

pillole di medicina

Da «Pnas»

In un gene il segreto della resistenza alla malaria

La mutazione di un particolare gene, il CR1, potrebbe secondo alcuni ricercatori spiegare perché alcune popolazioni sembrano essere resistenti alla malaria e potrebbe dare un valido aiuto a trovare un vaccino contro questa malattia. Lo rivela uno studio realizzato da alcuni ricercatori della Edinburgh University e pubblicato sulla rivista «Proceedings of the National Academy of Sciences». I ricercatori hanno infatti scoperto dall'analisi del sangue degli abitanti della Papua Nuova Guinea che la maggior parte di loro hanno questa mutazione genetica e non soffrono di malaria. Il gene è infatti responsabile della produzione di una particolare proteina che a sua volta si lega con le sostanze prodotte dal parassita della malaria quando attacca le cellule sanguigne. Non è ancora chiaro il meccanismo di protezione che si sviluppa negli esseri umani che hanno questa mutazione.

Da «Wall Street Journal»

Aumentano i casi di necrosi ossea tra gli ex malati di Sars

Aumentano i casi di AVN (Avascular necrosis), la malattia alle ossa contratta da molti malati cinesi di SARS, a causa degli alti dosaggi di steroidi usati dai medici per combattere l'infezione polmonare. In pratica un terzo dei sopravvissuti alla Sars è oggi affetto da una gravissima e spesso incurabile malattia alle ossa. Le stime rese note dal «Wall Street Journal», parlano di oltre 800 casi nella sola Pechino, di quasi 200 ad Hong Kong e di un centinaio a Guangzu. I medici cinesi, sostiene il giornale, hanno utilizzato dosi eccessive di steroidi ben spendo i rischi che si correvano. D'altronde, gli steroidi sembravano rendere molto più efficaci le cure disponibili per la SARS. Intanto, esperti dell'Organizzazione mondiale della Sanità hanno raggiunto due giorni fa la provincia cinese del Guangdong per valutare il rischio Sars legato alla scoperta di un nuovo malato.



Bioterrorismo

Scoperta una sostanza che neutralizza l'antrace

Scienziati americani ed israeliani hanno trovato delle sostanze che neutralizzano la tossina dell'antrace, un agente biologico che potrebbe finire nelle mani dei bioterroristi. Questa scoperta potrebbe condurre alla realizzazione di un antidoto contro l'infezione, da usare quando il microorganismo ha già infettato la persona e ha cominciato a produrre la tossina, in questo momento i soli antibiotici non hanno più effetto. A dare la notizia in un articolo sulla rivista scientifica «Nature Structural & Molecular Biology» è stato Lewis Cantley del Beth Israel Deaconess Medical Center americano, spiegando che la mortalità per questa infezione è dovuta soprattutto al fatto che i primi sintomi con cui si manifesta sono quelli di un semplice raffreddore. L'inibitore è un piccolo gruppo di molecole che disattivano un enzima e rendono inefficace la tossina.

Corea del Sud

Un milione di polli uccisi per paura dell'influenza aviaria

Sono circa un milione i polli e le anatre che stanno per essere uccisi in Corea del Sud nel tentativo di limitare la diffusione dell'influenza aviaria. Da Seul, infatti, l'influenza si sta diffondendo rapidamente attraverso il paese: tra allevamenti sospetti e quelli in cui l'infezione è sicuramente comparsa, sono già 14 le fattorie coinvolte. Il milione di uccelli che saranno «sacrificati» per combattere la diffusione della malattia sono comunque solo una piccola parte del patrimonio aviario di allevamento coreano: in totale ci sono infatti 100 milioni di polli e 8 milioni di anatre. Per evitare il tracollo dei prezzi del pollame, il governo sudcoreano è intervenuto acquistando due milioni e mezzo di polli. Per il momento, comunque, nessun abitante delle zone colpite sembra essere stato contagiato.

