Such an unprecedented merge of nanotechnology, cognition and mechatronics is inspired by evolution, mimicking solutions and methods which have been successfully optimized by mother nature to create all existing compliant, adaptive, energy-efficient creatures: from bacteria to humans. Starting from a brief analysis of living architectures, we will present the artificial counterparts of several representative biological systems, such as artificial antibodies, plantoids, animaloids and humanoids, pointing out their applications to health, safety, assistance and describing the new concepts and technologies enabling their intelligent operation.

BUILDING HEALTH SYSTEM

Enrico Mairov

Responsabile Struttura Complessa Grandi Emergenze Internazionali AREU - Lombardia

Un sistema sociosanitario è costituito dall'ospedale, dal territorio e dalle strutture intermedie. L'ospedale è praticamente il trauma center, l'ospedale munito di tutte le tecnologie moderne esistenti per salvare vite umane e che è referente degli ospedali più piccoli che lo circondano e che, prevalentemente, sono ospedali di riabilitazione e lungodegenza. Il territorio, dove nasce il bisogno della persona malata, è governato dal medico specializzato in medicina di famiglia e in quest'area si trova anche il distretto socio-sanitario, il pronto soccorso territoriale, il punto prelievi e il centro diagnostico territoriale. Le strutture intermedie sono la struttura 112, deputata alla gestione dell'emergenza sanitaria territoriale pre-ospedaliera e la struttura per la gestione della cronicità e delle cure di lungo termine. L'80% delle risorse dedicate al sistema sociosanitario sono utilizzate per l'assistenza al 20% della popolazione generale che è costituita da soggetti con malattie croniche e soggetti che richiedono cure di lungo termine.

La soluzione di un problema sociosanitario di qualsiasi tipo viene ottenuta utilizzando il telefono/computer intelligente connesso al Global Call Contact Center dei servizi sanitari, che, con algoritmi specifici, guida ogni persona alla migliore soluzione possibile del problema. Grazie alla velocizzazione del flusso delle informazioni, ai grandi progressi ottenuti dalla ricerca e alla comunicazione rivolta in modo sempre più capillare alle popolazioni dei vari paesi, le persone capiscono che esistono soluzioni e cure in modo crescente per patologie gravi ritenute fino a quel momento incurabili e si rendono conto che è possibile vivere sempre più a lungo e meglio.

Come avete visto nei filmati e come potrete vedere dalla sperimentazione che si realizzerà sul territorio nazionale in collaborazione tra i nostri esperti ed esperti israeliani, è oggi possibile costruire nel nostro paese una piattaforma industriale per realizzare il prototipo di un Sistema Sanitario Globale per

risolvere i problemi sanitari di tutte le persone che soffrono sul nostro pianeta. La costruzione di un moderno sistema sociosanitario poggerà soprattutto su un nuovo approccio verso una nuova categoria di esseri umani che come quantità non è mai esistita: i soggetti anziani e i pazienti cronici.

Abbiamo annunciato con un numero infinito di congressi e pubblicazioni negli ultimi trent'anni quello che sta avvenendo sotto i nostri occhi oggi: una crescita vertiginosa delle persone della terza e quarta età con il parallelo aumento di bisogni sociali e sanitari. Le discussioni del mondo occidentale su costruzione e apertura di nuovi ospedali sono oggi anacronistiche senza una programmazione adeguata, anche perché tutte le energie organizzative, industriali, economiche, educative e organizzative devono essere concentrate nella "soluzione dell'emergenza sociale".

Questa, comunque, non risiede negli ospedali, in quanto sarebbero contesto inadeguato a contenere e curare milioni di persone con bisogni prolungati nel tempo; questa emergenza sociale è dovuta al grande numero di persone anziane e il vivere sempre più a lungo ha significato positivo solo se è accompagnato anche dal vivere meglio. Siamo obbligati a investire in maniera pesante nella realizzazione di servizi di assistenza domiciliare. Non c'è nessuna possibilità di aiutare milioni e decine di milioni di individui sofferenti di patologie croniche non con un eccellente servizio di assistenza domiciliare integrato con il servizio dell'emergenza territoriale e che tra l'ospedale e il territorio garantisce una tranquilla permanenza a casa ai pazienti cronici e alle persone fragili.

Nessun paese oggi si è impegnato a fondo per la realizzazione di questa struttura – pilastro fondamentale del sistema sociosanitario. Solo lo Stato d'Israele ha avuto la lungimiranza e la determinazione di impegnarsi strategicamente in questo percorso. Quando ho cominciato la costruzione dell'assistenza domiciliare in Israele nel 1985, non sapevo che risultati avrei ottenuto e quanto questa esperienza mi avrebbe permesso di partecipare alla realizzazione dell'AREU della Lombardia, considerata una delle migliori aziende sanitarie del mondo. Avendo completato questa grande opera, capace di salvare oggi decine di migliaia di vite umane sul nostro territorio, credo che per noi sia possibile proseguire nella realizzazione dell'assistenza domiciliare e, in questo modo, completare la grande opera per la realizzazione del Sistema Sanitario Globale.

LONG-TERM CARE E TECNOASSISTENZA

Roberto Bernabei

Direttore Polo Scienze dell’Invecchiamento, Neurologiche, Ortopediche e della Testa-Collo, Fondazione Policlinico A. Gemelli di Roma

Il servizio Sanitario Nazionale (SSN) di cui festeggiamo il sessantennio è sostanzialmente centrato sul medico di medicina generale o delle cure primarie e sull’ospedale per acuti. Manca nella legge che lo istituì qualsiasi accenno all’invecchiamento o a specifici servizi per tale condizione. È dell’anno scorso un Piano, il Piano Cronicità, che il Ministero della Salute ha centralmente proposto alle Regioni, oramai tenutarie localmente del SSN, per affrontare una condizione tipica dell’anziano e cioè la presenza di malattie che non finiscono, da cui il brutto termine di “cronicità”. A parte questo si è sviluppata un’assistenza agli anziani per merito della demografia che ha spinto in tale direzione, visto il passaggio in pochi anni dal 14/15% di ultrasessantacinquenni all’attuale 23%, che a sua volta ha condizionato una mutata epidemiologia. E qui ogni Regione ha inventato la sua ruota proponendo oggi le più diverse soluzioni al problema anziani. O meglio, proponendo una griglia di impossibile spiegazione per le diverse percentuali offerte dei servizi cardine dell’assistenza agli anziani e cioè post acuzie, Residenze, assistenza domiciliare e palliazione. Questo insieme di servizi è in inglese definito Long-Term Care ma non ha – guarda caso – una corrispondenza in italiano, anche se interessa più di un milione di italiani. Infatti questo è il numero di assistiti ogni giorno dal nostro SSN nelle sue declinazioni regionali.

Necessita allora fornire un modello di questa assistenza che sia il più possibile congruo, introducendo nel sistema nuove figure professionali che siano professionisti dell’Aging e fornendo al sistema ed al cittadino un modello comprensibile e capace di intercettare le richieste e rispondere in tempi celeri. Se questo - la disponibilità di un modello assistenziale che sul territorio svolga i compiti assistenziali richiesti - è il prerequisito per respingere quello che alcuni hanno definito lo “tsunami geriatrico”, la possibilità di dotare questo modello con

le tecnologie di quella che una volta si chiamava “telemedicina” ed oggi si preferisce chiamare “tecnoassistenza”, può essere un’unione vincente con un ragionevole costo/beneficio. Sono infatti disponibili devices e/o centraline di monitoraggio che permettono di screenare chi – ad esempio a domicilio – necessita di interventi puntuali con operatori rispetto a coloro che sono in uno stato stazionario senza obbligo di presenza di professionisti.

Vengono presentati i dati Regione per Regione della LTC, un possibile modello assistenziale di riferimento ed alcuni dei devices più significativi per fare una corretta assistenza “tecnoassistita” agli anziani in necessità.

INVECCHIAMENTO E CAMBIAMENTO CLIMATICO: RISCHI E OPPORTUNITÀ

Antonio Navarra

Presidente Fondazione CMCC – Centro Euro-Mediterraneo
sui Cambiamenti Climatici, Lecce

La scoperta dei cambiamenti climatici ha posto fine all'adolescenza dell'umanità. Gli uomini non possono più con leggerezza abitare il loro pianeta, ma hanno scoperto di avere nuove responsabilità e di non poter essere solo inquilini, ma di avere la responsabilità del governo della casa. Devono preoccuparsi di far sì che la casa comune funzioni, che il riscaldamento sia adeguato, che ci sia da mangiare, che insomma le cose siano in ordine. Una conseguenza di questa presa di coscienza è la scoperta alla fine del XX secolo, del "global commons", gli oceani, l'atmosfera, non sono fondali immutabili, ma componenti attivi e perciò modificabili dalla comunità umana. Il clima non è una quinta immobile sul palcoscenico della commedia umana, ma un attore che come gli altri ha la sua parte e col quale bisogna fare i conti. La vera globalizzazione sta proprio in questa estensione della comunità umana, fino a comprendere ormai tutto il pianeta, dagli abissi oceanici allo spazio.

Una reazione comune a questa presa di coscienza consiste nella rivolta contro la manipolazione della natura che si risolve alla fine in uno scontro tra "naturale" ed "artificiale". Ma è una divisione spesso fittizia, non possiamo escluderci dalla natura e quindi ogni separazione tra le attività antropiche e una "natura" altra da noi risulta difficile da definire e separare con precisione. È quindi una grande illusione il pensare di poter porre la questione dei cambiamenti climatici come un tentativo di ripristino del naturale rispetto alla perturbazione artificiale portata dall'uomo. Ma se le condizioni naturali sono state irrimediabilmente alterate dalla nostra stessa presenza e non possiamo più riportarle ad un livello puro, cosa ci resta da fare? Dobbiamo prendere atto che fa ormai parte delle nostre responsabilità far sì che il sistema di riscaldamento del pianeta sia regolato a livelli, se non piacevoli, accettabili. È un problema non dissimile dalla

determinazione dei livelli di temperatura comuni in un condominio che siano confortevoli per tutti.

Nel caso della terra la regolazione della temperatura è un problema di enorme portata economica e sociale. Le cause dei cambiamenti climatici, ovvero l'aumento di anidride carbonica e di altri gas, come il mno, contribuiscono in maniera significativa al riscaldamento globale, sono infatti pervasivi nella nostra società. L'anidride carbonica è un gas inodore che viene prodotto bruciando combustibili fossili, come il carbone e i derivati dal petrolio. I motori a combustione interna sono dappertutto e così è estremamente difficile far quadrare il cerchio per trovare soluzioni che siano efficaci, cioè diminuiscano le emissioni, ma siano convenienti economicamente e salvaguardino le esigenze di crescita economica. Un problema particolarmente drammatico per i paesi in via di sviluppo, che devono trovare una via giusta nel loro percorso economico e che non hanno grosse responsabilità nella attuale situazione, visto che i gas serra attualmente presenti in atmosfera sono stati emessi in gran parte dai paesi industrializzati dalla rivoluzione industriale in avanti.

