

## pillole di medicina

## Cardiologia

Tre porzioni di frutta e verdura al giorno per proteggere il cuore

Normalmente si dice che servano cinque porzioni al giorno di frutta e verdura per mantenersi in buona salute e evitare il rischio di malattie cardiache e tumori. Ora, uno studio appena presentato al congresso di Vienna della Società europea di cardiologia, dimostra invece che di porzioni ne bastano 3, almeno per tenere il cuore in buona salute. Lo studio è stato condotto dall'Università di Atene ed ha visto la partecipazione di 848 persone con problemi cardiaci e di 1078 volontari sani. Circa il 43 per cento dei pazienti e il 67 per cento dei volontari sani ha detto di aver mangiato regolarmente frutta e verdura, in grande maggioranza meno di due porzioni al giorno. Solo il 7 per cento dei pazienti e il 10 per cento dei sani ha ammesso di mangiare oltre due porzioni e mezzo al giorno. Questi ultimi avevano un rischio di malattia cardiaca ridotto del 70 per cento. (lanci.it)

## Da «Pnas»

Esiste un legame tra cervello e sistema immunitario

Esiste un legame tra sistema immunitario e cervello. È questa la conclusione di uno studio pubblicato sulla rivista «Proceedings of the National Academy of Sciences» da Richard Davidson dell'Università del Wisconsin-Madison. Nell'articolo Davidson spiega di aver iniettato a 52 volontarie un vaccino antiinfluenzale e di aver misurato la risposta immunitaria dell'organismo. Prima però aveva esaminato attraverso un elettroencefalogramma l'attività della corteccia cerebrale delle donne e aveva chiesto loro di pensare a una esperienza particolarmente felice o particolarmente negativa della loro vita. Già si sapeva che la parte sinistra della corteccia è più attiva negli ottimisti. L'esame di Davidson ha mostrato che le donne in cui era più frequente l'attivazione della parte destra (quindi quelle più pessimiste) e che avevano pensato ad un'esperienza negativa, avevano anche una minore risposta immunitaria al vaccino.

## la salute



## Oms

Intensificare la vaccinazione antiinfluenzale contro la Sars

L'Organizzazione mondiale della sanità ha invitato tutti i paesi membri ad intensificare le loro campagne di vaccinazione antiinfluenzale, per contenere eventuali danni che potrebbero insorgere da una eventuale epidemia di Sars. Secondo l'Oms questo sforzo è considerato «urgente». Non è solo la popolazione a rischio quella che dovrebbe essere sottoposta a vaccinazione preventiva antiinfluenzale, ma anche il personale medico e sanitario ai quali dovrebbero essere destinati i primi stock di vaccino disponibile. La vaccinazione si rende urgente, perché una adeguata copertura da parte della popolazione contro il rischio influenza non solo gioverebbe in termini di salute, ma consentirebbe nel caso di epidemia di Sars di evitare di confondere in fase diagnostica, i casi che potrebbero manifestare sintomatologie analoghe.

## In Italia

Via a una commissione contro l'obesità

Dal primo settembre è attiva una commissione del ministero della Salute nata con l'obiettivo di combattere il fenomeno dell'obesità, riducendo la quantità di cibi e di bibite ingeriti dagli italiani e promuovendo la dieta mediterranea contro l'assunzione di cibi fuori pasto. Lo prevede un decreto, firmato dal ministro della Salute Girolamo Sirchia, che annuncia la nascita di iniziative in collaborazione con ristoratori, pubblicitari, esperti di comunicazione, produttori alimentari, mense e con le associazioni di consumatori e di utenti. L'obiettivo della Commissione, è quello di mettere a punto, entro il 30 giugno del 2004, il tipo di dieta verso cui indirizzare gli italiani, alla luce degli obiettivi nutrizionali definiti a livello comunitario nell'ambito del progetto Eurodiet 2001.