Promesse (e rischi) dei farmaci su misura

Stanno già nascendo banche dati genetiche per lo studio di nuove terapie, ma di chi sono i diritti sull'uso del genoma?

Cristiana Pulcinelli

Le grandi industrie farmaceutiche lo stanno già facendo: raccolgono campioni di Dna per creare banche dati genetiche. Di solito avviene durante la sperimentazione clinica di farmaci: si chiede ai pazienti coinvolti di donare un po' del loro sangue per una futura ricerca genetica per ora non meglio identificata. E i pazienti, normalmente accettano.

A cosa servono queste banche dati? Ad alimentare studi genetici, in particolare quelli di farmacogenetica e farmacogenomica, due parole magiche che potrebbero cambiare radicalmente la medicina che conosciamo. Alcuni ci credono a tal punto da investire fior di quattrini nello sviluppo di queste nuove branche. Altri invece sono ancora scettici, soprattutto per quanto concerne gli aspetti bioetici che queste ricerche sollevano.

Farmaci inefficaci. Per cercare di convincere i dubbiosi, Allen Roses, direttore della divisione ricerche genetiche del colosso farmaceutico Glaxo Smith Kline, ha dichiarato che questo filone di ricerca è indispensabile soprattutto per migliorare le capacità terapeutiche della medicina. E, per dare forza a questo concetto, non ha esitato ad affermare che oggi i farmaci sono inefficaci per la metà dei pazienti che li assumono. Un'affermazione che gli addetti ai lavori ritengono ovvia, ma che ai pazienti può lasciare l'amaro in bocca.

In effetti ognuno di noi ha sperimentato che medicine che vanno bene per certe persone, per altre sono l'equivalente di acqua fresca oppure provocano effetti collaterali indesiderati e, a volte, fatali. «Che la risposta a un farmaco non è sempre la stessa è cosa nota da tempo - spiega Giuseppe Recchia, direttore del settore medico della Glaxo Smith Kline Italia - tanto che qualcuno ha detto che senza la variabilità la medicina sarebbe una scienza. In sostanza, nessuno sa se quel determinato paziente risponderà a quel determinato farmaco. Una sostanza, ad esempio, è efficace nel 30% dei casi, un'altra nel 50%. Questa variabilità dipende anche dalla classe di farmaci che stiamo analizzando: ad esempio un antibiotico in genere ha una risposta in un'alta percentuale di casi, un anticancro in una bassa per-

centuale. E per questo che l'Ema, l'autorità che regola il settore dei farmaci a livello europeo, considera un successo un anticancro che aumenta la risposta dal 30 al 35%, mentre non considera sufficiente lo stesso risultato per un'altra categoria di farmaci. Il valore terapeutico, in sostanza, va confrontato con le alternative disponibili».

In ogni caso bisogna tener presente che la terapia non è quasi mai costituita da un solo farmaco, ma da un insieme di farmaci e da altri fattori come i cambiamenti dello stile di vita. «Combinando questi elementi - prosegue Recchia - si ottengono spesso terapie efficaci».

Variabilità genetica. La prima fonte di variabilità sono le caratteristiche genetiche dell'individuo. Perché un farmaco funzioni il primo requisito è che venga metabolizzato in maniera efficiente dall'organismo: il farmaco deve essere assorbito, trasportato dal sangue ed eliminato. Basta però che una sola delle proteine coinvolte in questo processo sia diversa perché cambi la risposta al farmaco o aumenti il rischio di effetti tossici. Se si riuscisse a capire quali differenze genetiche sono alla base di risposte diverse a una stessa sostanza, potremmo dare terapie mirate non solo in base al tipo di malattia ma anche in base alle caratteristiche genetiche di ogni paziente. «La farmacogenetica - aggiunge Recchia - è proprio il tentativo di mettere in relazione la risposta ai farmaci di un individuo con le sue caratteristiche genetiche».