I termini della questione scientifica sono presto detti. L'atmosfera del pianeta è sostanzialmente trasparente alla radiazione solare, ma è invece semiopaca alla radiazione termica emessa dalla superficie terrestre. L'energia proveniente dal sole passa quindi attraverso l'atmosfera, ma la radiazione terrestre viene facilmente assorbita dall'atmosfera stessa. L'energia ricevuta dal sole non può però essere accumulata nel pianeta si può facilmente immaginare che in tal caso la temperatura del pianeta continuerebbe ad aumentare, ma deve essere rilasciata allo spazio esterno, in modo che esista un equilibrio tra entrate ed uscite. Tutti i pianeti raggiungono un tale stato di equilibrio, che in genere dipende dalla distanza dal sole. La presenza dell'atmosfera opaca alla radiazione terrestre introduce però un fattore di complicazione, perché il pianeta, per liberarsi della energia solare deve fare uno sforzo in più, per vincere la resistenza dell'atmosfera. Fare uno sforzo in più significa aumentare la temperatura di emissione termica alla superficie, per questo la temperatura di equilibrio della Terra è molto più alta della temperatura di equilibrio della Luna, pur essendo alla stessa distanza dal sole. L'opacità dell'atmosfera è dovuta ad una serie di gas, in primo luogo vapor d'acqua e anidride carbonica (CO_2), che interagiscono fortemente con la radiazione terrestre. Mentre il vapor d'acqua è però un parametro autoregolato dal sistema climatico terrestre, la quantità di anidride carbonica varia molto lentamente. I dati geologici, che in questo caso si basano su misure dirette dell'atmosfera ancestrale intrappolata come piccole bollicine nei ghiacciai perenni della Groenlandia e dell'Antartide che si depositano anno

dopo anno, mostrano che la temperatura e l'anidride carbonica hanno subito variazioni importanti negli ultimi 400.000 anni, seguendo le variazioni delle ere glaciali.

Queste misure mostrano che i valori attuali di anidride carbonica sono i più alti mai registrati negli ultimi 400.000 anni: la Terra non ha mai visto l'attuale concentrazione di anidride carbonica. I dati mostrano anche che l'aumento realizzato negli ultimi 40 anni veniva raggiunto precedentemente in circa 40.000-50.000 anni. Queste osservazioni mostrano che stiamo ponendo il pianeta in uno stato eccezionale, nel senso che la situazione attuale non ha precedenti, né dal punto di vista dei valori assoluti, né dal punto di vista della rapidità con la quale si è creata questa situazione. Ci sono quindi pochi dubbi che l'aumento di anidride carbonica sia causato dall'espansione della nostra civiltà, ma se questo è il caso, allora vuole anche dire che stiamo giocando con il delicato meccanismo che regola il termostato del pianeta. Il meccanismo fondamentale è quindi rapidamente spiegato, ma altra cosa è cercare di andare oltre, per cercare di prevedere in dettaglio quello che l'aumento dei gas serra (non solo l'anidride carbonica, ma anche altri, come il metano) potrà causare a parametri macroscopici come la temperatura, l'alternarsi delle stagioni, la distribuzioni delle piogge e via, via in un accavallarsi di effetti, fino alla distribuzione delle malattie infettive, delle oscillazioni di mortalità per ogni causa e, in generale, fino agli effetti sull'economia in generale.

Per rispondere a queste domande i ragionamenti qualitativi non bastano. Occorre usare complicati metodi matematici, i modelli di simulazione, che ci forniscono le risposte a domande di questo tipo. La quantità e qualità delle interazioni nel sistema è però di portata tale che le proiezioni numeriche sono affette da sostanziali errori, incertezze anche molto grandi, che stendono un velo di nebbia sulle nostre predizioni del futuro. Quello che stiamo cercando di fare, infatti, è di cercare di prevedere mutamenti nella distribuzione di probabilità degli eventi atmosferici e climatici, un programma scientifico che richiede lo sviluppo di un linguaggio molto avanzato e l'uso di un dizionario specializzato, che possono essere pienamente apprezzati solo con un lungo addestramento. Spesso la traduzione di questo linguaggio specializzato al linguaggio comune si esprime in una serie di affermazioni "deboli", dove le poche affermazioni precise, vengono diluite con una serie di precisazioni ed incisi, tese a raffigurare la complessità della realtà che ci si trova di fronte, o a misurare la nostra ignoranza.

In questo quadro difficile di problemi irriducibili, nel senso che occorre prendere i problemi in tutta la loro complessità e che poco si prestano a

semplificazioni semplicistiche è facile arrivare alla conclusione che la nostra conoscenza è scarsa e i nostri metodi inefficaci. Invece abbiamo fatto enormi progressi. Negli ultimi 30 anni, la nostra comprensione del sistema climatico e l'uso dei modelli numerici, ci ha fatto fare enormi passi avanti portandoci a poter fare scenari dei cambiamenti climatici in funzione delle varie ipotesi sull'andamento della concentrazione di gas serra nel futuro. Tali scenari servono da base di partenze per altri studi che arrivano a fare a loro volta scenari degli impatti dei cambiamenti climatici sull'economia e sulla società in generale.

Sulla salute, per esempio, gli scenari forniscono indicazioni sulla frequenza relativa delle ondate di calore, e di gelo, fattori di stress per le categorie più vulnerabili. Il cambiamento di habitat dei vettori di importanti malattie, causato dalla modifica delle condizioni predominanti di temperatura e precipitazione, porta alla possibile diffusione di malattie in nuove zone, come la chikungunya in Italia, dove è già presente il vettore della dengue. Il cambiamento di precipitazioni fa cambiare anche l'areale delle zecche, presenti nei boschi umidi, favorendo la diffusione della malattia di Lyme. I flussi turistici vengono ad essere interessati in modo importante, sia in funzione della temperatura dei paesi di partenza, sia in quella dei paesi di destinazione. E naturalmente le scelte del turismo "permanente", composto da trasferimenti alla fine della vita lavorativa, sono anch'essi parzialmente determinati dal cambiamento climatico. I flussi migratori, specialmente dalle zone semiaride, infine rischiano di essere fortemente influenzati dalle conseguenze dirette, attraverso lo stress sulle risorse idriche e danni all'agricoltura, che indirette, destabilizzazione sociale ed economica, dei cambiamenti climatici.

LONGEVITÀ CREATIVA

Marcello Cesa-Bianchi¹, Carlo Cristini², Giovanni Cesa-Bianchi¹

¹Università di Milano

²Università degli Studi di Brescia

Per molti secoli la longevità è stata considerata una fase complicata dell'esistenza, anticipatoria della morte e contrassegnata da personaggi illustri nel campo delle arti e delle scienze. Nel XX secolo, con l'aumento della popolazione anziana, la longevità ha cominciato ad essere studiata, specie in ambito medico-geriatrico. Anche la psicologia si è venuta ad occupare di tale fenomeno, descrivendone le caratteristiche e indicandone il percorso per poterla realizzare.

Convenzionalmente la longevità inizia a 85 anni e si delinea per una notevole variabilità: accanto a individui che presentano un valido equilibrio sul piano esistenziale, ne compaiono altri che manifestano varie forme di disabilità e/o malattie di diversa gravità, collocazione e natura. Una funzione, riconosciuta e valorizzata negli ultimi decenni, è quella della creatività: si è dimostrato che non compare solo nell'infanzia o in individui eccezionali, ma è presente per tutta la vita in ogni persona e che si può esprimere in varie aree. Ogni longevo presenta una potenzialità creativa, della quale non è molto spesso consapevole, ma che, quando lo diventa, gli permette di vivere in modo più sereno.

Le ricerche hanno dimostrato che tale consapevolezza si conquista fondamentalmente nel corso della longevità e consente di scoprire di se stessi qualcosa che si è sempre ignorato (Cesa-Bianchi 1998, 2002, 2006). Donatello, ultraottantenne, porta a termine, nonostante soffrisse di una forma di parkinsonismo, il pulpito bronzeo della Chiesa di San Lorenzo, interpretando in modo completamente innovativo la resurrezione di Cristo; non più un risorto trionfante e glorioso, ma un uomo ancora ferito e addolorato per quanto accaduto. Michelangelo poco prima di morire, a 89 anni, lavora alla sua ultima opera, la Pietà Rondanini e modifica radicalmente il rapporto fra la madre e il figlio. Rimuove la testa del Cristo, staccata dalla madre e la riscolpisce nel petto di Maria. Il figlio rientra nel corpo della madre: è l'immagine, la ricerca di una

unità, forse di infinito e perfezione, che accompagna Michelangelo nei suoi ultimi giorni e che artisticamente riesce a realizzare. Tiziano, novantenne, divenuto quasi cieco, non completa i suoi ultimi dipinti utilizzando il pennello, ma le stesse dita che intinge nel colore: le capacità cromatiche che si acquistano con l'esperienza, riflettono la continuità e la forza del processo creativo. Pablo Picasso realizza a 91 anni, un anno prima di morire, il suo ultimo capolavoro: il *Moschettiere*, una figura energica, fiera, pronta a sfidare, a confrontarsi apertamente con quanto la vita propone.

E quanti altri artisti hanno continuato da longevi ad esprimere il loro talento, producendo lavori di elevato valore, a ricercare se stessi, fino al termine, a tradurre in capolavori – talvolta anche in chiave umoristica (Cesa-Bianchi et al. 2013) – i loro ultimi sentimenti e immagini, la loro ultima creatività? (Cristini et al. 2011). E quanti personaggi famosi e persone comuni hanno saputo ritrovare o rinnovare il loro spirito creativo, reinventarsi la vita nei loro ultimi anni? Sosteneva Vasilij Kandinskij: «Un'opera d'arte ha origine nello stesso modo in cui ebbe origine il cosmo: attraverso catastrofi che dal caotico fragore degli strumenti formano infine una sinfonia la quale ha nome armonia delle sfere.

La creazione di un'opera d'arte è la creazione di un mondo», ed è anche la storia e la fine di un uomo, di un vecchio. E scriveva Italo Calvino: «La vita di una persona consiste in un insieme di avvenimenti di cui l'ultimo potrebbe anche cambiare il senso di tutto l'insieme». La longevità consente pertanto di completare la conoscenza e la realizzazione di se stessi, in funzione di quello che è stato indicato come ultima creatività. Per molti individui la longevità cessa di essere la fase che prepara alla morte e diventa il periodo nel quale si conosce il significato essenziale della propria esistenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Cesa-Bianchi, M. (1998). *Giovani per sempre? L'arte di invecchiare*, Laterza, Roma.
2. Cesa-Bianchi, M. (2002). *Comunicazione, creatività, invecchiamento*, Ricerche di Psicologia, 3, 25: 175-188.
3. Cesa-Bianchi, M. (2006). Lectio, in: *Laurea honoris causa in Scienze della Comunicazione*, Università degli Studi Suor Orsola Benincasa, Napoli.
4. Cesa-Bianchi, M., Forabosco, G., Cristini, C., Cesa-Bianchi, G., Porro, A. (2013). *Umore, creatività e invecchiamento*, Aracne, Roma.
5. Cesa-Bianchi, M., Cristini, C. (2013). *L'anziano e le sue potenzialità creative*, Giornale della Accademia di Medicina di Torino, Anno CLXXVI: 317-330.
6. Cesa-Bianchi, M., Cristini, C. (2014). *Come invecchiare. Dalla psicologia generale alla psicogerontologia*, Aracne, Roma.
7. Cristini, C., Cesa-Bianchi, M., Cesa-Bianchi, G., Porro, A. (2011). *L'ultima creatività. Luci nella vecchiaia*, Springer, Milano

**COMPUTERIZED COGNITIVE TRAINING IN PATIENTS
AFFECTED BY EARLY-STAGE ALZHEIMER'S DISEASE
IS WORTH DOING:
EVIDENCE FROM A PILOT RANDOMIZED
CONTROLLED CLINICAL STUDY**

Marco Cavallo¹, Edyta Monika Hunter², Harriet Johnston³, Chiara Angilletta⁴

¹eCampus University of Novedrate (Como, Italy)

Assisted Health Residence "Ville Roddolo", Moncalieri (Torino)

²Canterbury Christ Church University, Department of Psychology,
Politics and Sociology, Tunbridge Wells, England (UK)

³The University of Calgary, & Psychological Services
at the Calgary Board of Education, Calgary, Alberta, Canada

⁴Assisted Health Residence "Eremo dei Camaldolesi", Pecetto Torinese (Torino), Italy;
Assisted Health Residence "Ville Roddolo", Moncalieri (Torino)

Area tematica: Fragilità

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases, affecting around 9,000,000 persons in Europe and almost 50,000,000 persons worldwide. AD typically presents with significant neuropsychological deficits, mainly in the realm of memory, attention, concentration, and executive functions. These deficits contribute to reduce patients' functional status, and often prevent them from continuing to live safely at home. Cognitive training can be a useful rehabilitation tool in this clinical domain, even if to date only few studies have been conducted with proper methodology. In this randomized, controlled clinical study, we implemented a novel computerized cognitive training involving a large group of early-stage AD patients, to identify its positive effects at a neuropsychological level and to investigate whether they were stable after 6 months, as compared to a standard control intervention.

