

## INNOVAZIONE MEDICA NEL SETTORE DELLA SANITA'

In un bellissimo libro di Roberto Satolli e Giorgio Cosmacini che dovrebbero leggere tutti gli studenti di medicina, i giornalisti, coloro i quali occasionalmente o sempre si occupano di sanità e anche chi amministra la sanità, c'è un passaggio che in un modo molto brillante dice quello che è successo in sanità. Il libro è indirizzato a un medico: Lettera a un medico sulla cura degli uomini. Gli autori dicono a questo medico: «Quel muratore di trent'anni che si è fatto visitare l'altro giorno, in altri tempi sarebbe morto di polmonite, e quello scolarotto che hai incontrato in una clinica pediatrica solo pochi anni fa non avrebbe avuto scampo dalla leucemia. Invece sono guariti entrambi e hanno di fronte una vita piena e lunga. Avere un rene o un cuore nuovo è come resuscitare, una minuscola lente artificiale restituisce la vista completamente annebbiata, una protesi d'anca fa camminare chi sarebbe stato confinato sulla sedia a rotelle: come nei miracoli di una volta, ma è nella routine di tutti i giorni ».

In realtà, la medicina è cambiata più negli ultimi settant'anni che nei precedenti duemila, dal primo sulfamidico, alla scoperta che il fumo provoca il cancro, al DNA, al primo trapianto, ai vaccini, al primo tentativo di dialisi, all'AIDS, al trapianto di geni e alla mappatura del genoma umano, che ha aperto, secondo la maggior parte degli addetti ai lavori e del pubblico, un'epoca nuova nell'innovazione in medicina. Nei prossimi anni, negli ospedali, di letti ne serviranno di meno, perché noi abbiamo molte più misure per prevenire le malattie più gravi che affliggono l'uomo, le malattie cardiovascolari e il diabete, quelle che in termini di numeri fanno morire più persone. Queste malattie oggi sono conosciute molto bene e si possono prevenire con misure semplici. Ma ci sarà bisogno di meno letti anche perché ci sarà meno chirurgia, perché, per esempio, si è scoperto

che l'ulcera è causata da un batterio e questo si può curare con l'antibiotico, quindi la chirurgia non serve più. Oggi si guarisce a casa. Non servirà nemmeno più moltissima chirurgia del cuore, perché oggi i cardiologi, infilando dei cateteri attraverso arterie del braccio o della gamba, possono riparare lesioni o restringimenti di vasi, che possono essere di nuovo resi pervi grazie a strutture metalliche cosiddette stent (però poi gli stent si richiudono e si rimane col problema di prima). Ma oggi noi abbiamo anche la possibilità, nel campo delle analisi d'immagine, di fare delle cose veramente straordinarie: partendo da una sequenza di risonanza magnetica nucleare, si è in grado, per esempio, di ricostruire la struttura del vaso in tre dimensioni, di far vedere dei vasi particolari assolutamente minimi, che sfuggirebbero a qualunque analisi radiologica; si possono scomporre elementi finiti di flusso, si possono vedere la natura e le modificazioni del flusso in una qualunque regione, il che consente di intervenire con gli stent nella regione che ha più bisogno di essere dilatata. L'industria dei farmaci ha messo a disposizione addirittura degli stent ricoperti di sostanze antiproliferative, una delle quali è una sostanza antirigetto, la rapamicina, rispetto alla quale i primi dati sono veramente entusiasmanti. Questa sostanza riduce la capacità degli stent di richiudersi, per cui, se questo sarà confermato su grandi numeri (e le possibilità sono davvero molte), si potrà ovviare al problema della ristenoasi e questo influenzerà in modo importante nei prossimi anni l'evoluzione delle malattie coronariche, quindi il futuro della chirurgia cardiaca e il futuro della spesa in sanità. E questo è soltanto un esempio. Tutto quanto ho descritto contribuirà, nei prossimi vent'anni, a mantenere stabile l'incidenza di malattie cardiovascolari almeno nei paesi industrializzati,

