

Sabato 24 maggio 1997

6 **SCIENZA AMBIENTE e INNOVAZIONE****Proposta
carta
dei diritti
del morente**

Hanno un ruolo crescente nella pratica medica le cure palliative, tanto che oggi è corretto parlare di «terza dimensione della Medicina», dopo quella «preventiva» e quella «riparativa». Sulla base di queste affermazioni e sull'auspicio del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), secondo cui lo studio delle cure palliative deve trovare una maggiore presenza nella formazione del personale sanitario, si è aperto ieri a Milano il convegno su «Una nuova dimensione della Medicina: cure palliative e insegnamento universitario», promosso dalla Fondazione Floriani. Secondo gli specialisti intervenuti al convegno, la Medicina Palliativa non deve essere intesa come semplice somministrazione compassionevole di rimedi inutili o di placebo, ma come un intervento complesso di vari specialisti, riuniti in gruppi di cura, che hanno come referente un medico formato ed esperto in cure palliative. In occasione del convegno, cui hanno preso parte il filosofo Giulio Giorello, lo storico della Medicina Giorgio Cosmacini e il presidente del CNB, Francesco D'Agostino, è stata redatta anche una «Carta dei diritti dei morenti». La Carta, preparata dal comitato etico presso la Fondazione Floriani, è stata tratta dalle principali risoluzioni e raccomandazioni internazionali che si sono succedute da una ventina d'anni a questa parte ed è formata da dodici articoli. Secondo la Carta, «Chi sta morendo» ha diritto: 1) a essere considerato come una persona, sino alla morte; 2) a essere informato sulle sue condizioni, se lo vuole; 3) a non essere ingannato e a ricevere risposte veritiere; 4) a partecipare alle decisioni che lo riguardano e al rispetto della sua volontà; 5) al sollievo del dolore e della sofferenza; 6) a cure ed assistenza continue nell'ambiente desiderato; 7) a non subire interventi che prolunghino il morire; 8) a esprimere le sue emozioni; 9) all'aiuto psicologico e al conforto spirituale, secondo le sue convinzioni e la sua fede; 10) alla vicinanza dei suoi cari; 11) a non morire nell'isolamento e in solitudine; 12) a morire in pace e con dignità.

Agli entusiasmi relativi alla sperimentazione hanno fatto seguito risultati non proprio brillanti

Cancro, troppe aspettative: «Applicare la terapia genica con molta prudenza»

Il National Institute of Health degli Usa ha deciso di istituire due commissioni di vigilanza, all'inizio del 1995, proprio per verificare l'adeguatezza delle procedure adottate. È ancora prematuro affermare che siano realmente efficaci nei pazienti tumorali.

Si fa sempre più un gran parlare di terapia genica come punta di diamante della medicina moderna. Se poi pensiamo a una sua applicazione nella cura dei tumori, allora le aspettative generali aumentano ancora di più. Che cosa c'è, in teoria, di più efficace che intervenire sul cancro con protocolli finalmente mirati a rimuovere o annullare i piccoli ma infausti difetti del Dna, veri responsabili dello sviluppo incontrollato del tumore? Eppure, agli entusiasmi di qualche anno fa, che salutavano l'introduzione nella sperimentazione clinica dei primi protocolli di terapia genica, hanno fatto seguito risultati non proprio brillanti, almeno dal punto di vista del beneficio clinico complessivo per il paziente tumorale. E perciò, dall'ottimismo iniziale, si è passati a riconsiderare le reali possibilità di successo di quello che sembra essere il rimedio più «azzeccato» per le malattie a base genetica.

Dato lo sforzo, anche economico, richiesto dalla ricerca sperimentale e clinica per la messa a punto di strategie efficaci di terapia genica, il National Institute of Health degli Usa ha deciso di istituire due commissioni di vigilanza, all'inizio del 1995, proprio per verificare l'adeguatezza delle procedure adottate in terapia. Insomma, anche in seno alla comunità medicoscientifica si è via via generato un clima di cautela. Il che non vuol dire raffreddare la speranza di disporre in un futuro più o meno breve di armi efficaci, derivanti da una terapia che, sul piano concettuale, si propone come la «vera terapia», cioè quella in grado di eradicare il problema che scatena la malattia e non di essere un tentativo di cura in fin dei conti soltanto palliativo.