Method

Eighty AD patients were randomized in two groups: 40 patients in the experimental group used a structured rehabilitative software three times a week for 12 consecutive weeks aimed at training memory, attention, executive

function and language skills; whereas 40 patients in the control group underwent a standard cognitive stimulation not specifically designed for rehabilitation purposes.

Results

Main results of the study showed that the computerized training was effective in improving patients' performance in several cognitive tasks. More precisely, a Repeated Measures General Linear Model considering groups' performance at the three assessment points (before training, after training, and at the 6-month follow-up) showed a significant interaction effect for: digit span forward ($F(2,74) = 2.785$, $p = 0.03$) and backward ($F(2,74) = 3.183$, $p = 0.02$), two-syllable words test ($F(2,74) = 3.491$, $p = 0.004$), Rivermead Behavioural Memory Test immediate ($F(2,74) = 2.877$, $p = 0.03$) and delayed ($F(2,74) = 3.783$, $p = 0.003$), Token test ($F(2,74) = 4.783$, $p = 0.001$), and Brixton test ($F(2,74) = 8.783$, $p < 0.001$). For all of them, experimental group performed significantly better than controls after the implementation of the specific rehabilitation training.

Conclusions

Patients in the experimental group showed a significant improvement in various neuropsychological domains, and their achievements were stable at least for 6 months after the end of the computerized intervention. This study suggests an useful computerized cognitive training in AD, and should prompt further investigations about the generalizability of patients' acquired skills to more ecologically-oriented tasks.

VALUTAZIONE AUTOMATICA E DOMICILIARE DELLA FUNZIONALITÀ MOTORIA DELLA MANO NELL'ANZIANO CON MALATTIA DI PARKINSON

Claudia Ferraris, Roberto Nerino

Istituto di Elettronica e di Ingegneria dell'Informazione e delle Telecomunicazioni
(Consiglio Nazionale delle Ricerche)

Area tematica: Tecnologia

1. Stato dell'arte

La malattia di Parkinson (PD) è una malattia neurodegenerativa, cronica e progressiva, che colpisce 230.000 persone in Italia⁽¹⁾, di cui il 70% ha più di 65 anni con il picco intorno agli 80: considerando il progressivo invecchiamento della popolazione⁽²⁾, il numero ed il costo economico/sociale sono destinati a crescere. I tipici sintomi motori della malattia sono valutati, in ambulatorio, dal neurologo con i task definiti dalla Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)⁽³⁾. Dal momento che la difficoltà motoria (score UPDRS 0: normale – UPDRS 4: grave) e le sue fluttuazioni giornaliere incidono pesantemente sulla qualità della vita, una terapia farmacologica ottimizzata è fondamentale per migliorare lo stato neuromotorio e ritardare le complicanze a lungo termine (es. discinesie). Richiede però un monitoraggio, quotidiano e puntuale, impossibile con i metodi tradizionali (es. il diario giornaliero del paziente). Una possibile soluzione è la valutazione oggettiva, automatica e domiciliare dei task UPDRS con soluzioni tecnologiche innovative⁽⁶⁾, che utilizzano la correlazione tra movimento e valutazione neurologica. Alcune sono basate su sensori indossabili^(4,5), ma risultano piuttosto invasive per gli arti superiori. Il nostro sistema ottico, basato su camere di profondità, consente la valutazione automatica domiciliare dei task motori della mano (FT-Finger Tapping, OC-Apertura/Chiusura e PS-Prono/Supinazione) in modo non invasivo, a basso costo ed adatto a soggetti con difficoltà motoria.

2. Metodo

Il sistema consiste di una camera RGB-Depth (colore e profondità) per la cattura del movimento e di un PC con monitor per l'analisi, la valutazione automatica e l'interazione "uomo-computer" tramite un'interfaccia gestuale e visuale. Il soggetto esegue i task UPDRS indossando un guanto leggero con opportune zone colorate. Gli algoritmi di Computer Vision ricavano le traiettorie spaziali del movimento delle zone colorate, in modo robusto, grazie all'uso combinato di colore e profondità. L'accuratezza è stata verificata con un sistema standard di analisi del movimento. Un insieme di parametri (es. ampiezza, velocità, ritmo, regolarità, fatica) ed anomalie (es. esitazioni, freezing, incompleti) è ricavato dalle traiettorie. Sono stati reclutati 30 soggetti PD (63-81 anni) e 10 soggetti sani HC (55-75 anni) per creare i database di riferimento delle prestazioni motorie (trials) per ogni task. I trials sono stati usati sia per la selezione dei parametri cinematici più correlati allo score UPDRS neurologico che per l'addestramento di classificatori supervisionati con tecniche di apprendimento automatico. Dalle associazioni "parametri cinematici-score UPDRS neurologico" dei trials, i classificatori creano modelli predittivi per assegnare un punteggio UPDRS ai parametri cinematici di nuove prestazioni motorie. La valutazione oggettiva ed automatica della prestazione motoria è stata sintetizzata in un Coefficiente di Impaccio Motorio (CIM) calcolato dalle predizioni dei classificatori.

3. Risultati

I parametri cinematici selezionati correlano significativamente ($r > 0.7$) con lo score UPDRS neurologico. L'accuratezza dei classificatori è stata valutata con il metodo "leave-one-out". Per FT sono stati usati 150 trials (con score neurologico tra UPDRS 0: normale – UPDRS 3: moderata difficoltà): l'accuratezza di classificazione è ~98% (PD vs HC) e ~80% (su score UPDRS). Per OC, invece, 60 trials (con score neurologico tra UPDRS 0 – 3): l'accuratezza è ~70% (PD vs HC) e ~60% (su score UPDRS). L'accuratezza per PS è in valutazione. Il CIM è un valore continuo mentre lo score UPDRS è un valore discreto: il CIM permette quindi una valutazione oggettiva della difficoltà motoria molto più fine, mostrando una forte Intra Class Correlation (ICC > 0.75) con lo score UPDRS neurologico. Inoltre, per verificare le potenzialità sul campo, il sistema è stato usato in un primo test di monitoraggio domiciliare su un soggetto PD (65 anni, UPDRS 0-1 neurologico, 2/3 sessioni al giorno per 5 settimane). La post-analisi ha mostrato una valutazione oggettiva allineata allo score UPDRS neurologico, una asimmetria motoria di ~0.25 UPDRS (destra vs sinistra) ed ha permesso di individuare le fasce orarie e le settimane con le prestazioni migliori e peggiori.

4. Conclusioni

La valutazione della funzionalità della mano è utile nel Parkinson per l'analisi di fluttuazioni, asimmetrie ed effetti della terapia farmacologica. Più in generale, per aspetti tipici della motricità nell'anziano (es. bradicinesia e difficoltà con movimenti ripetuti, sequenziali o alternati) che hanno ricadute pratiche sulla quotidianità (autonomia) e sulla sfera emotiva (senso di incapacità). In questo contesto, il sistema è utile come strumento di supporto, anche domiciliare, per rilevare alterazioni funzionali e favorire un trattamento mirato finalizzato al miglioramento dello stato di salute e del benessere dell'anziano patologico e non.

BIBLIOGRAFIA

1. Von Campenhausen et al *Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe*, Eur. Neuropsychol. 200, 2005.
2. E.R. Dorsey et al, *Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030*, Neurology 2007.
3. *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations*, Mov. Dis. Society, Mov. Disord. 2003.
4. A.J. Espay et al, *Impairments of Speed and Amplitude of Movement in Parkinson's Disease: A Pilot Study*, Mov Disord. 2009.
5. S. Patel et al *Monitoring motor fluctuations in patients with Parkinson's Disease using wearable sensors*, IEE Trans. Inf. Tech. Bio. 2009.
6. H. Hasan et al, *Technologies Assessing Limb Bradykinesia in Parkinson's Disease*, J. Park. Dis. 2017.

HYPERCHOLESTEROLEMIA: KEY PLAYER IN ATHEROSCLEROSIS AND ALZHEIMER'S DISEASE PATHOGENESIS

*Simona Gargiulo, Gabriella Testa, Erica Staurengi,
Serena Giannelli, Paola Gamba, Gabriella Leonarduzzi*

Department of Clinical and Biological Sciences,
University of Torino, San Luigi Hospital, Orbassano

Area tematica: Fragilità

Background

Cholesterol can be synthesized from the body and introduced with animal-derived foods. It is an essential molecule for body health since it is involved in several important functions such as building of cell membranes and hormone synthesis. The lipophilic cholesterol is carried by lipoproteins and becomes an enemy for health when its blood levels are increased and undergo chemical modifications. It is well known that hypercholesterolemia is a risk factor for age-related diseases, in particular for atherosclerosis and Alzheimer's disease (AD). Their incidence is progressively increasing associated with ageing of population and they represent the main causes of morbidity and mortality in developed countries. Several data support the key role of cholesterol oxidation derivatives, named oxysterols, in the onset and progression of both atherosclerosis and AD.

Chronic inflammation is the common driving force of these diseases which triggers a variety of detrimental processes and cellular changes leading to clinical manifestations. Concerning atherogenesis, inflammation promotes the development of a vulnerable plaque whose rupture can cause myocardial infarction and stroke, while it is well known the key role of inflammation in the progression of neuropathological changes in AD, resulting in neuronal dysfunction and death. In this connection, we studied the role of oxysterols in the induction of inflammatory state that contribute to

i) atherosclerotic plaque instability and rupture and ii) neuroinflammatory changes in AD progression.

Methods

Human promonocytic U937 cells and human neuroblastoma SH-SY5Y cells were incubated with oxysterols and relative gene expression was evaluated by real time RT-PCR; protein levels were measured by Western blotting and ELISA. Gelatinolytic activity was analyzed by zymography and gene silencing was obtained by siRNA transfection.