Ma questo non è ancora sufficiente. Una sostanza può infatti venire metabolizzata nel migliore dei modi, ma se non interagisce in modo efficiente con il suo bersaglio biologico, ovvero con una proteina, risulterà inefficace. Però è possibile che in due pazienti a cui è stata diagnosticata la stessa malattia, in realtà operino meccanismi molecolari diversi. In questo caso i pazienti avrebbero bisogno di farmaci che vadano a colpire bersagli diversi. Purtroppo noi conosciamo solo circa 500 bersagli, mentre sappiamo che le proteine sono circa 300mila, anche se non tutte sono coinvolte nell'insorgenza di malattie. La scoperta di nuovi bersagli dunque è il primo importante obiettivo per chi deve mettere a punto nuovi farmaci. «La farmacogenomica consiste proprio nell'identificazione



di nuove proteine coinvolte nel processo che porta alla malattia in modo da farne un bersaglio terapeutico», spiega Recchia.

Per poter identificare le varianti genetiche che sono alla base di un determinato metabolismo dei farmaci o per identificare le proteine la cui azione è correlata all'insorgere di malattie, c'è bisogno di analizzare il più alto numero possibile di campioni di materiale genetico provenienti da persone diverse. Il problema è però che tutto questo campo di ricerche solleva que-

stioni bioetiche fondamentali. «La prima questione è quella relativa alla riservatezza», dice il bioeticista Maurizio Mori. Dal Dna si può sempre risalire all'identità del donatore anche se il campione viene reso anonimo, come tutelare quindi la privacy?

«La seconda questione è quella relativa ai diritti di proprietà - prosegue Mori - se io oggi do il mio sangue a un'industria farmaceutica che domani, proprio grazie al mio sangue, fa una scoperta che gli garantisce benefici economici rilevanti, non ho diritto

ad avere la mia parte?»

In realtà in alcuni casi le aziende sono anche disposte a pagare per avere il diritto ad utilizzare il patrimonio genetico. È avvenuto ad esempio in Islanda, dove più di tre anni fa il governo ha stretto un accordo con la Decode Genetics, una società americana. In cambio di un cospicuo contributo finanziario, le strutture sanitarie del paese dovevano fornire tutte le informazioni sul patrimonio genetico dei loro pazienti alla società americana che avrebbe avuto il controllo su questa

banca dati per 12 anni. Ma questo non ha risolto i problemi: una parte della popolazione si è ribellata all'accordo e oltre 11.000 persone hanno chiesto di ritirare i propri dati.

Dividere i benefici. Oggi che è invalsa la pratica di prendere materiale genetico non solo da piccole popolazioni come quella dell'Islanda, ma dai pazienti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche che si svolgono in giro per il mondo, le cose sono ancora più complicate. Secondo quanto riporta un articolo pubblicato dalla rivista medica *The Lancet* a luglio scorso, la formula che di solito appare nel foglio del consenso informato che il paziente deve firmare suona più o meno così: «Il suo Dna è una risorsa di valore, per questo vorremmo tenerne un po' per future ricerche». Di solito, a queste parole segue l'affermazione esplicita che i partecipanti rinunciano a qualsiasi rivendicazione di benefici economici che possano risultare da future ricerche sul loro Dna.

Si presume dunque che chi offre il proprio Dna per la ricerca lo faccia per puro altruismo. E, in effetti, spesso è così. Tuttavia, scrivono gli autori dell'articolo, ci si deve porre la questione di una condivisione di benefici anche in questi casi. Un esempio di come le aziende possano riversare parte dei propri ricavi sulla comunità sarebbe, sostengono gli autori dell'articolo del *Lancet*, un impegno della società a indirizzare parte delle sue ricerche alle cosiddette malattie orfane, quelle che interessano un numero limitato di persone non attraggono investimenti. È in effetti, come sottolineano Spagnolo e Minacori dell'Università cattolica del Sacro Cuore, «Interessi commerciali potrebbero indurre a scegliere determinati obiettivi per la ricerca e focalizzare l'attenzione e le risorse soprattutto su patologie comuni e su farmaci di ampio utilizzo», penalizzando ulteriormente le persone affette da malattie rare.

