

Parto meno doloroso? Basta una miscela di gas, meglio dell'epidurale

La miscela di gas agisce come analgesico e ansiolitico: l'80% delle donne che l'ha provata la riutilizzerebbe in caso di un nuovo parto. Per ora è entrato a regime a Castelfranco Veneto e Montebelluna



VENEZIA, 21 aprile 2014 - C'è un **sistema innovativo e a basso rischio che riduce il dolore nelle donne durante la fase del travaglio**. Si tratta di una miscela di gas medicali - il nome è protossido di azoto - che **agisce come analgesico e ansiolitico**, riducendo quindi la sensibilità al dolore e rendendo la puerpera più rilassata.

Il sistema, messa a disposizione della partorienti, è entrato a regime in queste settimane nelle due Unità operative di Ginecologia e Ostetricia **di Castelfranco Veneto e Montebelluna**.

"Dopo una prima fase sperimentale, che ha dato risultati apprezzabili - spiega la direttrice sanitaria dell'Ulss 8, Paola Corziali - ora l'impiego di questo gas è entrato a regime e viene offerto alle donne nei due ospedali. E' un **sistema sicuro ed efficace e che non espone le donne a tutti quei rischi connessi con la peridurale** che, invece, richiede l'intervento dell'anestesista".

Parallelamente è stato svolto uno **studio su 27 donne (alcune al primo parto, altre al secondo)** valutando l'efficacia del nuovo metodo mediante l'uso di un questionario, dove le donne dovevano esprimere l'intensità del dolore percepito, prima e dopo la somministrazione. Mediamente le valutazioni **sono passate da 8/9 a 4/5, con un dimezzamento quindi dell'intensità del dolore**. Inoltre l'80% delle donne ha espresso grande soddisfazione e lo riutilizzerebbe in caso di un nuovo parto.

La miscela a base di protossido di azoto - dice il dottor Enrico Busato, direttore dell'Ostetricia

e Ginecologia del San Valentino di Montebelluna - pur non essendo un anestetico, rappresenta un'alternativa alla peridurale che si può inquadrare come efficace azione di supporto fornita all'ostetrica che assiste il parto. Grazie al protossido, la **puerpera riesce a sopportare meglio anche un travaglio molto lungo, arrivando alla fase espulsiva con maggiore riserva di forza ed energia**".

Un altro vantaggio del protossido di azoto è che **può essere utilizzato insieme ad altre forme di analgesia** naturale; inoltre consente la libertà di movimento e la possibilità di assumere le posizioni più congeniali e può essere somministrato anche qualora la **puerpera opti per il parto in acqua**.

<http://qn.quotidiano.net/salute/2014/04/21/1055640-partorire-dolore-gas.shtml>

Scienze TUMORI

Dalli al killer del **POLMONE**





Colpisce milioni di persone l'anno e fino a qualche tempo fa era senza speranza. Ma la genetica ha scoperto che è un cancro con mille facce. E per ognuna c'è un farmaco. Ecco i primi arrivati

DI LUCIO CRINÒ

C'erano una volta la chirurgia oncologica e la radioterapia. I tumori, fino a pochi decenni fa, si curavano così, passando prima dalla sala operatoria e quindi dal reparto di radioterapia. Per i malati di tumore maligno del polmone, negli anni Settanta, questo significava poter contare solo sull'aiuto dei chirurghi, di una terapia di supporto - che fossero antidolorifici o farmaci per prevenire le infezioni - e della buona sorte. La sopravvivenza media non superava i cinque mesi, e l'arrivo dei chemioterapici (come quelli a base di platino), da soli o presi in combinazione, riuscì appena a raddoppiare questa sopravvivenza, portandola a dieci mesi negli anni Duemila.

Poi qualcosa è cambiato: abbiamo capito che il fallimento delle terapie partiva dal considerare tutte le diagnosi di tumore al polmone identiche. Ci limitavano a classificarli solo sulla base delle caratteristiche istologiche delle biopsie, ma sostanzialmente tutti i malati venivano trattati allo stesso modo. Questo è accaduto fin quando il sequenziamento del genoma ci ha permesso di scoprire e capire che ogni tumore è un mondo a sé: ognuno ha le sue alterazioni genetiche, che siano traslocazioni, riarrangiamenti cromosomici o semplici mutazioni nella

sequenza del Dna, che portano la cellula a proliferare in maniera incontrollata. Seguendo diverse strade: inibendo la morte cellulare, o favorendo l'angiogenesi oppure ancora aumentando l'instabilità genetica. Abbiamo cambiato quindi il modo di diagnosticare il tumore al polmone, non più considerandone solo il profilo istologico (ovvero le caratteristiche del tessuto dell'organo) ma anche sulla base di quello genetico e molecolare. E con la diagnosi è cambiata anche la terapia: ogni mutazione della cellula tumorale è diventata il bersaglio di un trattamento specifico, sviluppato contro la modifica molecolare alla base della neoplasia. Perché se i pazienti non sono tutti uguali allora non possono esserlo neanche i trattamenti che ricevono. Oggi è diventato possibile personalizzare le terapie abbinando a ciascun paziente il miglior trattamento per il suo tumore e questo ha portato alla definizione di terapie specifiche nel carcinoma del polmone, nel 15-20 per cento di tutti i casi.