Results

Concerning atherosclerosis, we observed that 27-hydroxycholesterol (27OH), the most abundant oxysterol in the plaque, increases metalloproteinase-9 (MMP-9) levels by inducing the release of proinflammatory cytokines Toll-like receptor (TLR)4-dependent. The proinflammatory property of 27OH was also demonstrated by the up-regulation of important inflammatory mediators, such as cyclooxygenase (COX)-2 and membrane bound prostaglandin E synthase (mPGES)-1, enzymes involved in prostaglandin production. The crucial role of inflammation in up-regulating MMP-9 expression was confirmed by using NS-398, a specific COX-2 inhibitor, and epigallocatechin gallate, a polyphenolic compound with anti-inflammatory properties.

Recently, it has been reported that the proprotein convertase PCSK6 is increased in the fibrous cap of symptomatic carotid plaques, possibly associated with inflammation and extracellular matrix remodeling. Although the role of PCSK6 in cancers is well demonstrated, its role in atherosclerosis has been poorly characterized. Our results indicate that an oxysterol mixture, whose composition is similar to that found in human atherosclerotic plaques, induces both expression and activity of PCSK6 in U937 cells and that MMP-9 activity is reduced by PCSK6 gene silencing. Further, it is now known that oxysterols represent the missing link between altered brain cholesterol metabolism and AD. The brain can eliminate the cholesterol in excess only through the formation and excretion of oxysterols. To investigate the role of oxysterols in AD progression, we treated SH-SY5Y cells with 24OH, 27OH, and 7 β OH.

Following incubation of neuronal cells with 24OH, 27OH, and 7 β OH, we observed an increase of some inflammatory mediators (e.g. CD36, β 1-integrin, interleukins, MMP-9) via TLR4/COX-2/mPGES-1. These data were confirmed by cell treatment with quercetin, a natural anti-inflammatory molecule. Notably, the effect of quercetin was enhanced when it was loaded into nanoparticles that favor its bioavailability to reach target cells. These results were confirmed in AD brain tissues where a variety of oxysterols was identified and we also observed an enhancement of the same inflammatory mediators; moreover, a

reduction of sirtuin 1, an enzyme which regulates several anti-inflammatory pathways, was observed with the progression of AD.

Conclusions

Our results suggest that hypercholesterolemia, by increasing oxysterol levels which can accumulate in the artery wall and in the brain, sustains an inflammatory state which is the main trigger of atherosclerosis and AD development favoring, respectively, plaque vulnerability and neurodegeneration.

EMPOWERING EXECUTIVE FUNCTIONS IN HEALTHY ELDERLY: COGNITIVE TRAINING AND MULTI-SESSION NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION PROTOCOLS

Michela Balconi, Davide Crivelli

Research Unit in Affective and Social Neuroscience, Department of Psychology,
Catholic University of the Sacred Heart, Milan, Italy

Area tematica: Longevità

State of the art

Cognitive consequences of aging are mainly due to deterioration of prefrontal structures and connections. In addition, functional evidences highlighted that elderly show compensatory neural activity when they are engaged in cognitive tasks. Those changes in activation patterns might be deemed as targets for empowerment interventions. Namely, the re-activation of networks supporting cognitive functions by non-invasive brain stimulation (NIBS) might lead to an improvement of the functional profile. Nonetheless, that potential for cognitive empowerment and prevention is still understudied. Further, the vast majority of studies focusing on the effect of NIBS on cognitive performances in older people usually implement single-session stimulation protocols. The present study aims at investigating the efficacy of an integrated multi-session prefrontal neuromodulation protocol in improving executive control in healthy elderly.

Methods

33 volunteers were randomly divided into a neuromodulation, an active control (cognitive training only), and a wait-list control group and underwent a standardized neuropsychological and electrophysiological (task-related event-related potentials recording) assessment before (t0) and after (t1) the intervention period. The integrated protocol lasted eight weeks and included three sessions per week.

Main results

Comparison of t0 and t1 data highlighted improved cognitive profiles for the neuromodulation group. In particular, we observed an increase in Raven's progressive matrices scores, a potential neuromodulation-induced increase in Stroop test scores, better post-intervention performances at a fluency and conceptual flexibility test (word association fluency test), and an improvement of performances at an attention test (attention matrices). Even performances at a computerized attention task and relative automatic orienting electrophysiological responses were greater in t1 with respect to t0 for the neuromodulation group.

Conclusion

We suggest that present findings might mirror the empowerment of executive control exerted by prefrontal areas and – in agreement with participants' positive reports on their experience – that they may hint at interesting potential implications in terms of intervention opportunities.

SOCIAL CONTEXTS AND COGNITION IN THE ELDERLY: THE CASE OF BRESCIA

Niccolò Casnici¹, Alessandra Marengoni², Marco Tononi¹, Flaminio Squazzoni¹

¹Department of Economics and Management, University of Brescia,

²Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia

Area tematica: Longevità

State of the art

Recent research on ageing has shown that social ties matter for the cognitive status of the elderly (e.g., Wenger 1996; Park et al. 2013; Tsai and Papachristos 2015; Bianchetti et al. 2017). In general, the elderly with a rich social network and more active social life have more knowledge of healthy behaviour, can self-manage chronic diseases better and are more likely to take preventive measures (e.g., Devlin and Rudolph-Zbarsky 2014; Mulawa et al. 2016). Moreover, richer social connections expose the elderly to higher cognitive stimuli with beneficial effects on their memory and other cognitive processes (e.g., Ellwardt et al. 2013, 2015).

Recently, health studies have estimated the impact of social networks on a variety of health indicators in various elderly populations (e.g., Li and Zhang 2015). While most studies have found that the size of an elder's social network matters the most, especially on cognitive performance and well-being (e.g., Bennett et al. 2006; Rafnsson, Shankar and Steptoe 2015), others have suggested looking at the impact of more specific network characteristics, such as variety of contacts and type of relationships (e.g., Ellwardt et al. 2013, 2015). Individuals are not only embedded in social networks but also live in neighbourhoods that might offer important resources, such as social engagement, civic participation, leisure and hobbies, which all give relevant benefits for their health (e.g., Prins et al. 2014; Kim and Kawachi 2017).

Methods

Our study aims to look at possible associations between specific characteristics of social networks, neighbourhood-level social capital and

cognitive impairment in the elderly. The study consisted of an interview-based research on a randomly selected sample of 816 elderly individuals living in the city centre of Brescia, Italy.

Firstly, we assessed the cognitive status of the respondents using the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975). Secondly, we measured social networks of the elderly on a micro- scale to verify whether specific network features were associated with cognitive impairment. We collected data on social networks by including questions mentioning important resources and personal contacts that the elderly typically need (e.g. home help, personal advice and economic support). Finally, we estimated neighbourhood-based social capital by measuring the number and type of civic, social and cultural associations and geo-localizing the potential availability of the potential resources in the immediate surroundings of the elderly. Data were extracted from a recent census of non-profit associations in Brescia and included 665 associations.

In order to examine the associations between cognitive impairment and social factors, we developed a set of logistic regression models in which we considered cognitive impairment as dependent variable and demographic, network and social capital variables as regressors.

Results

Our results showed that social networks and social capital were associated with cognitive impairment. More precisely, the degree of personal networks (i.e., the size of the social network in terms of number of contacts) and the percentage of welfare associations in the neighbourhoods had a positive effect on cognitive impairment.

Discussion and conclusion

Our results showed that the elderly might have relevant cognitive benefits from having a set of large social connections and a vital associational life in their surroundings. This confirms previous findings concerning the positive effect of being embedded in large personal networks on the elderly's enhanced cognitive functioning (e.g., Fratiglioni et al. 2004; Holtzman et al. 2004) as does the higher participation in social activities (e.g., Wang et al. 2002; James et al. 2011). While social networks can also reduce stress (Dickinson et al. 2011; Wilson et al. 2011), here, they are probably more important in providing cognitive stimuli that are beneficial for cognitive status (e.g., Hultsch et al. 1999). Furthermore, our results suggest that the elderly could benefit from

living in neighborhoods rich with associations, as these typically offer access to potentially relevant welfare resources and expose the elderly to more socially and cognitively active lifestyles (e.g., Kawachi, Subramian and Kim 2008).

Our findings have interesting policy implications. Improving the quality of associational life at the neighborhood level and creating opportunities for the elderly to connect with a varied set of social contacts beyond the family and close friends could have positive implications. Reducing cognitive impairment even only minimally could have important economic implications on the sustainability of health care systems.

MAIN REFERENCES

1. Bennett DA, Schneier JA, Tang Y., Arnold S. E. and Wilson R. S. *The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study*. The Lancet Neurology. 2006; 5(5): 406-412.
2. Bianchetti L., Squazzoni F., Casnici N., Bianchini D., Garrafa E., Archetti C., Romani V., Rozzini L., Melchiori M., Fiorentini C., Uberti D., Calza S. and Marengoni A. 2017. *Social networks and health status in the elderly: the 'ANZIANI IN-RETE' population- based study*. Aging Clinical and Experimental Research. 2017; DOI 10.1007/s40520-017-0726-7.
3. Devlin R. A. and Rudolph-Zbarsky J. *Social networks and the probability of having a regular family doctor*. Social Science & Medicine. 2014;115: 21-28.
4. Dickinson W., Potter G., Hybels C., McQuoid D. and Steffens D. *Change in stress and social support as predictors of cognitive decline in older adults with and without depression*. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2011;6(12): 1267-1274.
5. Ellwardt L., Aartsen M., Deeg D., Steverink N. *Does loneliness mediate the relation between social support and cognitive functioning in later life?* Social Science & Medicine. 2013;98: 116-124.
6. Ellwardt L., Van Tilburg T. and Aartsen M. *The mix matters: complex personal networks relate to higher cognitive functioning in old age*. Social Science & Medicine. 2015;125:107-115.
7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. "Minimal mental state". *A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res. 1975;12(3): 189-198.
8. Fratiglioni L., Paillard-Borg S., Winblad B. *An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia*. The Lancet Neurology. 2004;3(6): 343-353.
9. Holtzman R., Rebok G., Saczynski J., Kouzis A., Wilcox Doyle K., Eaton W. *Social network characteristics and cognition in middle-aged and older adults*. The Journals of Gerontology: Series B. 2004;59(6):278-284.
10. Hultsch D., Hertzog C, Small BJ, Dixon RA. 1999. *Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging*. Psychology and Aging 14(2):245-263.
11. James B., Wilson R., Barnes L. and Bennett D. 2011. *Late-life social activity and cognitive decline in old age*. Journal of the International Neuropsychological Society 17(6): 998-1005.
12. Kawachi I., Subramian S. V. and Kim D. (Eds.). 2008. *Social capital and health*. New York: Springer Science.
13. Kim E. S. and Kawachi I. (2017) *Perceived Neighborhood social cohesion and preventive healthcare use*. American Journal of Preventive Medicine, doi: 10.1016/j.amepre.2017.01.007.
14. Li T. and Zhang Y. 2015. *Social network types and the health of older adults: Exploring reciprocal associations*. Social science & medicine 130: 59-68.
15. Mulawa M., Yamanis T. J., Hill L. M., Balvanz P., Kajula L. J. and Maman S. *Evidence of social network influence on multiple HIV risk behaviors and normative beliefs among young Tanzanian men*. Social Science & Medicine 2016;153: 35-43.