---

nonostante l'invecchiamento della popolazione, o a farle aumentare di poco. Rimane il problema dei paesi in via di sviluppo. Nei paesi in via di sviluppo, nei prossimi vent'anni, non sarà l'AIDS, non sarà il morbillo, non saranno le polmoniti la prima causa di morte saranno le malattie cardiovascolari (questa è una cosa che sorprenderà qualcuno e alla quale forse non siamo preparati). Ma con azioni di prevenzione molto semplici, il 50% di queste morti potrebbe essere evitato. Quindi, arrivati al livello di innovazione a cui siamo arrivati, rimane da affrontare questo problema, in paesi che invece hanno avuto negli anni passati da affrontare un altro problema gravissimo, il più grave di tutti in termini di trasmissione di malattie virali: l'HIV. Di nuovo, l'innovazione in medicina dimostra come nel giro di quindici anni si sia passati dalla prima segnalazione del primo paziente ammalato di AIDS, all'isolamento del virus due anni dopo, all'approvazione da parte dell'ente americano dei farmaci di primo test, a quella dei farmaci di generazione successiva, al fatto che finalmente le morti per AIDS incominciano a diminuire. Però sono già morti ventidue milioni di persone, soprattutto nei paesi più poveri, e oggi quarantadue milioni sono infetti da HIV. Un anno di terapia costa quindicimila dollari ma il 70% degli ammalati di AIDS vive in Africa, dove il reddito medio in un anno è di ottocento dollari. L'Organizzazione Mondiale del Commercio ha quindi decretato il diritto in questi paesi di avere farmaci antivirali a prezzi diversi da quelli che si hanno nei paesi industrializzati (il dibattito era cominciato nel 2000, prima ancora della raccomandazione dell'Organizzazione Mondiale del Commercio, però all'inizio soltanto poche industrie avevano aderito). Le difficoltà sembrano essere grandi, ma è questo, dopo l'innovazione, il vero problema che dobbiamo affrontare, perché non affrontarlo significherebbe non soltanto aumentare il numero di morti nei paesi poveri, in definitiva contribuisce alla diffusione dell'AIDS anche nei nostri paesi.

Un passo avanti formidabile in termini di innovazione in medicina, nel secolo scorso, fu fatto da Jim Watson e Francis Crick, i quali scoprirono la struttura tridimensionale del DNA e da questa ne dedussero il meccanismo di replicazione. Il loro lavoro è stato pubblicato sul numero di Nature del 25 aprile del '53. Sullo stesso numero comparvero i lavori di una serie di altri autori: Wilkins, Strock, Wilson, Franklin. Gli altri ci misero i dati, Watson e Crick

fantasia, audacia, fortuna e forti appoggi, di qua e di là dell'oceano.

Watson e Crick, studenti poco brillanti prima, dopo il Premio Nobel furono bravi studiosi, ma non geniali, specie Watson, il quale lasciò presto la ricerca per altri interessi. Nel '68 Watson scrisse un resoconto personale della scoperta dal titolo "La doppia elica" (il primo titolo era L'onesto Jim), così dissacrante che Harvard, la sua università, minacciata di querele miliardarie da Crick e da Wilkins, rinunciò a pubblicarlo. Chi non ebbe il Premio Nobel con loro perché morì nel frattempo, a trentotto anni, a causa del suo lavoro (maneggiava raggi X e fu la persona che di fatto fotografò la doppia elica), fu Rosalind Franklin, alla quale adesso si attribuisce un'enorme importanza nella scoperta di Watson e Crick. Sul fatto che poi negli ultimi anni tutto il genoma sia stato sequenziato si è posta una grandissima enfasi. Se ne è cominciato a parlare nel '98 poi nel 2001 c'è stato l'annuncio che la sequenza del genoma era stata completata da due team diversi, uno privato e uno pubblico. Adesso è uscito il lavoro più importante, di cui Francis Collins è uno degli artefici. Tutti gli obiettivi iniziali del Progetto Genoma Umano, e di Celera Genomics, sono stati raggiunti almeno due anni prima di quanto ci si sarebbe aspettati. Questo ha rivoluzionato la ricerca biologica. Si dice (è il commento di Francis Collins) che da qui in avanti i progressi in medicina saranno enormi. Che cosa si può fare con le informazioni che si sono ottenute? Si possono identificare dei geni, si può predire il rischio individuale e fare terapia genica, si può sostituire in certe malattie il gene sano - che conosciamo grazie al fatto di avere sequenziato tutto il genoma umano - a quello malato. Questo vale per tutte le malattie? Forse no, probabilmente vale per le malattie rare. A Bergamo c'è un gruppo di persone che ha cominciato ad occuparsi di malattie rare undici anni fa, quando in Italia pochi parlavano di malattie rare, e che continua a fare ricerca in questo campo. Si lavora dando informazioni sulle malattie rare ai pazienti che telefonano per sapere di più della loro malattia, e soprattutto per sapere se ci sono cure e dove sono esperti nel seguire quella malattia. Nel corso degli anni si è costituita una formidabile banca dati che contiene più di 10 mila casi e ha registrato più di 900 malattie rare diverse. Questo lavoro ha contribuito anche a dare vita alla legislazione italiana sulle malattie rare. Oltre a questa attività di informazione per il pubblico, l'obiettivo, però, è anche