I risultati della ricerca hanno quindi trasformato anche il modo in cui il paziente viene preso in cura. Oggi, non appena viene diagnosticato un tumore al polmone, si procede all'isolamento del Dna dal tessuto prelevato con la biopsia e tramite alcune tecniche di laboratorio (come la Fish, la pcr, o il sequenziamento genetico) si rintraccia l'alterazione genetica che è

alla base della proliferazione incontrollata e quindi della neoplasia. Negli Usa, in Germania e in Francia esistono delle piattaforme nazionali che consentono in dieci giorni di avere un'analisi molecolare di questi tumori e la definizione, insieme alla diagnosi di tumore, anche della specifica alterazione molecolare che ne è alla base. Si tratta di un'informazione fondamentale perché consente di giungere al più presto alla terapia più logica per quel tumore. In Italia abbiamo molti centri che sono in grado di fare questo tipo di analisi, ma non abbiamo ancora una piattaforma nazionale che ci consenta di mettere insieme tutti i dati. Manca una rete fra i centri che consenta di fornire al paziente una diagnosi accurata per il suo tumore, ovunque il paziente si trovi sul territorio.

Nel caso del carcinoma polmonare è possibile risalire alla specifica mutazione all'origine della malattia per la metà delle diagnosi effettuate. Il dato negativo è che in circa il 50 per cento dei casi ancora non abbiamo capito quale sia la causa del tumore, gli eventi molecolari che scatenano la neoplasia. Ma considerando i numeri della malattia - ogni anno nel mondo si registrano 1,5 milioni nuovi casi e sono 1,2 milioni le persone che muoiono ogni anno al mondo per colpa di questa malattia, più di quanto facciano insieme tumore mammario, cancro colon retto e alla prostata - sono tantissime le situazioni in cui possiamo risalire alla modifica molecolare all'origine della malattia e quindi indirizzare il paziente verso la strategia terapeutica a lui più adeguata.

Nel tumore del polmone ci sono almeno tre alterazioni contro cui è possibile intervenire, con notevole efficacia, con farmaci mirati: piccole molecole sintetizzate sulla base delle informazioni di biologia molecolare, che possono essere assunte per bocca e che colpiscono in maniera selettiva l'alterazione all'origine della neoplasia, come gli inibitori degli enzimi tirosin-chinasi. ▶

Cominciamo con un'azalea

Raccogliere nove milioni di euro necessari a portare avanti gli oltre 90 progetti di ricerca nel campo dei tumori femminili. È questo lo scopo che spera di raggiungere l'iniziativa targata Airc (Associazione italiana per la ricerca sul cancro) "Azalea della Ricerca". Domenica 11 maggio in 3600 piazze italiane, 20 mila volontari saranno a disposizione per distribuire circa 600 mila azalee, con un contributo di 15 euro a piantina. I fondi raccolti serviranno a portare avanti la ricerca Airc contro i tumori femminili. Sul fronte delle terapie, della prevenzione, e della diagnosi precoce. In che modo lo spiega bene l'opuscolo dell'Airc distribuito insieme alle azalee. Tutte le informazioni sulle piazze che aderiscono all'iniziativa si trovano sul sito www.airc.it o al numero 840 001 001.

Scienze

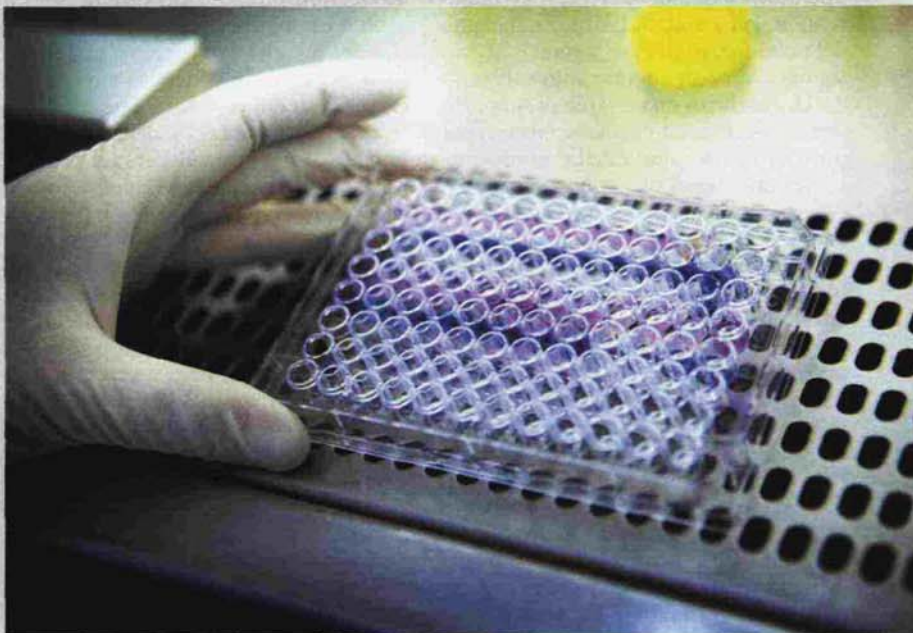
**Diagnosi precoce
Tutta la verità in una goccia**

All'inizio è stata la Tac spirale a far pensare che il tumore al polmone si potesse scovare con sufficiente anticipo. A farne un nemico quasi invincibile, infatti, è sempre stato la sua capacità di restare nascosto, di non dare sintomi fino a quando è troppo tardi per un intervento realmente efficace. E allora, ecco la speranza di una Tac, la spirale appunto, che riesce laddove non riescono i raggi X, e individua lesioni anche piccolissime, di pochi millimetri. Le potenzialità del mezzo diagnostico c'erano, tuttavia dopo oltre dieci anni di studi e decine di migliaia di persone analizzate la delusione è stata forte: l'esame vede molto, ma non dà modo di distinguere tra lesioni che non diventeranno mai pericolose e altre che minacciano la vita. E questo si traduce, per chi vi si sottopone e si scopre una lesione di cui non si può dire la natura, in un inferno fatto di paura e ulteriori costosi e invasivi accertamenti. Ma mentre emergeva la delusione per la Tac spirale, in alcuni laboratori, e soprattutto all'Istituto dei tumori di Milano, si guardava altrove: al materiale genetico specifico delle cellule tumorali. Spiega Ugo Pastorino, direttore del Dipartimento di chirurgia dell'Istituto meneghino: «All'inizio abbiamo cercato di capire se il Dna delle cellule tumorali potesse svolgere la funzione di marcatore, ma i risultati sono stati deludenti, perché ciò che si trova è instabile, si degrada ed è anche poco specifico. Allora abbiamo iniziato a studiare l'Rna, l'altra forma di materiale genetico che entra in gioco nella trasmissione delle informazioni. E, in particolare, abbiamo studiato dei