# Cancro, dalla guerra alla guerriglia

Si incrina il paradigma sull'origine genetica dei tumori e si fanno avanti tre teorie diverse

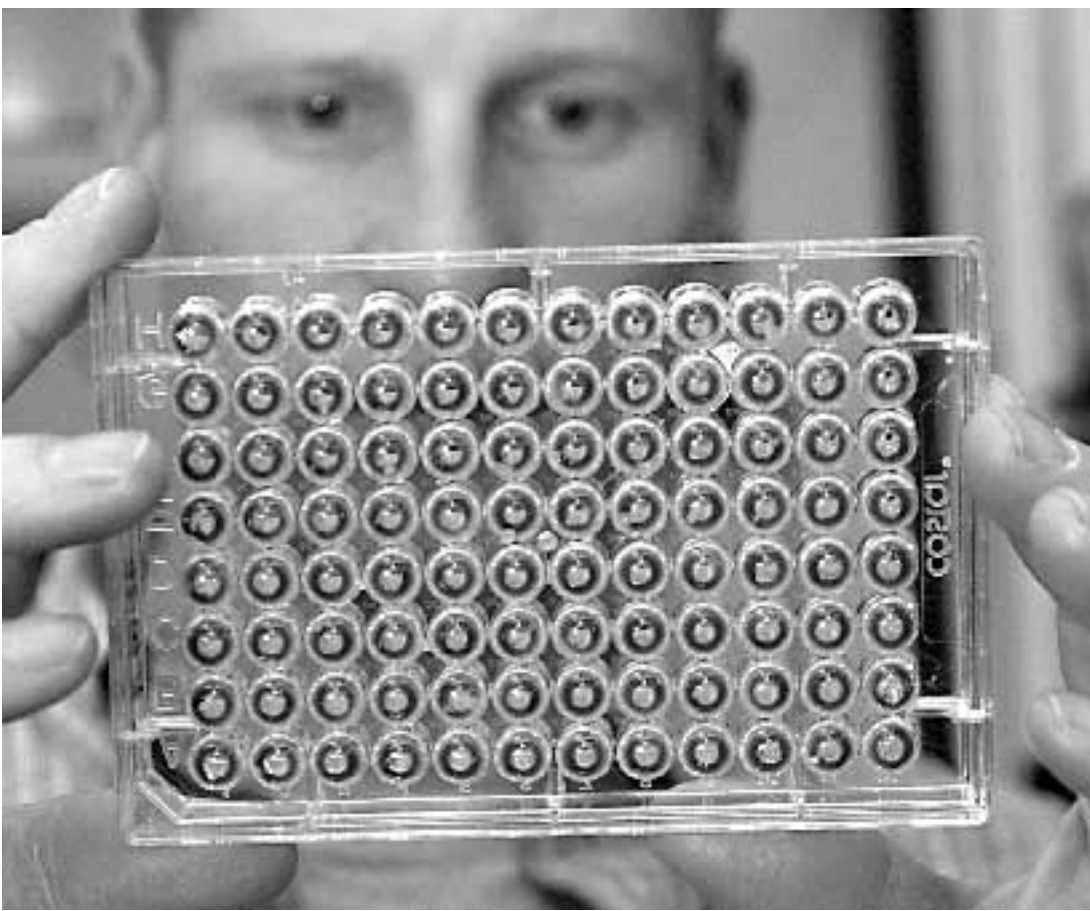
Pietro Greco

## cellule

In un articolo pubblicato lo scorso 14 novembre 2002 sul «New England Journal of Medicine» Robert Weinberg e

**William Hahn propongono «le leggi emergenti che governano lo sviluppo del cancro nell'uomo». Questo sviluppo, sostengono i due studiosi, implica una successione di eventi così complessa che essa si compie, in genere, nel giro di alcune decine di anni. Inoltre lo sviluppo dei 100 e più tumori conosciuti ha una specificità e complessità così elevata da far temere che difficilmente esso possa essere razionalizzato in termini di un piccolo numero di principi biologici e biochimici. Inoltre i caratteri che nella loro complessa successione di eventi determinano i tumori umani sono un po' diversi da quelli, più semplici, che determinano lo sviluppo del cancro negli organismi modello di molti studi, i topi. Infine Weinberg e Hahn individuano sei caratteristiche comuni a tutte le cellule tumorali che le rendono diverse dalle cellule normali.**