---

quello di fare ricerca sulle malattie rare. Per fare un esempio, c'è una malattia denominata sindrome emolitico uremica colpisce soprattutto i bambini, è molto frequente in Argentina (22 casi ogni 100.000 abitanti per anno) ma c'è anche negli Stati Uniti, Europa e Giappone. Ci si ammala mangiando carne poco cotta o la verdura non ben lavata. E causata da un ceppo particolare di E-coli che vive nell'intestino degli animali e che si trasmette all'uomo con la carne che si contamina con materiale fecale durante i processi di macellazione. Ci sono state epidemie famose in Scozia, in Giappone, in Canada e anche nel Nord d'Italia. Ma c'è una forma familiare, della stessa malattia. È veramente rara, si trasmette geneticamente e si manifesta con le stesse manifestazioni cliniche della forma infettiva solo che esordisce molto presto, a qualche mese dalla nascita, e può avere una evoluzione drammatica. È stato fatto un registro di questi casi a cui contribuiscono tanti gruppi di ematologi e di nefrologi, era nato per essere un registro italiano, ma poi è diventato un registro internazionale a cui vengono riferiti pazienti da varie parti del mondo anche dagli Stati Uniti. Il Centro di ricerche cliniche ha utilizzato dei sistemi attraverso cui è possibile capire quale dei genitori trasmette la malattia, ha sequenziato il gene e ha visto una mutazione nello stesso, che si traduce in modificazioni della proteina. Conoscendo il gene e sapendo dov'è la mutazione si è potuto dedurre l'alterazione nella struttura della proteina. Si è capito che in questa malattia la proteina alterata è un regolatore del sistema complesso del complemento, si chiama fattore H. La mutazione nel gene (in termini tecnici, short consensus repeat 20) si traduce nella sostituzione di un amminoacido nella parte terminale della proteina, il che è sufficiente perché il fattore H non sia più capace di regolare il complemento, perché è qui che si legano il C3b e l'eparina. Dall'Ospedale di Buenos Aires è arrivato al Centro di informazione per le malattie rare un bambino del Paraguay affetto da una forma genetica di sindrome emolitico-uremica dall'età di sei mesi. Il fratello di questo bambino era morto per la stessa malattia a sette mesi. Il bambino era senza speranza. Non poteva più fare dialisi, e il trapianto di un solo rene, lo sappiamo, avrebbe portato alla recidiva della malattia come succede sempre in questi casi. L'analisi del DNA di questo bambino ha evidenziato una mutazione: al posto di un'adenina c'è una timina. Il gene è espresso soprattutto nel fegato e così si è deciso, di fare un trapianto