frammenti di materiale genetico chiamati micro Rna. Dopo averne analizzati circa 400, ci siamo concentrati su una ventina di essi che sono nei fatti la firma genetica del tumore polmonare. E abbiamo dimostrato che essi sono molto specifici e stabili, e che iniziano a comparire nel sangue anche uno-due anni prima che la Tac spirale possa rivelare la presenza di una lesione». Questo accade perché la loro funzione è quella di promuovere la crescita e, in quanto tale, è una funzione molto precoce. Dopo molte conferme

sperimentali e su piccole popolazioni di soggetti a rischio, è così stato avviato lo studio BioMild, che unisce il dosaggio genico descritto da Pastorino alla Tac spirale. Combinazione che dovrebbe permettere una diagnosi con grande precocità. Lo studio si rivolge a uomini e donne con più di 50 anni forti fumatori o ex fumatori da meno di dieci anni che saranno sottoposti alla Tac e a un esame del sangue. E per chi volesse farsi analizzare, il reclutamento è aperto; si può consultare il sito: www.biomild.org/percorso.html oppure inviare una mail a: info@biomild.org o, ancora, chiamare il numero verde 800 213 601 o il numero 02 2390 2913.

Agnese Codignola



Il caso in cui si è avuto più successo è quello della mutazione che colpisce il gene del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (Egfr), che è molto importante perché rappresenta l'alterazione alla base di circa il 10-15 per cento di tutti gli adenocarcinomi negli europei, mentre è presente nel 40 per cento dei casi della popolazione asiatica e colpisce prevalentemente, ma non esclusivamente, donne relativamente giovani e non fumatrici.

Le mutazioni che interessano il gene Egfr attivano un enzima che se è alterato causa la proliferazione incontrollata della

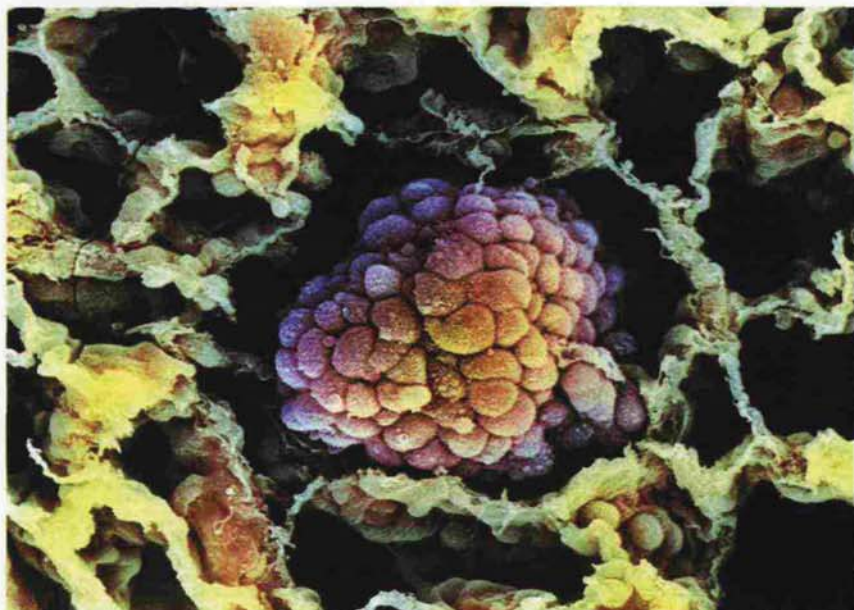
cellula e quindi il cancro. Ma se riusciamo a bloccare l'iperattivazione di questo enzima - attraverso molecole che lo inibiscono - possiamo contrastare la crescita della neoplasia, ed è quello che fanno farmaci quali l'afatinib, l'erlotinib e il gefitinib. In tutti gli studi in cui questi medicinali sono stati confrontati con la chemioterapia tradizionale si è dimostrato che queste terapie mirate hanno sempre determinato un miglioramento delle risposte terapeutica, una migliore qualità di vita, un allungamento del tempo di progressione libera da malattia e complessivamente un aumento della sopravvivenza mediana che

dai dieci mesi della chemioterapia passa fino a trenta mesi in alcuni casi. La loro minore tossicità, abbinata alla maggiore efficacia, ha fatto sì che questi farmaci siano diventati il trattamento di prima scelta nel caso di adenocarcinoma al polmone con mutazioni nel gene dell'Egfr, superando la chemioterapia classica.

Lo stesso è avvenuto nel caso delle mutazioni che riguardano un altro gene (Eml4-Alk), che danno origine a una proteina che favorisce la proliferazione cellulare. Questa alterazione si riscontra in circa il 5-7 per cento dei casi di adenocarcinoma al polmone e riguarda

Foto: Corbis (2); pag. 94-95: Gallerystock/Contrasto

Codice abbonamento: 097156



“LA DONNA STAVA MORENDO, MA ABBIAMO SCOVATO IL GENE DEL SUO MALE. E DOPO DUE ANNI È VIVA”

persone mediamente giovani, molto più giovani dell'età media in cui di solito colpisce questo tumore, cioè tra i 60 e i 70 anni. Inoltre, di solito questa mutazione affligge pazienti non fumatori, sia maschi sia femmine. Ma anche per questo tipo di tumore esiste una piccola molecola capace di bloccare in maniera selettiva l'attività della proteina mutata: il crizotinib. Ed anche in questo caso, come per le molecole dirette contro l'Egfr, gli studi hanno dimostrato che nella maggior parte dei pazienti la terapia è efficace e le risposte durano nel tempo. Non solo: rispetto ai pazienti in cura con la chemioterapia standard, le persone trattate con crizotinib sopravvivono più a lungo senza che la malattia progredisca. Di qui la decisione di far diventare questa piccola molecola la prima scelta terapeutica per quei pazienti che hanno la mutazione del gene Eml4-Alk.