16. Park N., Jang Y., Lee B., Ko J., Haley W., Chiriboga C. *An Empirical Typology of Social Networks and Its Association with Physical and Mental Health: A Study With Older Korean Immigrants*. The Journals of Gerontology: Series B. 2013;70(1): 67-76.
17. Prins R. G., Beenackers M. A., Boog M. C., Van Lenthe, F.J., Brug J. and Oenema A. *Neighbourhood social capital as a moderator between individual cognitions and sports behaviour among Dutch adolescents*. Social science & Medicine. 2014;105: 9-15.
18. Ranfsson S. B., Shankar A. and Steptoe A. *Longitudinal influences of social network characteristics on subjective well-being of older adults: Findings from the ELSA study*. Journal of Aging and Health. 2015 27(5): 919-934.
19. Tsai A. C. and Papachristos A. V. *From social networks to health: Durkheim after the turn of the millennium*. Social science & Medicine. 2015; 125: 1-7.
20. Wang H., Karp A., Winblad B. and Fratiglioni L. *Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen Project*. American Journal of Epidemiology. 2002; 155(12): 1081-1087.
21. Wenger G. *Social Networks and Gerontology*. Reviews in Clinical Gerontology. 1996; 6(3): 285-293.
22. Wilson R., Begeny C., Boyle P., Schneider J. and Bennett D. *Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age*. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2011; 19(4): 327-334.

ARGENTO ATTIVO: VIVERE BENE OLTRE I 60

*Giorgia Micene¹, Loredana Balla², Ruben Bertolusso¹,
Annelisa Guasti¹, Laura Marinaro*

¹ASL CN2 Alba-Bra, SSD Epidemiologia, Promozione salute e Coordinamento attività di prevenzione

²ASL CN2 Alba-Bra, SS Servizio Sociale Distretto di Bra

Area Tematica: Longevità

Stato dell'arte

Argento Attivo: vivere bene oltre i Sessanta è un progetto finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma CCM 2015, attuato in Piemonte, Veneto, Marche e Sicilia e specificamente nei territori delle AA.SS.LL. CN2 Alba-Bra, Torino, Alessandria, Rovigo, Ancona e Palermo.

Il progetto promuove la salute e il benessere psico-sociale degli anziani che vivono presso il proprio domicilio in condizione di totale o parziale autosufficienza, e di quelli più “fragili” assistiti da un caregiver (familiari, volontari e badanti). Il programma si articola in diverse attività che mirano sia a migliorare la qualità dell'assistenza degli anziani a domicilio, – attraverso percorsi di formazione rivolti ai caregiver – che a favorire l'avvio di iniziative di promozione della salute e della socialità che mirano al coinvolgimento di anziani “attivi” attraverso percorsi di cittadinanza attiva.

Il presente lavoro si focalizza sulle iniziative realizzate nel territorio dell'ASL CN2 relative al Filone degli “anziani attivi”, ossia quegli anziani che sono diventati promotori di salute e benessere nei confronti dei loro coetanei al fine di contrastare la frequente condizione di isolamento e marginalità. Elemento cardine di *Argento Attivo* è riconoscere e valorizzare il ruolo degli anziani attivi nel: trasmettere messaggi di prevenzione e promozione della salute; progettare iniziative di contrasto dell'isolamento sociale e di promozione della salute e solidarietà tra vicini di casa; favorire la creazione di reti sociali di prossimità; svolgere il ruolo di “antenne” nell'intercettazione degli anziani fragili.

Approccio metodologico

Il Filone Anziani Attivi utilizza la progettazione partecipata unita al modello della Peer education. Gli elementi chiave sono: i pari, il facilitatore e la rete; gli strumenti utilizzati: *focus group*, ecomappa, gruppi di discussione.

I PARI: progettazione partecipata significa rivolgersi all'anziano non come fruitore passivo ma come soggetto esperto e interlocutore privilegiato riguardo i propri bisogni e dei pari (più o meno fragili), le risposte idonee e le modalità di attuazione delle stesse. *IL FACILITATORE*: in questa modalità, fruitore e promotore delle attività coincidono, ma è necessaria la presenza di un facilitatore che renda possibile la realizzazione degli iniziali incontri di progettazione partecipata, l'emergere delle proposte e che ne garantisca la realizzazione. *LA RETE*: favorisce l'incontro tra domanda e risorsa, individuando e sollecitando i soggetti attivi sul territorio in grado di fornire risposte alle proposte emerse dalla progettazione partecipata.

Principali risultati

N. Gruppi di Anziani Attivi reclutati in ogni area di intervento:

8 Gruppi di anziani attivi con 130 partecipanti.

N. di percorsi di cittadinanza attiva in ogni area di intervento:

Tutti i Gruppi hanno svolto in media un percorso di 8 incontri a cadenza bimensile.

N. di iniziative di promozione della salute e della socialità in ogni area di intervento:

Distretto di Alba: 18 iniziative con 264 anziani coinvolti; Distretto di Bra: 14 iniziative con 220 anziani coinvolti.

Le iniziative attuate includono camminate (*Passeggiare in Salute* e *Martedì d'Argento*. Cortemilia. *La salute vien camminando...camminiamo insieme!* Alba), gruppi di narrazione (*Anduma a Vijè*. S.Stefano Belbo), cicli di incontri tematici (*Giovedì d'Argento*. Alba), partecipazione a feste o eventi specifici etc. Costruzione di Reti di prossimità: il coinvolgimento degli anziani attivi insieme alle agenzie del territorio (Consorzio Socio assistenziale, Comuni, Agenzie formative, Cooperative, Pastorali della Salute e dello Sport, Associazioni di volontariato e Circoli Locali) ha favorito lo sviluppo di reti di prossimità, processo sempre in evoluzione che necessita di una costante manutenzione da parte dei soggetti interessati.

Conclusioni

La progettazione partecipata, se richiede un importante investimento di tempo sia per il proponente che per i partecipanti, in quanto occorre stabilire una

relazione di fiducia tra i soggetti coinvolti –anziani e attori della rete–, pur tuttavia garantisce un alto livello di adesione alle attività proposte e una maggiore corrispondenza ai bisogni dei soggetti destinatari. Il confronto e l'interazione tra anziani di età diverse necessita di un lavoro di facilitazione e mediazione da parte di un operatore esperto dedicato affinché si creino legami e reti sociali stabili.

I partecipanti alla progettazione hanno prediletto attività da realizzare in gruppo e in particolare quelle in cui è stata riconosciuta la competenza di uno, o più, dei partecipanti, per esempio come guida durante le escursioni o come esperto in tematiche legate al territorio. Il legame con il territorio, la storia e le tradizioni sono gli elementi che hanno orientato in modo significativo le attività realizzate.

**TOWARDS AN INTEGRATED MANAGEMENT
OF CHRONIC DISEASES:
P.I.C.A.S.S.O. PROJECT – EXPERIENCE
OF THE HEALTH LOCAL UNIT OF ALESSANDRIA
(PIEDMONT REGION)**

*Elide Azzan¹, Viola Amprino², Maria Elisena Focati³, Maria Rosaria Gualano²,
Roberta Siliquini², Roberto Stura⁴, Paola Varese⁵, Gilberto Gentili⁶*

¹Chief Medical Officer, Local Health Unit of Alessandria

²Department of Public Health Sciences and Pediatrics - University of Turin

³Health Profession Department Director, Local Health Unit of Alessandria

⁴Director Primary Care, Health Local Unit of Alessandria

⁵Head of Department, General Medicine, Ovada Hospital

⁶Director General, Health Local Unit of Alessandria

Area tematica: Fragilità

Introduction

Chronic diseases are the leading cause of mortality and morbidity in Europe, and research underline that these complex conditions will impose an even larger burden in the future. Nowadays they need a long-term and complex response, coordinated by different health professionals such as doctors, nurses, physiotherapists, extending into social care. Nevertheless, most health care today, is still structured around acute episodes. Given this background, the management of chronic diseases especially in elderly people is considered an important issue by policy-makers and researchers.

Between the Health Local Units (HLU) of Piedmont Region (North-Western Region), the HLU of Alessandria (AL) is one with the highest prevalence of aging population (27%). In this context, the Health Directorate carried out the PICASSO Project (Project of Integration and Appropriateness of Continuity of Primary and Hospital Care) which the aim of taking in charge frailty people (age, chronic diseases, socio-economic status, use of polypharmacy) to fully implement the clinical network as a multi-professional collaboration based on clinical and organizational appropriateness.

Material and methods

The Project is composed of three different but complementary parts: 1) Frailty Centre (FC); 2) Brief Territorial Observation (BTO); 3) Observational Research I come first! For better use of medicines. The AL HLU has a population of 453.000 inhabitants, it includes 5 Hospitals and 4 Health Districts; between these Acqui Terme/Ovada, given the epidemiological characteristics (residents n. 27.840; >65 years of age n. 8.164) and the ongoing project of the Family and Community Nurse (FN), has been chosen for the first phase lasting one year (started on December 2015).

- 1) The Frailty Centre is a Unique Access Point in the territory and it is provided with a Family and Community Nurse. The Family Health Nurse helps individuals and families to cope with illness and chronic disability, by spending a large part of their time working in patients homes, giving advice on lifestyle and behavioral risk factors, as well as substituting for the physician when the identified needs are more relevant to nursing expertise.
- 2) Four beds of Brief Territorial Observation, set up in the ward of General Medicine at Ovada Hospital, are managed by General Practitioners and nursing staff; the observation cannot exceed 24 hours.
- 3) The research Project I come first! aims to improve drug therapy appropriateness in elderly patients admitted to the ward of General Medicine at Ovada Hospital, through revision and deprescribing action (Beers Criteria).

In order to orient patient in the prescribed therapy, a color code has been created and it has been inserted in the discharge letter; every medicine corresponds to a different color:

- red (life-saving, which may be interrupted only after medical prescription. The discontinuation of treatment could have dangerous health effects);
- yellow (essential medication that may be suspended by doctor in some conditions. Occasional withdrawal (eg: one day) does not endanger your health, but long-term suspension will seriously put you at risk of disease exacerbation or worsening of the clinical situation.
- green (prevention therapy whose temporary suspension does not endanger the major disease exacerbation. However, long-term suspension may result in acute exacerbations);
- white (supportive therapy such as lactic starters). At the beginning of 2017, PICASSO was chosen as House of Health and entered in the second phase (2017-2019).

Results

- 1) Patients taken in charge by the FN in the first phase were 124: 42 with diabetes, 28 heart failure, 24 COPD and 30 other (patients taken in charge from others lines of the Project) (mean age 80 ± 11.9). 21 patients with COPD entered in a combined care integrated between pulmonary rehabilitation and FN with significant improvements: (difference before-after) Walking Test $p < 0.001$, Bode Index $p < 0.001$, CODP Assessment Test $p = 0.002$, modified Medical Research Council $p < 0.001$.
- 2) The patients referred to the BTO were 42 (22 clinical observations, 8 transfusions, 7 therapy administration and 5 preparations for diagnostic tests) with a mean observation time hours 5.8 ± 5.7 and mean age 76.2 ± 16.8 .
- 3) Within the context of deprescribing we have been analyzed n.887 discharge letters (exclusion criteria: deaths=95, hospitalization $>1=9$, long-term patients=54, missing=118) and we have been considered for analysis n. 611. Multivariate analysis showed that age ≥ 80 years old (OR=3.28 IC=1.35-7.97), significantly increases the likelihood of taking multiple medications at discharge whilst female gender is protective factor (OR=0.48 IC=0.32-0.74). Color code was inserted in the 60.3% of discharge letters. Comparing accesses 2015 vs. 2016 to Emergency Room at Ovada Hospital, a reduction of 5% has been registered.

Conclusions

The integrated management of the frailty patient is desirable to strengthen the quality of care.