di rene e di fegato con l'idea che il rene, perlomeno dal punto di vista teorico, sarebbe stato protetto dalla recidiva della malattia, dal fatto che, trapiantando un fegato normale, questo avrebbe sintetizzato un fattore H normale. Così è stato: il doppio trapianto ha curato definitivamente la malattia. Quello che vi ho descritto è il caso di una malattia genetica che, come dice Francis Collins, ha avuto veramente un vantaggio dal sequenziamento del genoma, perché si è passati dall'identificazione del gene, alla mutazione della proteina, alla guarigione dalla malattia. Secondo un altro punto di vista, però, l'eccessivo entusiasmo per il genoma potrebbe anche avere risvolti negativi. Ci deve essere equilibrio, investire solo e troppo sul genoma potrebbe, alla fine, essere persino dannoso per il futuro della scienza medica perché si finirebbe per impedire i progressi delle conoscenze non legati alla ricerca sul genoma. Anche per quanto riguarda le cellule staminali c'è molto entusiasmo, perché l'idea è che con le cellule staminali si potranno ricostruire tanti tessuti, a partire dal nervo, fino al disco intervertebrale, ai vasi, alle ossa. Quello che per adesso si fa davvero, in realtà, è ricostruire la cartilagine articolare e la cute. Qualcuno ha scritto o ha detto (i giornali ne parlano molto, anche i giornali scientifici) che le cellule staminali ci consentiranno di ricostruire organi come il cuore e il fegato, ma andiamo a vedere quali sono effettivamente i dati: quando diciamo che una cellula endoteliale ha originato una cellula cardiaca, ci riferiamo all'1%, forse al 5%, al massimo al 10% della popolazione cellulare. Allora la ricerca andrebbe concentrata non tanto sul fatto che una cellula staminale possa trasformarsi in un'altra cellula, quanto sul fatto che la cellula staminale sia capace di differenziarsi davvero nella cellula del tessuto desiderato e in che proporzione e se poi la cosa funzioni nei modelli animali. Per la ricerca sul genoma e sulle cellule staminali si investe moltissimo specie negli Stati Uniti e in Giappone ma pochissimi di questi soldi vengono usati per affrontare i veri problemi che invece noi dovremmo affrontare per innovare davvero in medicina. In un lavoro pubblicato quindici giorni fa su Nature, il dottor Wong ha dimostrato che in realtà le cellule staminali del midollo osseo non si trasformano in epatociti (cellule del sangue) ma i due tipi di cellule si fondono tra loro. Che cosa significhi questo in termini funzionali e se queste cellule forse tra loro possono davvero ricostruire un fegato danneggiato è presto per dirlo.

---

Certamente siamo in un campo che apre delle prospettive straordinarie, ma oggi siamo molto lontani dal poter ricostruire degli organi e dei tessuti con le cellule staminali. All'Istituto Farmacologico Mario Negri si è tentato di ricostruire dei vasi. Si è presa un'arteria di maiale e si è partiti non da cellule staminali, ma dal tessuto muscolare del maiale: coltivando cellule del tessuto muscolare di partenza, si è riusciti a ricostruire un vaso, ma senza endotelio; cioè, la forma è assolutamente quella di un'arteria - e questo è un grandissimo passo avanti - ma manca l'endotelio. In futuro il nostro e altri laboratori riusciranno certamente a costruire vasi in laboratorio che possano svolgere perfettamente le funzioni di un vaso normale ma ci vogliono ancora tanti anni di lavoro. Oggi, invece, abbiamo di fronte dei problemi molto concreti. Per esempio, nel mondo ci sono un milione di persone in dialisi e il 90% di queste persone vive in Nord America, Giappone, Europa, la cui popolazione è meno del 20% della popolazione mondiale. Dall'inizio di questa mia chiacchierata a quando avrò finito, ci saranno quindici persone in dialisi in più: questa è la velocità con cui cresce la popolazione in dialisi nel mondo industrializzato. Negli Stati Uniti, in Europa, in Giappone, in tutti i paesi dove si potrà fare dialisi si spenderanno nei prossimi dieci anni 1.1 trilioni di dollari. Diversi anni fa, negli Stati Uniti, il Congresso dichiarò in un incontro: noi non avremo soldi abbastanza per curare tutte le persone che necessitano di dialisi nei prossimi 20 anni se il numero delle persone che necessitano di sostituire la funzione del rene continua a crescere alla velocità di oggi. E gli Stati Uniti sono senza dubbio il paese più ricco del mondo. Quelli che vivono nel sud del mondo invece moriranno; già muoiono ogni anno un milione di persone fra Africa, Asia e America Latina che vivrebbero se ci fosse la dialisi. In Europa, la dialisi è in rapporto al prodotto nazionale lordo: nei paesi ricchi si fa dialisi a tutti quelli che ne hanno bisogno. Nei paesi dell'Est Europa no, non ci sono abbastanza soldi. La sfida dei prossimi anni, per i paesi poveri, è ridurre la velocità di progressione delle malattie renali e i dati di studi clinici recenti dimostrano che questo è possibile, per lo meno per alcune malattie. Si è visto che in queste malattie la velocità di caduta del filtrato glomerulare, che è una misura di funzione del rene, si riduce del 50% dopo tre anni di trattamento con farmaci renoprotettivi, ma se si continua il trattamento, si hanno risultati ancora migliori e dopo sei