Ma non finisce qui. Il crizotinib si è mostrato efficace anche contro un altro tipo di mutazione, quella del gene Ros1, che è presente nell'1 per cento dei tumori al polmone. Si tratta comunque di decine di migliaia di persone, per lo più giovani che non hanno mai fumato. Solamente

IMMAGINE COLORATA AL MICROSCOPIO ELETTRONICO A SCANSIONE DI UN TUMORE POLMONARE

pochi pazienti che hanno la mutazione nel gene Ros1 non rispondono al trattamento con crizotinib, la maggior parte ha risposte importanti e durature nel tempo. Come mostra il caso di una giovane donna, operata per neoplasia polmonare. Poco dopo l'intervento, la malattia ha ripreso ad avanzare e sono comparse metastasi. La chemioterapia non funzionava, e la malattia continuava a progredire, fin quando non abbiamo identificato nei suoi tessuti una mutazione a carico del gene Ros 1 ed abbiamo cominciato i trattamenti con crizotinib. Dopo un mese la neoplasia sembrava quasi scomparsa: era il 2012 e oggi, a due anni di distanza, la paziente è ancora libera dalla malattia.

Nonostante questi grandi passi avanti, però, la sfida contro il tumore al polmone non è ancora vinta. La maggior parte dei malati infatti sviluppa una serie di meccanismi di resistenza che vanificano l'attività di questi farmaci. Per questo uno dei problemi che abbiamo oggi è capire quali siano le modalità di resistenza che ne rendono inutile la somministrazione e che purtroppo si verificano nella maggior parte degli ammalati.

Ma malgrado questo, e anche se i risultati che abbiamo riguardano un piccolo gruppo di pazienti, abbiamo dimostrato il principio che se identifichiamo una lesione molecolare che rappresenta l'origine del tumore, e abbiamo un farmaco attivo su questa lesione, possiamo ottenere risultati importanti. Possiamo allun-

Il rischio è femmina

Nel 2013, secondo i dati dei Registri tumori, ci sono state circa 38 mila nuove diagnosi di tumore al polmone, che in un caso su tre hanno riguardato una donna. Tra le femmine, quello del polmone rappresenta il 6 per cento di tutti i tumori; è estremamente raro prima dei 49 anni ma tra i 50 e i 69 fa un balzo e più ancora colpisce dopo i 70 anni. Ma ciò che più preoccupa è la tendenza: se infatti dalla fine degli anni Novanta negli uomini si registra una diminuzione dei casi che procede al ritmo del 2 per cento all'anno circa, tra le donne la tendenza è opposta: ogni anno le diagnosi aumentano di circa il 2,5 per cento. E questa progressione ha ovviamente un riscontro nella mortalità: il cancro polmonare è la seconda causa di morte per tumore fino ai 69 anni e la terza dopo i 70. Ma una nota positiva c'è: tra la fine degli anni Novanta e il primo decennio del 2000 la sopravvivenza è aumentata, passando dal 12 al 18 per cento. Gli esperti si sono interrogati a lungo sul perché questa malattia colpisce sempre più le femmine e hanno individuato alcune cause. Innanzitutto il fatto che le donne hanno iniziato a fumare, e hanno identificato il fumo di sigaretta con l'emancipazione e l'ingresso massiccio nel mondo del lavoro. Non solo: le donne oggi vivono lo stress di un'organizzazione sociale non adeguata a conciliare i diversi ruoli di madre, moglie, lavoratrice. E ciò comporta che fanno più fatica a smettere, nonostante la gravidanza rappresenti per molte di loro un'occasione unica. **A.Cod.**

gare la sopravvivenza dei malati senza progressione di malattia, ridurre gli effetti collaterali delle terapie e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Questo indica che stiamo sulla strada giusta e che la ricerca delle nuove molecole per le alterazioni che sono presenti nelle cellule tumorali può rappresentare la strada che, insieme alla chemioterapia, può aprire nuovi orizzonti terapeutici e nuove prospettive per la ricerca sul cancro.

*direttore della divisione di Oncologia Medica, Ospedale Santa Maria della Misericordia di Perugia
testo raccolto da Anna Lisa Bonfranceschi*

Alimentazione

Una dieta per la pelle

COLLOQUIO CON BARRY SEARS
DI LETIZIA GABAGLIO

Le rughe e persino le smagliature testimoniano che qualcosa non va nella nostra salute. «Sono i segni di uno stato infiammatorio silente e costante, che è alla base dell'invecchiamento dell'organismo, pelle compresa», spiega Barry Sears, presidente della Inflammation Research Foundation. Gli abbiamo chiesto di spiegarci cosa mangiare per porvi rimedio.

Come agisce l'infiammazione?

«Man mano che si infiamma la cute, gli adipociti presenti nel nostro organismo perdono sostanza grassa e le proteine strutturali, ossia il collagene e l'elastina, tendono a degradarsi con maggiore rapidità.

Un'alimentazione troppo ricca di carboidrati bianchi e acidi grassi omega-6 fa sì che l'organismo non riesca a spegnere questa risposta».



Come possiamo rimediare?

«Riducendo l'infiammazione sottocutanea, ossia seguendo una dieta che moduli la risposta infiammatoria anche con l'aiuto di integratori come gli acidi grassi omega-3 e i polifenoli. In questo modo si migliora il circolo sanguigno, si rallenta il degrado delle proteine strutturali e la pelle diventa più tonica».