«Negli anni scorsi è stata data forse eccessiva enfasi alle possibilità di successo della terapia genica del cancro. Questo ha creato attese generali talvolta esagerate. Ma non bisogna avere timore di nuove e ulteriori sperimentazioni», afferma il dottor Gaetano Finocchiaro, dell'istituto neurologico «Carlo Besta» di Milano, responsabile di un'équipe impegnata nel trattamento con protocolli di terapia genica del glioblastoma multiforme, un tumore che colpisce il cervello. Si tratta di uno dei pochissimi esempi di sperimentazione clinica della terapia genica del cancro nel nostro paese.

In realtà, anche se molti test preclinici condotti su animali di laboratorio hanno dimostrato una buona sicurezza del trattamento con terapia genica, è ancora prematuro affermare che questa sia realmente efficace nel paziente tumorale. E ciò per varie ragioni, connesse soprattutto alle difficoltà tecniche presenti nei principali tipi di approccio. Una recente rassegna sulla terapia genica del cancro apparsa sul «Journal of the National Cancer Institute» ha recensito un centinaio di sperimentazioni attualmente in corso nel mondo. Gli autori dell'indagine, i dottori Jack Roth e Richard Cristiano del Md Anderson

Cancer Center negli Usa, concludono che «anche se i primi protocolli clinici di terapia genica sono partiti circa 5 anni fa, il progresso compiuto è stato rapido. L'uso di «vettori retrovirali» (uno dei veicoli utilizzati per il trasferimento di geni «sani» che vanno a sostituire quelli difettosi all'interno della cellula «malata»), ad esempio, può considerarsi sicuro e affidabile». Tuttavia, per i due autori americani, alla luce dell'evidente carenza di un bilancio univoco ed entusiasmante, «resta ancora difficile l'interpretazione dei risultati ottenuti, anche se a un primo sguardo sembra esserci una risposta simile a quella ottenuta con chemioterapie che prevedono l'utilizzo di un solo farmaco antitumorale».

In ogni caso, è imperativo evitare false aspettative in pazienti con uno stato già avanzato di tumore. Inoltre, secondo gli esperti americani, la pubblicazione di risultati negativi non va scoraggiata, dal momento che aiuta a identificare problemi tecnici nella progettazione del vettore e degli studi clinici, aprendo di fatto la via a studi migliori in futuro. «A tutt'oggi», dice Finocchiaro, «abbiamo condotto ricerche solo in ambito preclinico mirate a valutare la sicurezza del metodo, mentre adesso stiamo avviando una sperimentazione clinica in collaborazione con altri centri europei e americani per il trattamento del glioblastoma multiforme mediante la somministrazione di un vettore virale che raggiunge le cellule tumorali, seguito poi da un trattamento con un farmaco antivirale che è in grado di distruggere le sole cellule neoplastiche «infettate» dal vettore».

Non mancano i problemi, però: «Il limite principale», continua Finocchiaro, «è quello di non disporre di vettori in grado di raggiungere la totalità delle cellule tumorali. I due tipi di vettori perlopiù utilizzati, adenovirus e retrovirus, presentano entrambi vari inconvenienti. I primi possono scatenare un rigetto da parte del sistema immunitario del paziente, mentre i secondi presentano problemi di efficienza, non riuscendo a raggiungere cellule più distanti dalla zona di applicazione del vettore». In realtà, se pure dovesse restare anche solo un 10% di cellule tumorali non raggiunte dal vettore, il risultato, secondo Finocchiaro, è «daritersi insoddisfacenti».

Molte speranze sono riposte nell'applicazione dell'immunoterapia genica. A livello preclinico sono stati ottenuti risultati molto incoraggianti. Ma, per quanto riguarda la riuscita del trattamento sull'uomo, stando ai primi rilevamenti effettuati, quello che fondamentalmente emerge è soltanto un lieve prolungamento della sopravvivenza del paziente. «In termini di efficacia e semplificando», spiega Finocchiaro, «potremmo considerare questo protocollo una chemioterapia aggiornata con minori effetti indesiderati (nausea, vomito, mielotossicità), il tutto a favore di una migliore qualità della vita del pa-

ziente. L'obiettivo principale è quello di «rigenerare» la risposta immunitaria dell'organismo contro il tumore».