clicca su
www.thelancet.com
www.farmacogeneticaoggi.it
www.genomica.net/farmagenomica

Accanto all'assistenza sanitaria tecnologica, ne esiste anche una che opera in condizioni difficili e che deve saper scegliere gli strumenti essenziali. La rivista «The Lancet» le dedica uno speciale

In guerra come nelle comunità sperdute dell'Australia: la medicina estrema

Federico Ungaro

«A mali estremi, estremi rimedi». Il vecchio detto di Ippocrate, il padre spirituale di tutti i medici, è ancora valido oggi. Infatti anche in quest'era di grande sviluppo scientifico, la medicina si può trovare in situazioni tali da richiedere azioni «estreme». Azioni che possono portare da un lato a applicare gli ultimi ritrovati della ricerca per cercare di sconfiggere malattie considerate incurabili e dall'altro a usare le normali pratiche mediche in situazioni estremamente difficili e delicate. O ancora a cercare di capire quali possono essere i limiti massimi di resistenza del corpo umano.

Di esempi ce ne sono molti e *The*

Lancet raccoglie una serie di storie sull'argomento, senza pretendere di esaurire un campo molto vasto e non ancora ben definito. Tagliare via un pezzo di cervello per eliminare una forma incontrollabile di epilessia o portare cure mediche a comunità sperdute al centro dell'Australia, sono solo due delle tante esperienze descritte nell'ultimo numero dell'annata 2003 della rivista medica inglese.

La più impressionante però è quella che parla di uno degli eventi shock dell'anno scorso: l'epidemia di Sars. La storia è raccontata in prima persona da Paul Caulford, un medico canadese dell'Università di Toronto, la città più colpita in Occidente dalla polmonite atipica. «Solo qualche mese fa Toronto era l'ultimo posto al mondo

dove mi immaginavo che potesse scoppiare un focolaio epidemico», scrive Caulford, rivivendo quei giorni d'incubo. Particolarmente impressionante è la trasformazione della malattia, da contagio ospedaliero a vera e propria epidemia. «Non mi sarei mai aspettato di vedere molti dei miei colleghi cadere vittima dell'infezione. A sei mesi di distanza molti sono ancora troppo deboli, traumatizzati o ammalati per tornare al lavoro, altri sono ancora collegati ai respiratori. Altri ancora sono morti», si legge nell'eccezionale documento, che descrive una sorta di discesa all'inferno, dalle prime misure di contenimento attuate dagli ospedali, ad una situazione di vera e propria mobilitazione del personale medico e sanitario di tale intensità da ricordare

una guerra. E di guerra parlano Eric Bower e James Phelan, due ufficiali del corpo medico della marina americana, che studiano gli effetti della somministrazione di anfetamine sulle capacità cognitive dei militari americani. Un tema di attualità, dopo che nel 2002 piloti dell'aviazione a stelle e strisce furono accusati di aver bombardato un convoglio canadese in Afghanistan sotto l'effetto di queste droghe, usate per migliorare le performances delle truppe.

Come aiutare invece un ferito quando viene aggredito da un orso grizzly o che cosa fare quando un subacqueo si sente male sono alcune delle specializzazioni «estreme» ottenute da Luanne Freer, direttore medico del parco nazionale americano di Yellow-

stone e una degli esponenti più in vista della piccola comunità medica della «wilderness medicine», la medicina che si pratica nelle zone selvagge. Nel 2003, la Freer si è imbarcata per una spedizione sulle pendici dell'Everest, dove solo grazie alla sua flessibilità e capacità di improvvisazione è riuscita a gestire per due mesi una piccola clinica in tenda, imparando a inserire una bottiglia di acqua calda in un contenitore per medicine, per impedire che congelassero o a riscaldare soluzioni saline ponendo il sacchetto a contatto diretto con il corpo del paziente.