Quali sono gli alimenti migliori per ridurre l'infiammazione?

«Carboidrati colorati, come frutta e verdura, perché sono ricchi di polifenoli, sostanze naturali che hanno un'azione antinfiammatoria. E poi ancora il pesce, soprattutto quello grasso come il salmone, perché contiene grandi quantità di omega 3. Vanno invece evitati i carboidrati bianchi, come pane, pasta, riso e patate bianchi. Il segreto poi è bilanciare in ogni pasto l'assunzione di proteine, carboidrati e grassi, così la risposta antinfiammatoria sarà massima».

E per le smagliature?

«Seguendo una dieta di questo tipo è possibile migliorarne l'aspetto, perché si riduce l'infiammazione all'origine del tessuto cicatriziale, che quindi tenderà a essere riassorbito».

TRAPIANTI: IL 32% SI OPPONE A DONAZIONE ORGANI DI UN PARENTE

UN ITALIANO SU 3 PREFERISCE NON DECIDERE PER ALTRI, +1,8% IN 2013

(ANSA) - ROMA, 02 MAG - Cresce complessivamente il numero di trapianti di organi e quello dei donatori ma cresce anche, dell'1,8% annuo, il numero di coloro che, alla richiesta di effettuarlo in caso di morte cerebrale di parenti, dicono di no. Secondo le proiezioni, nel 2014, la percentuale delle opposizioni alla donazione da parte di congiunti, raggiungerà il 31,7% del totale, rispetto al 29,6% del 2013. E' uno degli aspetti messi in luce dal rapporto del Sistema informativo trapianti relativo ai primi due mesi dell'anno in corso. Un italiano su tre, in pratica, preferisce dire di no, piuttosto che prendere decisioni al posto altrui. Per questo e' importante dichiarare in vita la propria volonta' sul futuro dei propri organi. "I numeri non si contraddicono, perche' l'opposizione e' un aumento percentuale, ed e' comunque un aumento limitato, mentre l'aumento delle donazioni e' un numero effettivo", commenta Nanni Costa, direttore del Centro Nazionale Trapianti (CNT), istituito presso l'Istituto Superiore di Sanita'. "Questo - aggiunge - e' sicuramente un dato su cui dobbiamo lavorare. Stiamo prendendo iniziative, puntando, in particolare su percorsi di formazione".(ANSA).

Venerdì 02 MAGGIO 2014

Antibiotici. OMS: “Resistenza è seria minaccia, rischio era post-antibiotica”. Ecco il report

Uno [studio OMS](#) basato su dati provenienti da 114 paesi, tra cui l'Italia, individua alti tassi – anche del 50% - di resistenza antimicrobica (AMR) a batteri comuni, tra cui Escherichia coli e stafilococco aureo. Keiji Fukuda (OMS): “necessaria azione urgente”. Tra gli strumenti più importanti “prevenzione, accesso ad acqua pulita, vaccinazione”. Ecco come il paziente, gli operatori sanitari, i politici e l'industria possono affrontare meglio questa resistenza

Uno dei più vasti sguardi sulla resistenza agli antibiotici, minaccia globale per la salute, effettuato mediante i dati provenienti da 114 paesi: si tratta del nuovo [report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità](#), intitolato *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014* ('Resistenza antimicrobica: report globale sulla sorveglianza 2014'). Questa resistenza “rappresenta un problema talmente serio da minacciare il sapere della medicina moderna”, si legge nel summary del report ed è dunque “una delle principali minacce per la salute pubblica”.

A tal proposito è stato chiaro **Keiji Fukuda**, Vice Direttore Generale per la Sicurezza sanitaria dell'OMS: "senza un'azione urgente e coordinata da parte di molti stakeholder, il mondo viene governato da un'era post-antibiotica, in cui infezioni comuni e ferite leggere, che sono state trattabili per decenni, possono di nuovo uccidere. Gli antibiotici efficaci sono stati uno dei pilastri che ci permettono di vivere più a lungo, più in salute, e di trarre beneficio dalla medicina moderna. A meno che non effettuiamo azioni significative per migliorare gli sforzi al fine di prevenire le infezioni e insieme cambiamo il modo di produrre, prescrivere e utilizzare gli antibiotici, il mondo perderà sempre di più questi benefici per la salute pubblica a livello mondiale e le conseguenze saranno devastanti”.

Il report OMS mette in luce alcuni risultati importanti:

Sono stati rilevati in tutte le regioni OMS tassi molto alti di resistenza a batteri comuni (Escherichia coli, klebsiella pneumoniae e stafilococco aureo - per ulteriori dettagli consultare il report in allegato) che causano infezioni comuni e si diffondono nella comunità. In questo caso, una resistenza a farmaci antibatterici che supera, in molti set di risultati, la percentuale del 50%, si legge nel report. Ad esempio, riguardo all'Escherichia coli in Italia, un dato del report riporta una resistenza alle cefalosporine di terza generazione pari al 19,8% (su 1870 testati) nel 2011 – dato pubblicato nel 2013.

Un altro risultato messo in luce dall'OMS riguarda i gap o l'assenza, in alcuni paesi, degli strumenti chiave per affrontare la resistenza agli antibiotici – dunque i sistemi di base per tracciare e monitorare il problema. Si parla di gap nell'informazione di quali sono i patogeni, nella sorveglianza, negli standard metodologici, nella condivisione dei dati e nel coordinamento

Tra le azioni più importanti per ridurre la necessità di antibiotici, c'è la prevenzione, che include un'igiene migliore, l'accesso ad acqua pulita, il controllo delle infezioni mediante facilitazioni assistenziali e la vaccinazione. L'OMS, inoltre, richiama l'attenzione sulla necessità di produrre una nuova diagnostica, nuovi antibiotici e altri tipi di strumenti per far fronte alla resistenza emergente. L'OMS si impegna in uno sforzo globale diretto a dare un indirizzo a questo problema, mediante il suo

monitoraggio, la misura dell'impatto sociale ed economico e la ricerca di soluzioni.