1. Le cellule tumorali, a differenze di quelle normali, si dividono anche in assenza di segnali esterni.
2. Le cellule tumorali, a differenze di quelle normali, non accettano i segnali inibitori della crescita e della divisione provenienti dalle cellule vicine.
3. Le cellule tumorali ignorano i segnali di autodistruzione causati da un eccesso di errori nel Dna.
4. Le cellule tumorali inducono la crescita e la diramazione di vasi sanguigni, di cui hanno bisogno per alimentarsi.
5. Le cellule tumorali si dividono in modo indefinito. Le cellule normali cessano di farlo dopo 60 o 70 cicli di divisione.
6. Le cellule tumorali hanno la capacità di invadere gli altri tessuti e di diffondersi anche in altri organi (metastasi).



Il 16 aprile scorso David Sidransky e i suoi collaboratori del Johns Hopkins Kimmel Cancer Center hanno pubblicato sul «Journal of the National Cancer Institute» degli Stati Uniti i risultati di una ricerca genetica sul cancro alla tiroide: il 68% dei tumori papillari, che rappresentano i tre quarti dei tumori tiroidei, sono associati a mutazioni, spesso a una singola mutazione, dell'oncogene chiamato BRAF. Il dato è importante, perché consente di individuare una delle cause che porta a quel tipo di tumore. Ma che si presta a una domanda: cosa scatena il restante 32% dei tumori papillari della tiroide? E cosa scatena gli altri tumori tiroidei, che non risultano mai associati a mutazioni dell'oncogene BRAF?

Il 4 febbraio scorso Lawrence e Keith Loeb, insieme a Jon Anderson, hanno firmato sui PNAS («Proceedings of the National Academy of Science» degli Stati Uniti) un articolo in cui sostengono che i tumori umani sono molto eterogenei, perché causati spesso da fattori multipli. E che questa eterogeneità multifattoriale non è compatibile con la normale velocità di mutazione del Dna. Ci devono essere dei fattori che catalizzano le anomalie genetiche che a loro volta determinano i diversi tipi di cancro.

Lo scorso mese di maggio Peter Dueberg e un gruppo di genetisti americani e tedeschi hanno riferito di aver trovato nelle cellule di criceti una correlazione lineare tra l'aumento della aneuploidia (numero anormale di cromosomi in una cellula) e delle aberrazioni cromosomiche, da loro associate alle formazioni di molti tipi di tumore. E Thomas Reid ha confermato che nelle cellule in metastasi dei tumori umani al colon il numero anormale di cromosomi sale fino a 12, contro la media di 0,2 nelle cellule normali.

Insomma, come riferisce Wayt Gibbs in un articolo pubblicato ad agosto su «Le Scienze», edizione italiana dello «Scientific American», stanno velocemente crescendo gli indizi che incrinano il paradigma sull'origine genetica dei tumori. E per questo molti biologi stanno elaborando nuove teorie sulla genesi dei processi tumorali. Nessuna mette in discussione che il cancro sia

una malattia del Dna. Ma le diverse teorie aprono prospettive differenziate sulle cure e, persino, sulla curabilità di questo insieme, eterogeneo e pericoloso, di malattie.

La teoria che da un quarto di secolo rappresenta il paradigma in fatto di origine genetica del cancro sostiene, in estrema sintesi, che i tumori sono il risultato dell'accumulo di una serie di mutazioni che colpiscono e alterano due classi specifiche di geni: gli oncogeni e gli antioncogeni (detti anche geni oncosoppressori). I primi, gli oncogeni, stimolano la divisione e, quindi, la replicazione delle cellule. I secondi, gli oncosoppressori, limitano la replicazione delle cellule. Fattori ambientali di tipo fisico, chimico o biologico determinano mutazioni casuali che rendono inattivi gli oncosoppressori e bloccano in uno stato di perenne attività gli oncogeni. Quando ciò succede, il risultato è la crescita incontrollata e, poi, la diffusione nell'organismo delle cellule. Il cancro.