In animali sottoposti preventivamente a intervento chirurgico attraverso il quale venivano introdotte cellule tumorali di glioblastoma con un'aspettativa di morte a 3-4 settimane di distanza, l'équipe del «Besta» ha eseguito un trattamento di terapia genica che ha avuto successo: dopo osservazione alla risonanza magnetica si è visto che gli animali erano praticamente guariti.

«Terapie innovative come quella genica», aggiunge Finocchiaro, «vanno incoraggiate. Ad esempio, proprio nel caso del glioblastoma multiforme, un tumore maligno assai aggressivo, si può dire che come possibilità di intervento siamo fermi da vari anni. Chirurgia e radioterapia si sono dimostrate gli approcci migliori. Ma non basta, per cui da un punto di vista etico è importante stimolare nuove terapie».

In Italia non è stata ancora messa a punto una normativa vincolante per la sperimentazione clinica con protocolli di terapia genica. L'Istituto superiore di sanità ha comunque tracciato una serie di norme che si attengono al modello della sperimentazione che viene eseguita in America. «Si tratta di un piano ragionevole», conclude Finocchiaro, «ma entro l'anno dovrebbe essere ratificata una normativa vera e propria. Il problema è che non si può guardare alla sperimentazione di terapia genica, una scienza nuova e delicata, come alla sperimentazione di un nuovo antibiotico».

Michele Papa

**I quattro approcci
della terapia genica**

La terapia genica nasce dall'osservazione che alcune malattie sono causate da geni difettosi. In teoria le malattie dovute al difetto di un solo gene potrebbero essere trattate e curate con l'inserimento e l'espressione di una copia normale del gene stesso, che sostituirebbe quello difettoso. I cosiddetti «vettori virali» in cui viene inserita la copia normale del gene, ad esempio, si prestano allo scopo per la loro prerogativa di saper raggiungere la cellula da colpire e di trasferirle la copia del gene voluto. Nell'immunoterapia, due sono gli approcci basati su tecniche genetiche che impegnano ricercatori e clinici per ottenere un'efficiente risposta del sistema immunitario contro il tumore. La prima è quella di ottenere un vaccino con tecniche di Dna ricombinante contro il cancro. La seconda prevede l'utilizzo di cellule modificate, per esempio linfociti, che producono molecole capaci di promuovere la risposta immunitaria contro il tumore. In questo momento sono in corso 60 sperimentazioni con tecniche di immunoterapia genica.

Un approccio diverso è quello che coinvolge geni sensibili a farmaci. Con questo approccio si cerca di inserire nella cellula tumorale un gene il cui prodotto (una proteina enzimatica) sia in grado di trasformare una sostanza somministrata, inizialmente non tossica, in una specie tossica (che colpisce ovviamente il solo tumore). 21 sono le sperimentazioni che, nel mondo, utilizzano questo tipo di tecnica.

All'opposto c'è un approccio che coinvolge geni resistenti ai farmaci. Molto utile, si spera, nella protezione del midollo osseo durante la chemioterapia. In sostanza si tratta di conferire alle cellule prodotte nel midollo una resistenza ai farmaci antitumorali, in modo da ridurre gli effetti indesiderati della chemioterapia. In questo momento sono in corso 8 sperimentazioni cliniche di questo tipo.

Un ultimo approccio riguarda la sostituzione dei geni soppressori del tumore che non funzionano e l'inattivazione degli oncogeni. I protocolli che cercano di ripristinare la funzionalità dei geni soppressori sono 13, per un totale di 80 pazienti.

Provato a Londra

**Farmaco
antitumore
da un salice
africano**

La corteccia di un albero africano potrebbe rivelarsi utile nella cura del cancro, secondo una ricerca effettuata da scienziati del «British Cancer Research Campaign». I ricercatori hanno estratto dalla corteccia di un salice africano un farmaco che sembra avere la capacità di fermare la crescita di molti tumori comuni. Il farmaco sembra funzionare a bassi dosaggi (il che riduce effetti indesiderati) riducendo il sistema di rifornimento del sangue alle cellule tumorali, lasciando attivo quello che coinvolge le cellule sane.

Si tratta, per ora, di esperimenti di laboratorio. Ovviamente promettenti. Ma da confermare in vivo sull'uomo. Molte sostanze che si sono mostrate attive in test anticancro di laboratorio, infatti, non hanno mostrato analoghi effetti nella cura clinica sull'uomo.