LA VALUTAZIONE ONCOGERIATRICA NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE ANZIANO ONCOLOGICO

*Elena Nicola¹, Daniela Marengo², Beatrice Culla¹,
Giampiero Canavero¹, Cinzia Ortega²*

¹ASL Cn2, Divisione di Medicina Generale, Ospedale di Bra

²ASL Cn2, Divisione di Oncologia, Ospedale di Alba e Bra

Area tematica: Fragilità

Stato dell'arte

In questi anni, con l'invecchiamento globale della popolazione, il numero di pazienti anziani oncologici è aumentato. Una stretta collaborazione tra oncologi e geriatri si è resa indispensabile per la valutazione del grado di fragilità di questi pazienti e la conseguente pianificazione di un percorso diagnostico terapeutico personalizzato in base alle loro riserve funzionali, il loro stato di salute e consapevolezza di malattia e la loro situazione sociale (1). Quando il medico si approccia ad un paziente anziano con cancro, necessita innanzitutto di identificare mediante un test di screening i pazienti potenzialmente fragili, che possano beneficiare della valutazione geriatrica multidimensionale (VGM) ed conseguente percorso terapeutico personalizzato. Lo screening G8 è stato specificamente sviluppato e convalidato in oncologia per i pazienti anziani oncologici (2). È composto da 8 items che indagano lo stato nutrizionale, le capacità motorie, lo stato cognitivo, il numero di farmaci e la percezione del proprio stato di salute; il suo punteggio va da 17 (paziente non compromesso) a 0 (paziente fortemente compromesso).

I pazienti con punteggio uguale o inferiore a 14 vengono inviati all'Ambulatorio di Oncogeriatría, dove, oltre alla valutazione oncologica, verrà eseguita la valutazione multidimensionale per identificare meglio i rischi e pertanto adattare il trattamento. I principali item geriatrici valutati nella VGM sono lo stato funzionale (scale ADL e IADL), la co-morbidità (scala CIRS-G), lo

stato cognitivo e psicologico (scale SPSMSQ, GDS), il supporto sociale, lo stato nutrizionale (scala MNA), il numero di farmaci assunti (3).

Approccio metodologico

Da Gennaio 2017 la ASL CN2 ha avviato l'Ambulatorio di Oncogeriatría. Il Servizio è aperto un giorno alla settimana ed è gestito da un oncologo e un geriatría. Lo screening del G8 viene eseguito durante la prima valutazione dei pazienti anziani ultrasettantacinquenni affetti da cancro sia durante la visita CAS sia direttamente nei reparti di degenza. Se i risultati del G8 sono inferiori o pari a 14, il paziente viene inviato al nostro servizio.

Principali risultati

Tra gennaio e maggio 2017 sono stati valutati 25 pazienti (11 donne e 14 maschi). L'età media era di 83 anni (range 75-96). Il punteggio medio del G8 era 10.7 (± 2.9). Le neoplasie riscontrate sono state: urologiche (9 pazienti), colon (7 pazienti), mammella (4 pazienti), polmone (4 pazienti), pancreas (1 paziente) e vulva (1 paziente). Il 44% dei pazienti era consapevole del proprio stato di salute, il 28% aveva solo una coscienza parziale della malattia e il 28% non aveva saputo di avere il cancro. Dopo la nostra valutazione, 13 pazienti hanno ricevuto terapie oncologiche convenzionali, 6 sono stati trattati con protocolli di terapia personalizzati, mentre 6 pazienti sono stati inviati a cure palliative perché troppo fragili. Per 3 pazienti la valutazione oncogeriatrica ha portato ad una scelta terapeutica completamente diversa dalla prima valutazione oncologica.

I pazienti giudicati "più fragili" erano soprattutto maschi (66%), cognitivamente più deteriorati ($p=0.00$), in fase avanzata di malattia (il 68% aveva metastasi), con un BMI inferiore (21 vs 25 dei pazienti meno fragili), e soltanto il 17% aveva un caregiver rispetto al 61% dei pazienti più performanti ($p = 0.05$).

Conclusioni

La nostra esperienza iniziale sottolinea che l'approccio multidisciplinare nei pazienti anziani con cancro è importante per individuare problemi geriatrici sconosciuti e garantire, dove necessario, trattamenti personalizzati. La presenza di deficit cognitivo, la fase avanzata di malattia e la situazione sociale inadeguata sono i fattori che ci hanno maggiormente influenzato nel decidere di non trattare il paziente, ma in futuro, con più pazienti e dati, potrebbero essere identificati altri fattori.

BIBLIOGRAFIA

1. Cesari M, Colloca G., Cerullo F, et al. *Onco-Geriatric Approach for the Management of Older Patients with Cancer*. J Am Med Dir Assoc. 2011 Feb;12(2):153-9.
2. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. *Screening for vulnerability in elderly cancer patients: Validation of the G8 screening test*. Plos One. 2014; 9(12).
3. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S et al. *Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations*. Ann Oncol. 2015;26(2):288-300.

DAL CENTRO DELLA MEMORIA AL PROGETTO MENTE LOCALE: LA FRAGILITÀ IN UN CONTESTO SOCIALE SUPPORTANTE

*Stefania Caneparo¹, Vito Marinoni², Roberta De Martis³, Elena Ortone⁴,
Alessandra Rasario⁴, Dario Amati⁴, Gabriella Braggion⁵, Anna Collobiano¹,
Stefania Papa⁶, Maria Grazia Coda Zabetta⁷, Franco Ferlisi⁸*

¹Psicologa, Centro della Memoria ASL Biella

²Responsabile S.S.D.O. Lungodegenza e Geriatria territoriale, ASL Biella

³Psicologa Associazione A.i.m.a. Biella

⁴Geriatra ASL Biella

⁵Assistente Sociale Centro Memoria ASL Biella

⁶Geriatria post acuzie ASL Biella

⁷Infermiera Centro della Memoria ASL Biella

⁸Presidente Associazione A.i.m.a. Biella

Area Tematica: Fragilità

Stato dell'arte

A partire dalle affermazioni del 2016 pubblicate dal World Alzheimer Report dell'Alzheimer Disease International (ADI), si evince la necessità e l'importanza di nuovi approcci (terapeutici farmacologici, non farmacologici ed assistenziali) al fine di prevenire e ritardare lo sviluppo delle patologie degenerative e di migliorarne l'assistenza. Inoltre si è sentita la necessità di un nuovo concetto di fragilità, emerso in relazione alla sua applicabilità nella pratica clinica. Secondo questa visione, la fragilità viene interpretata come una condizione integrata e multidimensionale in cui multipli domini, come quello biologico, funzionale, psicologico e sociale, interagiscono tra loro caratterizzandola. Il termine fragilità identifica una condizione di vulnerabilità sia dal punto di vista fisico sia dal punto di vista emotivo ed affettivo.

Approccio metodologico

Partendo dal presupposto che i pazienti con la malattia d'Alzheimer, in particolare nella fase lieve/media e preclinica, vivono come stressante la

demenza e le cambiate condizioni di vita, si deve presumere quello che gli studiosi Moos e Tsu affermavano parlando di compiti adattivi e di strategie di coping emotivo e operatorio. Verwoerd (1976, 1981) asserisce che la maggior parte delle strategie di coping siano di tipo emotivo, per tale affermazione l'ipotesi della ricerca è quella di verificare attraverso un questionario (scala Lickert domande a scelta multipla a risposta singola da 0 a 4) quanto il proporre laboratori in piccolo gruppo omogeneo per capacità, possa influire sulle strategie di adattamento e migliorare il benessere di vita della persona.

L'assunto di partenza è che anche all'interno di una situazione di "fragilità" la persona, se adeguatamente stimolata e supportata attraverso una attività specifica (stimolazione cognitiva in piccolo gruppo), può mantenere una qualità di vita soddisfacente e trovare nel gruppo una risorsa per fronteggiare e gestire in maniera positiva la propria condizione.

Il questionario è stato somministrato agli utenti della Palestra della Memoria, il nostro centro in Biella in cui vengono svolti interventi psicosociali, le cui finalità sono: creare benessere, limitare l'insorgenza di disturbi del comportamento, stimolare le funzioni cognitive per mantenere le proprie autonomie il più a lungo possibile.

Principali risultati

Stimolati dai risultati positivi di studi Europei e Nazionali ("FINGER" e il "TRAIN THE BRAIN-COGNITIVE AND PHYSICAL TRAINING FOR SLOWING DEMENTIA") e rispondendo alle richieste delle persone che frequentano il Centro della memoria abbiamo realizzato iniziative multidisciplinari basate su interventi psicosociali: Palestra della Memoria, Gruppi psicoeducazionali, Caffè Alzheimer e gruppi di supporto per malati nelle fasi iniziali.

Dal 2010, nascita del Centro della Memoria, a luglio 2017 sono stati presi in carico 1680 persone con una prevalenza del genere femminile. Lo sviluppo del Centro ha premesso di fare diagnosi precoci come dimostrato dal punteggio del Mini-Mental State Examination (MMSE) della prima visita da un punteggio medio di 13.5 nel 2010 ad un punteggio medio di 23 nel 2017 con un incremento di pazienti in fase lieve o Mild cognitive impairment (MCI). La Palestra della Memoria ad oggi è frequentata da 55 utenti al mese, con un flusso annuo di 130 persone. Sono attivi laboratori di Stimolazione Cognitiva, Reminiscenza, Psicomotricità, Orientamento nello Spazio e Arteterapia per caregiver. Dal 2016, su richiesta del territorio, la Palestra ha aperto una sede anche a Valle Mosso e dal 2017 a Cossato.

Sempre nell'ottica dell'approccio psico-sociale a settembre 2017 nascerà "Mente Locale", Centro di incontro pensato sull'esempio del progetto europeo "*Meeting Center, best practice*" dedicato sia alle persone con disturbi della memoria sia a persone sane nell'ottica dell'Invecchiamento attivo.

Conclusioni

L'applicazione del modello psico-sociale, associato ad una diagnosi precoce e alla pluralità degli interventi nel territorio biellese, ha permesso il miglioramento della qualità di vita del malato e della famiglia. Le molteplici risposte alle domande dei caregiver e degli stessi pazienti hanno portato a spostare l'attenzione dalla sola malattia all'accettazione e ai principi di adattamento, creando maggior benessere nelle persone nell'ottica di sviluppare il modello già presente in molti paesi di "Dementia Friendly Communities".

USO DEGLI ANTIPSICOTICI ATIPICI NEL CONTROLLO DEI DISTURBI DEL COMPORTAMENTO IN DEMENZA. L'ESPERIENZA DEL DIPARTIMENTO DI SALUTE MENTALE DELL'ASL CN2

Azzurra Martini, Enrico Pessina, Franca Rinaldi

Dipartimento di Salute Mentale ASL CN2 Alba-Bra

Area tematica: Fragilità

Introduzione

Si stima che la demenza colpisca il 5-10% degli individui al di sopra dei 65 anni, arrivando fino al 30-40% negli ultra ottantacinquenni. L'agitazione psicomotoria con eteroaggressività, i deliri e le allucinazioni, globalmente definibili come Disturbi del Comportamento in Demenza (DCD), sono una delle più frequenti cause di richiesta di intervento specialistico e di accesso al Pronto Soccorso negli anziani con deterioramento cognitivo. L'incidenza di questi sintomi è variabile negli individui con le diverse forme di demenza (vascolare, Alzheimer e frontotemporale). Negli ultimi anni si è assistito ad un incremento della prescrizione farmacologica per il trattamento dei DCD, in particolare a carico degli antipsicotici atipici. Abbiamo monitorato l'utilizzo, all'interno dell'ASL CN2, degli antipsicotici atipici nei DCD, con l'obiettivo di verificare se ci fossero differenze riguardanti età, sesso, dosaggio e tipo di farmaco prescritto tra pazienti istituzionalizzati e non nei farmaci prescritti.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto retrospettivamente sui dati di prescrizione di antipsicotici atipici nei pazienti che afferiscono all'ASL CN2 - Dipartimento Salute Mentale (Centro Salute Mentale di Alba) affetti da demenza con disturbi del comportamento, nel periodo compreso tra il gennaio 2012 e il dicembre 2016. Sono stati raccolti i dati anagrafici, il tipo di farmaco prescritto, il dosaggio e la collocazione del paziente al momento della prescrizione (a domicilio, in istituto).