I problemi di questa teoria sono molti. Nella gran parte dei tumori conosciuti le cellule cancerose non sono tutte uguali, ma presentano spesso una struttura genetica diversa. Talvolta molto diversa. D'altra parte, come nel caso del tumore papillare della tiroide, lo stesso tipo di cancro è spesso causato da anomalie genetiche diverse. Mentre succede che uno stesso oncogene mutato produca effetti diversi. Infine, una serie molto ampia di tumori è associata a forme di aneuploidia, ovvero ad alterazione del numero dei cromosomi.

Tutto questo e altro ancora risulta poco compatibile con la teoria del «semplice» accumulo di mutazioni in geni specifici. Anche perché questi geni specifici stanno crescendo di numero in modo molto veloce. Grazie alle nuove tecniche analitiche, i genetisti hanno individuato, ormai, 15 geni oncosoppressori e oltre 100 oncogeni. Gli studi molecolari hanno dimostrato che ogni tumore ha una sua diver-

sa genesi e una diversa struttura genetica e/o cellulare. Tanto che, a rigore, ciascun tumore dovrebbe essere considerato una malattia a sé. Talvolta un medesimo tumore ha più di una genesi e più di una struttura genetica e/o cellulare.

Le difficoltà che incontra la teoria degli oncogeni/antioncogeni ha portato a nuove proposte di spiegazione della genesi oncologica. Una di queste teorie, proposta per esempio da Loeb e da Anderson, è una modifica della teoria standard perché sostiene che all'origine del cancro c'è un meccanismo aggiuntivo, rispetto a quello standard, capace di accelerare le mutazioni, per esempio il cattivo funzionamento del sistema di autocorrezione del Dna. In questo modo le mutazioni dannose possono accumularsi rapidamente negli oncogeni e negli antioncogeni.

Una seconda classe di nuove spiegazioni mette in risalto, in modo più o meno netto, le aberrazioni cromoso-

miche. Alcune mutazioni alterano i geni responsabili della corretta divisione cellulare. E ciò determina una crescita a cascata di cellule con un numero di cromosomi anormale. I cromosomi non sono entità statiche. Ma dinamiche. Perdono pezzi e altri ne acquisiscono, interagendo tra loro nel nucleo. In cellule aneuploidi questa dinamica può diventare facilmente perversa e portare alla crescita incontrollata tipica dei tumori.

Non abbiamo elementi per dire quale, tra la teoria standard, la teoria modificata e la teoria che punta sull'aneuploidia sia quella più vicina al vero. O se tutte colgono un tratto di verità. Rileviamo solo che quella classe di oltre 100 malattie del Dna che chiamiamo cancro si rivela sempre più complessa. E che dirimere tra le ormai diverse teorie sull'origine genetica del cancro non ha un valore meramente accademico. Perché ciascuna di esse comporta una diversa strada terapeutica. La teoria standard, per esempio,

ci propone di mettere a punto farmaci selettivi capaci di disattivare gli oncogeni e/o di attivare gli oncosoppressori. Impresa tutt'altro che facile, perché i farmaci disattivanti disattivano sia gli oncogeni che gli antioncogeni. E viceversa. La teoria modificata prevede terapie che puntino, invece, su farmaci capaci di ripristinare i meccanismi di autocorrezione del Dna. La teoria fondata sull'aneuploidia infine lascia poco spazio alla cura, mentre ne apre moltissimi alla prevenzione. Individuare in modo precoce la presenza di cellule aneuploidi nell'organismo potrebbe consentire di avviare azioni, più o meno efficaci, per rallentare l'insorgenza del processo tumorale.