OMS: ecco come affrontare questa resistenza

Secondo le indicazioni, i pazienti possono affrontare meglio questo problema utilizzando gli antibiotici solo se prescritti da un medico;
seguendo la prescrizione per intero, anche se si sentono meglio;
non condividendo con altre persone antibiotici o con prescrizioni 'avanzate'.

Inoltre, gli operatori sanitari e farmacisti possono aiutare i pazienti ad affrontare la resistenza migliorando la prevenzione e il controllo delle infezioni;
prescrivendo e fornendo antibiotici quando sono veramente necessari;
prescrivendo e fornendo antibiotici solo per curare la malattia.

I rappresentanti politici possono aiutare ad affrontare la resistenza rafforzando il monitoraggio della resistenza e la capacità di analisi di laboratorio;
regolamentando e promuovendo l'uso appropriato dei farmaci.

I politici e l'industria possono contribuire ad affrontare resistenza:
promuovendo l'innovazione e la ricerca e lo sviluppo di nuovi strumenti;
promuovendo la cooperazione e la condivisione di informazioni tra tutti i soggetti interessati.

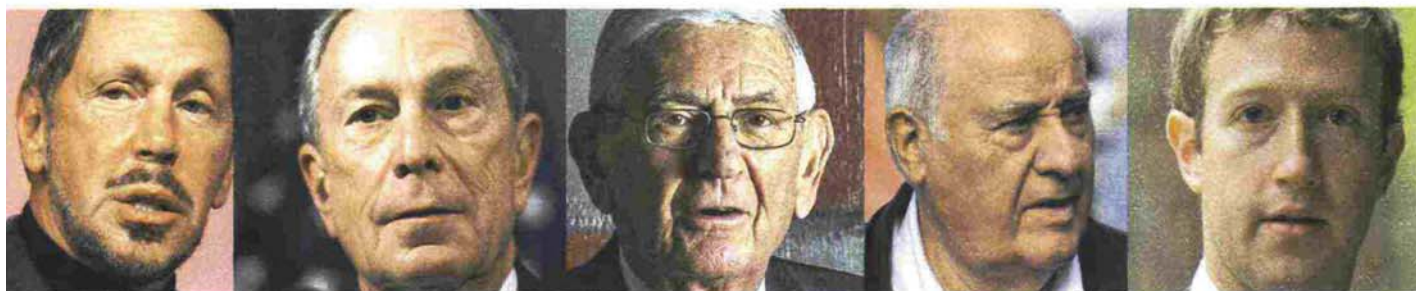
Viola Rita

FILANTROPIA/2

I 20 MILIARDARI CHE SALVANO LA SCIENZA

Hanno patrimoni sconfinati, progetti ambiziosi, voglia di cambiare (in meglio) le sorti dell'umanità. Così questi magnati, in gran parte americani, finanziano studi su cervello, spazio, tumori... Purché il settore di ricerca sia abbastanza «sexy».

di Daniela Mattalia



Lawrence J. Ellison

americano, 69 anni.
Attività: fondatore di Oracle corp.
Patrimonio: 48 miliardi di dollari.
Finanzia: studi su cervello, staminali, invecchiamento, longevità.

74 Panorama | 7 maggio 2014

Michael Bloomberg

americano, 72 anni.
Attività: fondatore di Bloomberg L.P.
Patrimonio: 33 miliardi di dollari.
Finanzia: ricerche su ambiente, salute pubblica, obesità, tabacco, sicurezza delle strade.