Risultati

Sono stati raccolti dati riguardanti 706 pazienti. L'età media del campione è risultata essere di 84.6 anni. Il sesso femminile nel campione è maggiormente rappresentato: 445 pazienti (63.0%). Non si sono evidenziate differenze significative nell'età media in base al sesso. I pazienti istituzionalizzati rappresentano oltre la metà del campione (53.8%) con una significativa prevalenza del sesso femminile in tal senso (58.9% versus 45.2%, $p=0.001$). Con l'aumentare dell'età nel campione aumenta la proporzione di pazienti istituzionalizzati (negli over 80 i pazienti a domicilio sono il 41,4% contro il 58.6 degli istituzionalizzati, $p=0.003$).

Nel campione il farmaco maggiormente prescritto è risultato essere l'olanzapina (61.9%) seguito dalla quetiapina (30.2%) e dal risperidone (7,9%). Il dosaggio medio dell'olanzapina nel campione era di 7,2 mg/die; quello della quetiapina di 107.5 mg/die e quello del risperidone di 1.4 mg/die. Per quanto riguarda olanzapina e quetiapina non sono risultate differenze significative riguardo al dosaggio medio in rapporto al sesso. Il risperidone viceversa è risultato prescritto ad un dosaggio medio inferiore nelle femmine rispetto ai maschi (1.2 mg/die versus 2.0 mg/die, $p=0.014$). Con l'aumentare dell'età del paziente si è osservata una riduzione del dosaggio medio dei farmaci: negli over 80, l'82.5% assume un dosaggio basso di farmaco, il 14.9% un dosaggio medio e il 2.6% un dosaggio alto ($p<0.001$). Non si sono rilevate differenze significative nei dosaggi medi dei farmaci in relazione allo status di istituzionalizzazione.

Conclusioni

Nel campione considerato si è rilevata una netta prevalenza degli antipsicotici ad azione maggiormente sedativa (olanzapina e quetiapina) rispetto a quelli ad azione maggiormente deliriolitica (risperidone) rimarcando come verosimilmente l'agitazione psicomotoria sia la principale causa di richiesta di consulenza psichiatrica in tale categoria di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Reus V.I. et al. *The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia*. Am J Psychiatry. 2016;173(5):543-546.
2. Steinberg M, Lyketsos CG. *Atypical Antipsychotic Use in Patients With Dementia: Managing Safety Concerns*. Am J Psychiatry. 2012;169(9):900-906.

HEMOCARE AND ICT SOLUTIONS FOR FRAIL ELDERLY PEOPLE

*Vittoria Tibaldi¹, Nicoletta Aimonino Ricauda²,
Maurizio Rocco², Giancarlo Isaia²*

¹S.C. Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso-Servizio di Ospedalizzazione a Domicilio. A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

²S.C. Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso.
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Area tematica: Tecnologia

Background

Population ageing is progressing rapidly in many industrialized countries. As nations age, the prevalence of disability, frailty, and chronic diseases (eg, heart failure) is expected to increase dramatically. The hospital, which is the “gold standard” for the delivery of acute medical care, sometimes is not an ideal environment for frail elderly patients. Providing hospital-based care in the familiar surroundings of a patient’s home or nursing home might have the advantage of reducing the risk of iatrogenesis and meeting patient preference. With advances in the miniaturization and portability of diagnostic technologies, information technologies, remote monitoring, and long-distance care, people with very complex conditions may increasingly be treated in their usual place of living (home or nursing home) rather than in hospital.

Methods and results

The Hospital at Home Service (HHS) of Torino is a multidisciplinary, physician-led unit established in 1985. Diagnostic and therapeutic treatments are performed in the patient’s home every day by a team of health care professionals (doctors, nurses, physiotherapists, social worker, counsellor). About 15% of HHS patients are affected from an Acute Heart Failure (AHF), requiring intravenous diuretics, and dopamine iv in selected situations. For improving AHF home management, a Telemonitoring program has been tested between March 2014 and March 2017. A randomized controlled trial has evaluated how telemedicine could be helpful in the home treatment of AHF patients, even in terms of reduced

number of visits by HHS physicians and nurses and improved quality of life of patients and their caregivers. Through Bluetooth-enabled and portable medical devices, patients physiological parameters (blood pressure, heart rate, oxymetry, weight...) were transmitted to the web platform “Nuvola IT HomeDoctor” (Telecom Italia) and monitored by physicians and nurses in real time and from remote. A mobile phone was used by patients or their caregivers in order to transmit detected parameters and receive messages reminding them to take measurements and/or to follow the medication schedule. A multidimensional assessment was performed on the enrolled patients, using standardized instruments, at baseline and on discharge. Six-month follow-up evaluations are about to end. Preliminary data show that the two groups, comparable for all socio-demographic health and clinical characteristics, are composed primarily of very old multimorbid people (mean age 88 years; 56% men), who are not self-sufficient. Sixty percent of patients suffered from a congestive heart failure with left ventricular ejection fraction preserved, 13% by an advanced stage of the illness. About 1000 measurements were made. No difference in mortality has been found between the two groups. The purposed technology has proven to be easy to use and, at the same time, well accepted by patients and their caregivers. Data seem to suggest a trend to reduction of medical and nurses visits.

Conclusion

A better quality of life in a safer (telemonitored) and familiar environment should be the goal to achieve for elderly, frail patients with an acute heart failure to treat. Our data suggest that AHF patients in need for hospital level of care but treated at home by a specialized team supported by ICT solutions can benefit from this alternative setting of care. Results could be useful for disseminating this type of technological support to the entire home care network, as a response to demand for a more flexible health service, both in acute situation and in chronically ill and elderly patients, and a better use of economic resources for health. The development of advanced homecare technology, together with new and modern forms of service delivery, can represent an answer to the wish of many patients and carers to stay in their usual place of living as long as possible.

eViSuS: UN INNOVATIVO SISTEMA PER LA DIAGNOSI, ASSISTENZA E CURA A DISTANZA

*Giusto Viglino¹, Sara Barbieri¹, Loris Neri¹, Cloè Dalla Costa¹,
Dina Neda Sabet¹, Catia Tortone¹, Alberta Bracco¹, Alberto Bruno²,
Fabrizio Viglino², Alberto Bruno³, Cinzia Ramello³*

¹SC Nefrologia, Dialisi e Nutrizione Clinica - ASL CN2 Alba-Bra,

²SC Informatica, Telecomunicazioni e Sistemi Informativi - ASL CN2 Alba-Bra,

³Residenza Sanitaria Assistita A. B. Ottolenghi (Onlus), Alba

Area tematica: Tecnologia

Stato dell'arte

L'individuazione e la realizzazione di nuovi modelli di assistenza e cura a domicilio, in alternativa o ad integrazione del ricovero ospedaliero, è una necessità per contenere e rendere sostenibile la spesa sanitaria determinata dall'invecchiamento della popolazione, dall'aumento delle aspettative di salute e dallo sviluppo di nuove tecnologie. A tal fine un ruolo importante potrà essere svolto dalla telemedicina. Anche in dialisi l'invecchiamento dei pazienti (pz) ha reso più difficile la Dialisi Peritoneale (DP) a domicilio per la presenza di barriere sociali, fisiche, cognitive o psicologiche a questa metodica.

Scopo di questo progetto è stato quello di sviluppare e sperimentare un sistema di diagnosi, assistenza e cura a distanza nell'ambito della DP e di valutarne la trasferibilità in altri ambiti sanitari.

Approccio metodologico

Per realizzare il progetto di telemedicina è stato sviluppato un sistema denominato eViSuS (electronic Video Supporting System) composto dalle seguenti parti:

- **Stazione Remota** con una struttura autoportante trasportabile con i seguenti componenti: telecamera ad alte prestazioni, microfono vivavoce ed altoparlante integrati, monitor touchscreen, computer, router internet per telefonia fissa e mobile, access point wireless ad altri dispositivi, un pulsante di emergenza;

- **Centrale di Controllo Informatico** costituita da un Server Centrale Cloud su cui è installato il software per la gestione delle diverse funzionalità del sistema; tale software consente di realizzare un network a cui possono accedere non solo i sanitari, ma anche volontari o famigliari;
- **Stazione di Controllo** costituita da un desktop con video ad elevata risoluzione e webcam o da un portatile/tablet; un software dedicato consente di gestire in multiutenza tutte le funzioni audio-video.

Il sistema eViSuS è stato sperimentato in DP a domicilio o in Residenza Sanitaria Assistita (RSA) con una modalità definita Videodialisi (VD) per pz non autonomi per la dialisi, con condizioni cliniche complesse o con difficoltà ad accedere al centro per i controlli. La VD è stata utilizzata anche per addestrare i caregiver che debbono provvedere alla DP. Inoltre eViSuS è stato impiegato in una RSA per monitorare i pz malnutriti con la Videovisita (VV) in cui veniva effettuata l'anamnesi, la valutazione clinica e terapeutica.

Principali risultati

La VD è stata utilizzata in 34 pz in DP (età 74 ± 10 - follow-up 553 mesi): come supporto ai pz in 21 casi e ai caregiver in 13, interessando il 18% dei pz incidenti in DP dal 01/01/2009 al 31/12/2016.

In 26 pz la VD è stata utilizzata come supporto alla DP per superare le barriere alla metodica quali: difficoltà di comprensione o memoria, ansia o paura per l'autogestione, scarsa compliance e depressione, evitando errori causa di gravi complicanze. Infatti, l'incidenza di peritoniti (1/50 mesi-pz) è stata sovrapponibile a quella dei pz in DP autonomi del nostro Centro. Durante i collegamenti è stato possibile monitorare e risolvere tempestivamente condizioni cliniche complesse potenziali cause di complicanze, drop-out dalla DP o ricovero. In 8 pz la VD è stata impiegata in modo specifico con questo obiettivo. Dalle interviste ai pz è risultato che la VD era percepita come un indispensabile supporto per garantire autonomia e sicurezza.

In DP la VD è stata impiegata per il training in 12 casi consentendo di ridurre gli accessi a domicilio da $6,3 \pm 3,7$ a $3,7 \pm 1,8$ giorni ($p < 0,05$), personalizzare l'addestramento e migliorare la verifica dell'apprendimento. La riduzione degli accessi per addestrare in 2 RSA le infermiere che effettuavano la DP ai pz ospiti della struttura, è stata più marcata (78%) e ha consentito di fare fronte all'elevato turnover del personale.