In definitiva, la guerra contro il cancro continua. E assomiglia sempre più a una guerra di guerriglia con mille focolai contro altrettanti nemici nascosti, più che a quella battaglia campale che molti immaginavano una trentina di anni fa.

Una ricerca svolta in cinque paesi europei e pubblicata su «The Lancet» dimostra che sempre più spesso si devono affrontare decisioni critiche in punto di morte come ad esempio sospendere le cure

## In Italia un decesso su quattro avviene con l'intervento del medico

Eva Benelli

Dal 20 al 50%. Sono queste le percentuali che sanciscono l'intervento di una decisione medica nei momenti che precedono la morte di una persona. «Una decisione medica capace, con probabilità o con certezza, di accelerare il momento della morte o non prolungare ulteriormente la vita», sottolineano gli autori di uno studio pubblicato dal settimanale medico «Lancet», lo scorso 2 agosto. Si tratta di quelle «end of life decisions» che sempre più spesso medici e pazienti della medicina scientifica occidentale si trovano a dover affrontare. Che poi non sono solo l'eutanasia o il suicidio assi-

stito, ma tutto quel complesso di scelte che medico, pazienti e familiari dovrebbero poter fare insieme quando diventa chiaro che la fine della vita è vicina. Se mantenere o sospendere le cure, quale trattamento scegliere, se e come controllare il dolore (soprattutto quando la terapia del dolore può avere effetti sul prolungamento della vita), se ricorrere alla risorsa estrema dell'eutanasia o del suicidio assistito.

Dal 20 al 50% è una forbice ampia, si passa da una morte su cinque a una su due. E anche se l'Italia si colloca alla percentuale più bassa (23%, all'opposto c'è la Svizzera con il 51%), è indiscutibile che questo aspetto della pratica medica riguarda ormai da vicino tutti i medici europei e non solo quelli dei paesi, come l'Olan-

da, che hanno scelto da tempo di confrontarsi apertamente con la partecipazione alla morte.

Ne è convinta l'Unione Europea, che ha largamente finanziato lo studio pubblicato da «Lancet», cui hanno partecipato cinque nazioni oltre l'Italia (Belgio, Olanda, Danimarca, Svezia, Svizzera). «Si tratta del primo studio di questo tipo destinato a raccogliere i dati epidemiologici di un fenomeno ormai innegabile», commenta Eugenio Paci, responsabile dell'Unità Operativa di epidemiologia clinica del Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica della Regione Toscana, che ha coordinato per l'Italia le quattro aree che hanno partecipato all'indagine (Toscana, Emilia Romagna, Veneto e Trento). Lo studio ha raccol-

to oltre 20.000 questionari nei sei Paesi. «La medicalizzazione della morte risulta con chiarezza, in Italia un decesso su quattro vede oggi un intervento medico», sottolinea Paci.

Ma in quali forme si manifesta questa partecipazione medica alle scelte sulla fine della vita? Diciamo subito che le decisioni estreme del suicidio assistito e dell'eutanasia sono relativamente poco frequenti: si va dallo 0,1-0,2% di Italia e Svezia al 3,4% dell'Olanda. «Non per caso: il quadro legislativo influenza il ricorso a tutte le scelte possibili», commenta Paci.

Ma le decisioni che il medico può prendere su come trattare un malato alla fine del proprio percorso, sono diverse e più numerose. E proprio

referendosi a queste, l'Italia appare come un Paese che sta ancora metabolizzando trasformazioni culturali ormai affermate altrove. Per esempio trattamento del dolore o dei sintomi, anche ricorrendo a farmaci che possono accelerare il decesso, è un intervento cui si ricorre in Italia relativamente meno che in tutti gli altri Paesi (19% contro la percentuale più alta, quella danese del 26%). La scelta opposta, quella cioè di sospendere cure o trattamenti volti a prolungare la vita, ma senza speranza di guarigione, è forse l'opzione che si declina in Europa nella maniera più varia: rappresenta infatti il 14% delle «end of life decisions» in Belgio, Danimarca e Svezia; il 20% in Olanda e il 28% in Svizzera. Solo l'Italia, ancora una vol-

ta, si colloca al livello più basso, non superando il 4%.