Eli Broad

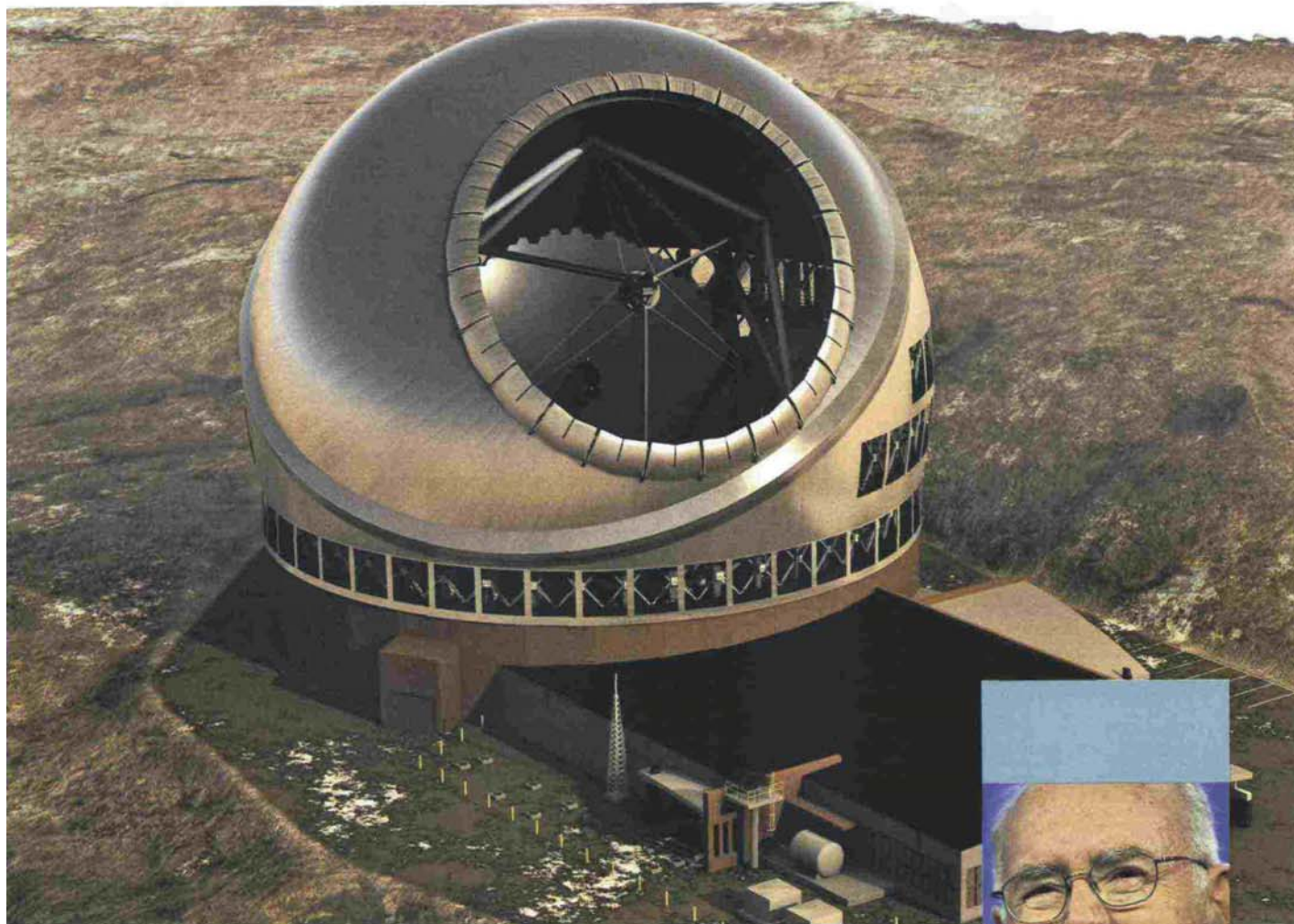
americano, 80 anni.
Attività: assicurazioni, industria, edilizia.
Patrimonio: 7 miliardi di dollari.
Finanzia: studi su genetica, cellule staminali, morbo di Crohn (di cui è malato suo figlio).

Amancio Ortega Gaona

spagnolo, 77 anni.
Attività: fondatore di Zara.
Patrimonio: 63 miliardi di dollari.
Finanzia: Caritas spagnola (20 milioni di euro).

Mark Zuckerberg

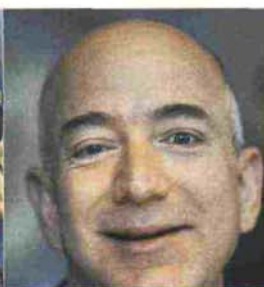
americano, 29 anni.
Attività: fondatore di Facebook.
Patrimonio: 29 miliardi di dollari.
Finanzia: ricerca su salute, fisica, scienze biologiche, matematica.

**Patrick Soon Shiong**

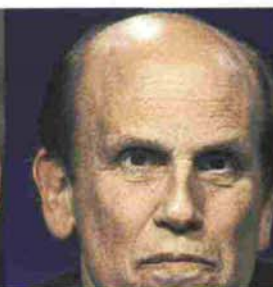
di origini cinesi, sudafricano, naturalizzato americano, 61 anni.
Attività: industria farmaceutica.
Patrimonio: 10 miliardi di dollari.
Finanzia: ricerca medica e tecnologia.

**Paul G. Allen**

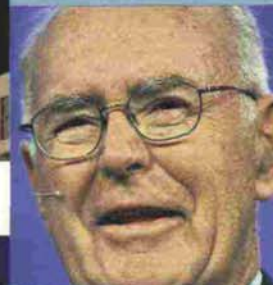
americano, 61 anni.
Attività: fondatore di Microsoft.
Patrimonio: 15,9 miliardi di dollari.
Finanzia: studi sul cervello, scienze oceaniche, ricerca di segnali extraterrestri.

**Jeff Bezos**

americano, 50 anni.
Attività: fondatore di Amazon.
Patrimonio: 32 miliardi di dollari.
Finanzia: ricerche su cervello, sviluppo infantile, esplorazione oceanica.

**Michael R. Milken**

americano, 67 anni.
Attività: finanza.
Patrimonio: 2,5 miliardi di dollari.
Finanzia: studi contro melanoma, epilessia, tumore alla prostata (che lo ha colpito).

**Gordon Moore**

americano, 85 anni.
Attività: fondatore di Intel.
Patrimonio: 5 miliardi di dollari.
Finanzia: fisica, biologia, geologia, ambiente, conservazione. Ha dato 200 milioni di dollari per costruire il Thirty meter telescope alle Hawaii (nella foto grande, il telescopio).

FILANTROPIA/2

Harold Hamm

americano, 68 anni.

Attività: gas, petrolio.

Patrimonio: 14,6 miliardi di dollari.

Finanzia: studi su endocrinologia e diabete.

Sergey Brin

russo, naturalizzato americano, 40 anni.

Attività: fondatore di Google.

Patrimonio: 31,8 miliardi di dollari.

Finanzia: ricerca sul Parkinson (ha colpito sua madre).

David H. Koch

americano, 73 anni.

Attività: fondatore di Koch industries.