Dal 01/08/2016 al 18/08/2017 eViSuS è stato impiegato anche per monitorare con la VV 36 pz con malnutrizione (60% del totale malnutriti in RSA - età 85 ± 10

- follow-up 204 mesi) a cui era associata disfagia (21 pz), lesioni da decubito (11 pz), gastrostomia-PEG (9 pz), catetere venoso (3 pz).

Nei 9 pz con PEG monitorati con eViSuS, rispetto ad altri 9 pz con PEG in RSA, sovrapponibili per età, sesso e patologia, grazie alle VV, è stato realizzato un maggiore numero di visite globali per anno (10,7 vs 5,5) con un minore numero di accessi in ospedale (2,1 vs 5,5).

Conclusioni

Questo progetto di telemedicina rappresenta un'esperienza unica ed innovativa sia per la tecnologia flessibile e semplice utilizzata sia per le modalità con cui è stata applicata. Questi risultati iniziali dimostrano che questo modello è efficace, sostenibile ed economicamente vantaggioso rispetto a quelli tradizionali di cura e assistenza, con possibilità di applicazione a domicilio o in RSA anche in ambiti diversi dalla DP per pz che necessitano di elevata intensità di assistenza e cura continuativa. Da questo punto di vista eViSuS potrebbe contribuire a ridisegnare in modo innovativo l'assistenza e cura sul territorio con notevoli benefici per il sistema sanitario.



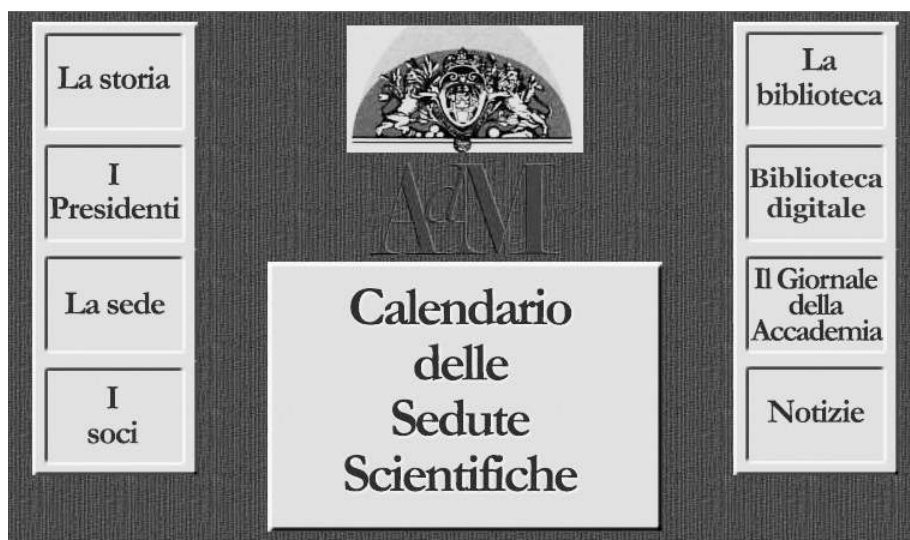
TESI DI LAUREA
VINCITRICI DEI PREMI
Anno Accademico 2016/2017

Tesi di Laurea vincitrice del
PREMIO IN MEMORIA DEL DOTT. ITALO ARNEODO
Anno Accademico 2016/2017

Candidato: Dott.ssa Federica RIGO
Relatore: Prof. Mauro SALIZZONI
Titolo: **Modello sperimentale di fegato murino
trattato con perfusione normotermica
e vescicole extracellulari derivate
da cellule staminali epatiche umane**

SITO WEB
dell'Accademia di Medicina di Torino

www.accademiadimedicina.unito.it



*Norme redazionali per la pubblicazione sul “Giornale
dell’Accademia di medicina di Torino”*

(in vigore dal 2012)

a) Il Giornale dell’Accademia di Medicina di Torino pubblica lavori relativi ad argomenti trattati durante le sedute scientifiche, editoriali su invito e, a giudizio del Comitato di Redazione, anche articoli scientifici liberamente inviati da Soci e da non Soci . I lavori, in italiano o in inglese, devono essere trasmessi al Direttore Responsabile su supporto elettronico in file Word, contenuti in una lunghezza massima di 25 .000 battute (spazi inclusi) e corredati da un massimo di 10 tabelle o figure (in bianco e nero). Agli Autori verrà fornito il "template" per la corretta formattazione del testo. L'applicazione del "template" consentirà un notevole abbattimento dei costi di produzione e di stampa. Testi più estesi devono essere autorizzati dal Direttore Responsabile. Le figure e le tabelle, numerate progressivamente e separatamente con numeri arabi, devono essere richiamate nel testo . Le rispettive didascalie devono essere riportate separatamente su una pagina a parte ed al termine del lavoro.

b) Nella prima pagina del lavoro devono essere indicati i Nomi (per esteso) ed i Cognomi degli Autori, le relative affiliazioni, l’indirizzo postale e mail dell’Autore principale, 1-5 parole chiave in italiano ed in inglese, un riassunto in italiano ed in inglese, ciascuno di lunghezza non superiore a 2200 caratteri (spazi inclusi).

c) I riferimenti bibliografici devono essere numerici e riportati nel testo in parentesi tonde, seguendo le indicazioni del "template": se più di uno, devono essere separati da una virgola .

d) Nella bibliografia le singole voci devono essere indicate in ordine di citazione, numerate progressivamente e redatte secondo le seguenti modalità:

1) Citazione di un articolo: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo dell'articolo in caratteri corsivi, punto, Titolo della rivista, come riportato nel Journal Citation Reports, punto, anno di pubblicazione, punto e virgola, volume, due punti, prima ed ultima pagina, punto.

Esempio:

Bianchi A, Rossi GC, Verdi D . *D-Dimer plasma correlation in an older hospitalized population*. J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 2385-2386.

2) Citazione di un intero volume: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo del volume in caratteri corsivi, punto, Casa Editrice, anno, Luogo della stampa.

Esempio:

Bianchi P, Verdi S . *Le malattie del metabolismo minerale. Guida pratica alla gestione operativa*. Ed . Centro Scientifico Editore, 2000, Torino.

3) Citazione di un capitolo di un libro: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo del capitolo in caratteri corsivi, punto, Titolo del volume fra virgolette preceduto da "In", virgola, anno, due punti, pagina iniziale e finale, Casa Editrice, Luogo della stampa.

Esempio:

Bianchi P, Verdi S, Rossi GC . *Psychological and Psychopathological aspects of anorexia in the elderly patients*. In "Sedentary Life and Nutrition", 1990: 81-88, Raven Press Ed, New York.

4) Citazione di opere di riviste online o e-book: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo dell'articolo in caratteri corsivi, punto, Titolo della rivista fra virgolette, preceduto da "In" come riportato nel Journal Citation Reports, virgola, anno di pubblicazione, virgola, volume, due punti fascicolo, punto, senza indicare la pagina, punto, URL della pagina.

Esempio:

Cairns KL, Nandy R, Grais RF . *Challenges in measuring measles case fatality ratios in settings without vital registration*. In "Emerging Themes in Epidemiology", 2010; 7: 4 . [http://www .etc-online .com/content/7/1/4](http://www.etc-online.com/content/7/1/4)

INDICE DEGLI AUTORI

Nicoletta Aimonino Ricauda	371	Michele De Luca	293
Dario Amati	365	Roberta De Martis	365
Viola Amprino	359	Alessandra Del Felice	228
Alberto Angeli	93	Roberto Fantozzi	104
Chiara Angilletta	340	Franco Ferlisi	365
Elide Azzan	359	Claudia Ferraris	342
Michela Balconi	349	Maria Elisena Focati	359
Simone Baldovino	73	Ugo Fornari	110
Loredana Balla	356	Claudio Franceschi	296
Roberto Bernabei	331	Laura Fratiglioni	287
Ruben Bertolusso	356	Bice Fubini	200
Mario Bo	317	Paola Gamba	346
Mario Boccadoro	181	Marina Gandione	172
Ernesto Bodini	49	Silvio Garattini	314
Andrea Bosio	256	Simona Gargiulo	346
Alberta Bracco	373	Francesca Gay	181
Gabriella Braggion	365	Gilberto Gentili	359
Alberto Bruno	373	Serena Giannelli	346
Alberto Bruno	373	Paolo Gontero	256
Giampiero Canavero	362	Maria Rosaria Gualano	359
Stefania Caneparo	365	Annelisa Guasti	356
Felice Cardillo Piccolino	305	Edyta Monika Hunter	340
Eve Caroli	321	Giancarlo Isaia	371
Niccolò Casnici	351	Harriet Johnston	340
Leonora Castiglia	228	Elio Laudan	325
Marco Cavallo	340	Gabriella Leonarduzzi	346
Marcello Cesa-Bianchi	337	Marcello Lotti	142
Giovanni Cesa-Bianchi	337	Claudio Lucifora	321
Roberto Cingolani	328	Corrado Magnani	217
Maria Grazia Coda Zabetta	365	Enrico Mairov	329
Anna Collobiano	365	Martino Marangella	269
Alessandro Comandone	41	Daniela Marengo	362
Carlo Cristini	337	Alessandra Marengoni	351
Davide Crivelli	349	Laura Marinaro	356
Beatrice Culla	362	Vito Marinoni	365

Azzurra Martini	368	Marco Salvini	181
Stefano Masiero	228	Davide Schiffer	51
Maurizio Merlo	249	Savino Sciascia	73
Giorgia Micene	356	Roberta Siliquini	359
Gianluca Miglio	104	Flaminio Squazzoni	351
Mario Morino	117	Erica Staurenghi	346
Antonio Navarra	333	Pasquale Strazzullo	311
Roberto Nerino	342	Roberto Stura	359
Elena Nicola	362	Caterina Tallia	249
Elena Ortone	365	Gabriella Testa	346
Cinzia Ortega	362	Vittoria Tibaldi	371
Filomena Padulo	157	Maura Tomatis	200
Stefania Papa	365	Marco Tononi	351
Filippo Pennazio	157	Mauro Toppino	117
Enrico Pessina	368	Catia Tortone	373
Giuseppe Poli	301	Francesco Turci	200
Cinzia Ramello	373	Paola Varese	359
Franca Rinaldi	368	Aldo Verri	249
Dario Roccatello	73	Daria Vigani	321
Maurizio Rocco	371	Fabrizio Viglino	373
Alessandra Rosario	365	Jose Viña	315
Dina Neda Sabet	373	Paolo Vineis	131, 291
Andrea Saglietti	325	Benedetto Vitiello	172

Il Direttore Responsabile del Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino
ringrazia vivamente i giovani Colleghi,
Geriatrici e Specializzandi della Scuola di Specializzazione in Geriatria
dell'Università degli Studi di Torino,
che hanno contribuito alla revisione degli elaborati:

Luca Agosta
Maria Auricci
Alice Baldacci
Dario Bianca
Giulia Bonomessi
Tiziana Brambati
Enrico Brunetti
Elisa Calvi
Giulia Carignano
Eleonora Coppo
Alessia Cortese
Maria Garro
Francesco Giannechini
Margherita Marchetti
Arianna Morano
Giulia Pavan
Giordano Pili
Valeria Quaranta
Agnese Ravera
Gianluca Rinaldi
Arianna Rossi
Matteo Sappa

Autorizzazione del Tribunale di Torino n. 477
Finito di stampare nel mese di novembre 2018

Stampato da: Tipografia Bodrato s.n.c. - Torino