Il test è stato condotto presso i Gray Laboratories del Mount Vernon Hospital di Londra, è stato incoraggiante e i risultati sono stati pubblicati sull'«American Journal of Cancer Research». Secondo il dottor Dai Chaplin una singola dose del farmaco uccide il 95% delle cellule tumorali solide. Poiché 90 tumori su cento sono solidi, il farmaco si annuncia davvero promettente.

«Inoltre il farmaco estratto dalla corteccia dell'albero africano potrebbe aprire le porte per l'ulteriore sviluppo di altri farmaci che si basano sullo stesso principio», sostiene Chaplin, che ha diretto i lavori di ricerca.

Le prove cliniche sull'uomo potrebbero partire nel giro di diciotto mesi.

Isolata una sostanza che potrebbe essere usata contro l'insonnia

Dormire e svegliarsi: uno studio sui gatti spiega i meccanismi che regolano il sonno

Dallo studio dei gatti i ricercatori hanno isolato una sostanza chimica che agisce sul sonno e sul risveglio, una scoperta che potrebbe avere delle interessanti implicazioni nella creazione di una pillola per i disturbi del sonno. Un gruppo di ricercatori di Harvard il cui studio si trova sull'ultimo numero di Science ha analizzato la sostanza che si trova nel sangue e nel cervello dei gatti che dormono e al risveglio. Gli studiosi hanno individuato un complesso che si chiama adenosina, responsabile del controllo del sonno. Il dottor Robert McCarley, autore della ricerca, sostiene che la concentrazione di adenosina manda un segnale al cervello per dirgli quando allertarsi o quando abbandonarsi al riposo.

Per la ricerca sono stati scelti i gatti perché sono dei rinomati dormiglioni, capaci di brevi sonnellini e di istantanei risvegli e grande attenzione. McCarley dice che lo studio ha mostrato che quando i sonnellini erano profondi e il sonno tranquillo che il cervello era «ripulito» da un ab-

bassamento della concentrazione di adenosina.

I ricercatori hanno tenuto i gatti svegli per sei ore - per loro un tempo molto lungo - e hanno monitorato le onde cerebrali e analizzato il loro sangue. «Li coccolavamo per tenerli svegli», racconta McCarley. «Oltre quel tempo, c'è stata una impennata di adenosina nel sangue degli animali». Dopo di che ai gatti era consentito di andare a dormire. Contemporaneamente al loro abbandono al sonno, i livelli di adenosina scendevano. Questo ciclo fu ripetuto molte volte. Il dottor McCarley afferma che probabilmente l'adenosina è il meccanismo principale che porta qualcuno ad addormentarsi dopo essere stati svegli per un lungo periodo. Ciò spiegherebbe perché unosi adormenta.

Il dottor Mark Mahowald, un esperto del sonno e professore di neurologia all'Università del Minnesota, dà una valutazione positiva della ricerca: «l'identificazione dell'adenosina come la sostanza chimica coinvolta nei meccanismi del sonno è

una parte importante pezzo del puzzle, ma non fornisce una soluzione completa ai disordini del sonno». Il ciclo sonno-veglia è molto complesso nel quale non è coinvolta una sola sostanza chimica o una parte del cervello, afferma Mahowald. «L'adenosina può giocare un ruolo molto importante nel processo, ma non è la sola».

Si sa che l'adenosina è presente in altri organi del corpo, ma gli effetti del sonno sembrano concentrarsi nella base del proencefalo. Lì le cellule hanno dei recettori speciali, che assumono la sostanza chimica durante la veglia, causando un improvviso innalzamento. Durante il sonno, l'adenosina viene rilasciata dalle cellule. Quando l'animale si sveglia, il ciclo ricomincia. «È quasi certo che il meccanismo sia simile negli uomini», dice McCarley - e lo dimostrerebbe il fatto che la caffeina accresce lo stato di allerta e allontana il sonno». Quello che si beve al mattino (caffè, tè, cioccolato caldo) blocca cioè l'azione dell'adenosina.

Torino
Salone del Libro
22/27 maggio

l'Unità è agli stand:

853

(II Padiglione)

1318

(III Padiglione settore multimediale)