Anche la decisione se rispondere o meno al questionario si distribuisce diversamente nei vari Paesi. E ancora una volta la percentuale di risposte dei medici italiani è la più bassa (44%). Un dato che non sorprende Paci. «L'atteso era forse perfino inferiore», scherza l'epidemiologo. «In realtà l'impressione è che i medici italiani da una parte non percepiscano queste scelte come opzioni possibili e dall'altra tendano comunque a prendere questo tipo di decisioni in assoluta solitudine.

Discuterne, invece, è importante, puntando a capire come si svolge nel suo complesso il processo della mor-

## Allarme diabete: nel mondo manca l'insulina

Ottanta anni fa veniva scoperta l'insulina, una sostanza che ha salvato milioni di vite. Eppure, oggi moltissime persone nel mondo muoiono perché non hanno la possibilità di prendere questo farmaco. L'allarme arriva dal 18esimo Congresso della Federazione Internazionale del Diabete in corso a Parigi. Nel 2003 una task force messa in piedi dalla Federazione ha condotto un'indagine sull'accesso all'insulina nel mondo: dei 74 paesi che hanno partecipato allo studio, ben 30 hanno ammesso di non riuscire a assicurare la fornitura continua di insulina ai malati di diabete di tipo 1, cioè quello cosiddetto giovanile che si cura, appunto, con questo farmaco.

I motivi di questa situazione sono sia contingenti (ad esempio disastri naturali, crisi economica), sia cronici (l'alto costo dell'insulina, la qualità scadente della sostanza reperibile, i problemi di trasporto).

La situazione è particolarmente grave nell'Africa subsahariana. Secondo Jean Claude Mbanya, un medico del Congo presente a Parigi, «In Africa non c'è un solo paese che abbia una accessibilità del 100% a questo farmaco». Nella Repubblica Democratica del Congo, in particolare, meno del 25% dei pazienti con diabete di tipo 1 hanno una fornitura regolare di insulina.

Ma il problema non è solo africano. Se guardiamo all'Europa, ad esempio, vediamo che il tasso di accessibilità al farmaco dei malati di diabete in Ucraina è meno del 25%. E, in America Latina, il Perù ha una percentuale analoga. «Oggi nei paesi in cui le risorse mediche sono limitate - ha detto ancora Mbanya - ci si può trovare di fronte al terribile dilemma se lasciare qualcuno in vita oppure no». Per questo motivo il Congresso di Parigi si è dato come slogan: «Insulina per tutti».

La cosa è tanto più significativa in quanto dallo stesso congresso è emerso che oltre 300 milioni di persone nel mondo sono a rischio di sviluppare il diabete e l'impatto economico di questa malattia in alcuni paesi può essere peggiore della pandemia di Aids.

Alcuni esperti hanno calcolato che i costi annuali per le persone tra i 20 e i 79 anni affette da diabete già raggiungono i 153 miliardi di dollari nel mondo. Se le previsioni sono esatte, però, nel 2025 i malati raggiungeranno i 333 milioni e i costi di questa patologia per i sistemi sanitari saranno compresi tra i 213 e i 396 miliardi di dollari.

Oltre il 75% dei casi di diabete si concentreranno, secondo le stime, nei paesi in via di sviluppo a causa dei rapidi cambiamenti sociali e culturali e della sempre crescente urbanizzazione. Tutto ciò metterà a dura prova i sistemi sanitari già fiaccati dall'epidemia di Aids. Gli esperti sostengono che 314 milioni di persone sono a rischio di sviluppare il diabete 2. Inoltre, il diabete di tipo 2 è in aumento tra i bambini e gli adolescenti. Un aumento legato al crescere dell'obesità nelle giovani generazioni. c.pu.