Altrettanto delicati, ma condotti in strutture altamente avanzate, gli interventi di Samuel Wiebe, chirurgo dell'University Campus London canadese, specializzato in interventi chirur-

gici per combattere l'epilessia. «È una pratica di grande successo - scrive il medico: un anno dopo l'intervento il 64 per cento dei pazienti risulta libero da crisi epilettiche, contro solo l'8 per cento di coloro che invece vengono trattati con i farmaci». Eppure è anche una forma di chirurgia che solleva enormi interrogativi scientifici ed etici: rimuovere parti del cervello può avere infatti importanti effetti sulle capacità cognitive, emotive e di controllo del corpo del soggetto. Wiebe però ritiene che sia poco usata, rispetto ai benefici che potrebbe portare. Gli effetti collaterali, come cambiamenti di umore e problemi mnemonici, riguardano in fin dei conti solo il 2-5 per cento di chi si sottopone a interventi del genere.

Arriva l'influenza ma non sembra più grave del 2003

Aumentano gli italiani costretti a letto dall'influenza. «Rispetto all'ultima rilevazione della rete di medici sentinella, i casi di influenza nel nostro Paese sono cresciuti nettamente: di una percentuale pari al 6-7%». Lo riferisce all'agenzia Adn Kronos il presidente della Società italiana di medicina generale (Simg) Claudio Cricelli. Secondo il medico, però, «la vera e propria epidemia scoppierà tra la seconda e la terza settimana del 2004». «L'aumento di questi ultimi giorni è uniformemente distribuito in tutte le fasce d'età», sottolinea Cricelli. Tuttavia, precisa, «quest'anno gli anziani sono meno vulnerabili grazie a un'ottima copertura vaccinale. Siamo sempre più vicini al traguardo fissato dalle autorità sanitarie, che auspica una protezione pari al 70-80% degli over 65».

Al momento, comunque, l'epidemia d'influenza in Italia è moderata: fino alla prima settimana di dicembre la frequenza di casi è assolutamente simile a quella degli anni precedenti nella stessa stagione. Lo riporta nel suo sito l'Istituto Superiore di Sanità, specificando che in Italia sono stati identificati 3 ceppi virali: i primi due sembrano appartenere al ceppo A (H1N1) mentre per il terzo, isolato a Parma su un bambino di 3 anni, ancora non c'è la conferma ma sembra essere di tipo H3N2.

La rete di sorveglianza epidemiologica è al lavoro da metà ottobre, dalla 42esima settimana dell'anno, che va dal 13 al 19 ottobre. Negli Stati Uniti, dove l'epidemia sembra essere arrivata più precocemente, è stato isolato molto spesso un virus di tipo A (H3N2), denominato «Fujian» (spesso indicato, soprattutto sui media, come giapponese). Questo è poi stato identificato precocemente anche in Europa (soprattutto in Scozia e Norvegia, in Svezia e in Francia).

Il ceppo di virus isolato è una variante, abbastanza simile rispetto a quello contenuto nel vaccino A H3N2. Tutti gli anni emergono varianti dei virus influenzali e l'osservazione è quindi abbastanza comune: quando le varianti sono simili fra loro, ci si aspetta che l'immunità indotta da una variante protegga anche dall'altra. Fino ad ora ci si aspetta quindi che il convalescente di quest'anno sia protettivo anche nei confronti della variante «Fujian».

Nonostante negli Usa siano stati segnalati alcuni decessi, soprattutto in bambini, associati a influenza da A-Fujian, il quadro clinico dell'influenza di quest'anno fino ad ora non sembra essere più grave di quello degli anni precedenti.

Anche in Europa l'osservazione di casi di influenza da A-Fujian non è risultata associata a una maggiore gravità. Infatti nessuno stato europeo ha esteso a tutta la popolazione infantile la raccomandazione alla vaccinazione.

In Italia il vaccino resta raccomandato a tutti i soggetti oltre i 64 anni di età e a tutte le persone di qualsiasi età affette da malattie particolari.