anni si può arrivare a stabilizzare la funzione renale che vuol dire aver fermato definitivamente la progressione della malattia. Negli Stati Uniti si è calcolato che se si riuscisse, in certe malattie, a ridurre la caduta del filtrato del 30% si risparmierebbero, nel periodo tra il '98 e il 2010, 200.000 dialisi che vuole dire un risparmio di sessanta bilioni di dollari. Purtroppo per la ricerca in questo campo non ci sono soldi. In Lombardia, negli ultimi dieci anni, le dialisi sono aumentate del 56%, ma in provincia di Bergamo, dove sono cominciati questi studi, c'è stata una riduzione di quasi il 30%. Adesso il problema è estendere questi risultati a tutta la Lombardia e a livello nazionale, ma chi finanzia queste ricerche? Anche la registrazione di farmaci innovativi diminuisce anno dopo anno. Il 2002 ha visto, rispetto agli anni precedenti, il minor numero di farmaci nuovi registrati alla FDA (Federal Drug Administration - USA) e il minor numero di farmaci nuovi registrati alla EMEA (l'agenzia europea per l'approvazione dei farmaci). Questo perché, forse, i problemi più importanti sono stati affrontati e quelli più facili da risolvere sono stati già risolti; adesso rimangono i problemi più difficili. Sempre perché la maggior parte dei soldi disponibili per la ricerca medica va in genomica e post-genomica. C'è stata l'idea di eliminare la malaria creando una zanzara modificata geneticamente. Si era pensato che inserendo nella zanzara un gene che modifica lo sviluppo del parassita della malaria, questa non può più trasmettere il parassita all'uomo. Il gene poi, una volta integrato nel DNA della zanzara (che si chiama SM1), passa da una generazione all'altra, quindi ecco che la malaria viene eliminata. C'erano grandi speranze, ma si è visto subito che l'idea di risolvere in questo modo il problema della malaria è assurdo, perché la malaria è una malattia molto complessa, ci sono più di sessantacinque specie di zanzare capaci di trasmettere la malaria. E sembra che i biologi molecolari che lavoravano sulla zanzara transgenica non fossero neanche al corrente di questo fatto elementare. L'inserimento di un gene in una di queste specie è stato considerato un grandissimo successo, in realtà lascia aperta la possibilità per tutte le altre di trasmettere la malaria. L'innovazione in medicina, ma in tutti i campi, dipende da un cambio costante di conoscenze. Bisogna riconoscere che lo sforzo maggiore deve essere fatto per capire la natura delle malattie umane e per questo servono ancora, come servivano una volta, oltre a molta curiosità, ricerca e

---

capacità di comunicare i risultati. Vorrei finire con la storia del dottor Craven, che aveva tutte le doti che ho detto. Si sa dai tempi di Ippocrate che il dolore si può alleviare masticando la corteccia di salice che contiene l'acido acetilsalicilico. Il dottor Craven era un otorino che nel '50 lavorava in California e che, quando operava le persone alle tonsille, dava per alleviare il dolore proprio l'acido acetilsalicilico (aspirina). Osservò che nessuno dei quattrocento pazienti che avevano preso l'aspirina aveva avuto un infarto. Nel '56, il dottor Craven cominciò a dare una o due compresse di aspirina a ottomila pazienti e poi

pubblicò i risultati sul Mississippi Valley Medical-Journal, un giornale che è difficile da trovare anche negli Stati Uniti. La comunità scientifica si rese conto che l'aspirina preveniva l'infarto solo negli anni '80, grazie agli studi di John Vane, un grande farmacologo che ebbe il Premio Nobel. Per trent'anni, quindi, la cura dell'infarto è stata buona solo per i pazienti che per caso si trovavano nel circuito del dottor Craven, gli altri continuarono a morire, ma si sarebbero potuti salvare, se solo i loro medici avessero avuto accesso al giornale della Valle del Mississippi.