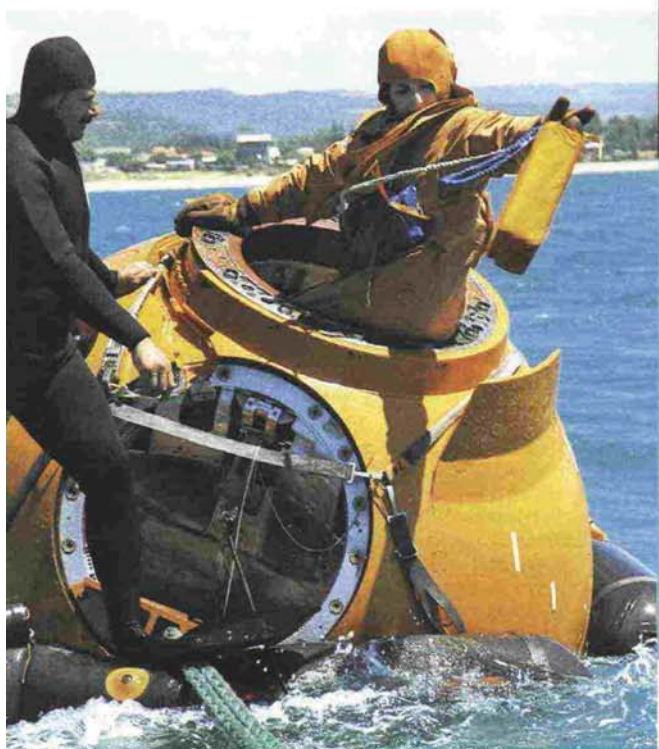
Patrimonio: 40 miliardi di dollari.

Finanzia: lotta al cancro alla prostata (che lo ha colpito), ricerca medica.

La probabilità che un ricco imprenditore o finanziere statunitense decida di offrire parte del suo patrimonio alla scienza è direttamente proporzionale, in genere, alle condizioni della sua prostata: se ha avuto un tumore (cosa relativamente facile, dal momento che i magnati hanno una certa età) è quasi certo che la ricerca contro il cancro riceverà generosi finanziamenti. È successo così nel caso del miliardario David Koch, 73 anni, uomo d'affari a capo delle Koch industries, guarito da una neoplasia alla prostata e che ha destinato più di 1 miliardo di dollari alla ricerca contro il cancro. Ha fatto lo stesso Michael Milken, 67 anni, il finanziere inventore delle obbligazioni ad alto rischio: lui ha superato il male e ne ha beneficiato la lotta contro i tumori.

Non tutti i filantropi si ammalano, e non tutti prendono spunto dalla cartella clinica per aiutare la scienza; ma che la ricerca dipenda sempre più da miliardari generosi è un fenomeno così ampio e rivoluzionario che il *New York Times* in marzo ha dedicato al tema un lungo articolo. La tesi: la scienza, per anni fonte di prestigio nazionale, diventa sempre più un'impresa privata, con conseguenze profonde. Positive, ma non solo.

Positive perché i soldi su cui possono contare i centri di



Anousheh Ansari

americana, 47 anni.

Attività: fondatrice di Telecom Technologies.

Patrimonio: 750 milioni di dollari.

Finanzia: missioni per turismo spaziale.

A sinistra: Anousheh Ansari nel rientro da un suo volo spaziale.

James Simons

americano, 75 anni.

Attività: fondatore di hedge fund.

Patrimonio: 12,5 miliardi di dollari.

Finanzia: ricerca su autismo, matematica, fisica (13 milioni di dollari per l'acceleratore di particelle Relativistic heavy ion collider).

Peter Thiel

tedesco, naturalizzato americano, 46 anni.

Attività: hedge fund manager, cofondatore di PayPal.

Patrimonio: 2,23 miliardi di dollari.

Finanzia: ricerche sulla carne artificiale e su tessuti di ricambio (medicina rigenerativa).



Nella foto sopra, ricerca di laboratorio sulle zanzare portatrici della malaria.

il melanoma, ed è stata fondata da Leon Black e dalla moglie Debra, sopravvissuta al tumore della pelle.

Il settore della salute assorbe solo in parte gli slanci dei «pa-peroni» innamorati della scienza. L'avventura e l'ignoto sono, in questo senso, calamite potenti. Il cervello umano, l'organo più misterioso e complesso dell'universo, gode di un posto al sole privilegiato: grazie al fondatore di Microsoft Paul Allen (che ha creato l'Allen institute for brain science di Seattle), ai primi di aprile è stata realizzata la prima mappa di un cervello embrionale. Lo spazio è un altro enigma che attrae investimenti. Per il Thirty meter telescope, un colossale osservatorio astronomico che dovrà essere costruito alle Hawaii, il fondatore della Intel Gordon Moore ha donato 850 milioni: il suo specchio largo 30 metri fornirà informazioni fondamentali sul cosmo.

Più spettacolare è l'ambito di ricerca, più dollari arrivano. Ed è su questo che si avanzano perplessità. La rivista *Nature* si chiede, per esempio, se così non si ignora la ricerca di base, poco «sexy», favorendo settori più di moda che di sostanza. I viaggi turistici in orbita, per esempio: Anousheh Ansari, ingegnere texana che si è arricchita con le telecomunicazioni, ha lanciato

un premio di 10 milioni di dollari a chi costruirà una navicella per 3 passeggeri. Idea che ha innescato un boom d'iniziativa simili. «C'è una scienza che merita finanziamenti e una scienza che li merita meno. Se un privato decide di spendere i suoi miliardi in modo bizzarro nessuno glielo può impedire, ma non è scontato che sia un bene per la ricerca» dice Massimiano Bucchi, professore di scienze e tecnologia all'Università di Trento. «Per i fondi pubblici ci sono criteri di valutazione. Il miliardario dice «tu mi sei simpatico» e dà i soldi. Magari c'è davvero il magnate che finanzia la ricerca di base, ma è difficile». La ricerca di laboratorio, vitale per il progresso della scienza, procede per tentativi e flop. Molti dei finanziatori che hanno fatto i soldi con il web e il digitale avranno la

pazienza di aspettare prima di vedere i risultati?

Se la scienza americana si sta privatizzando, quella europea non sembra seguire la stessa strada. «Negli Stati Uniti da sempre ci sono persone molto ricche che fanno grandi operazioni no profit, noi non abbiamo una tradizione di filantropia» riflette Bucchi. Da noi il sostegno alla scienza proveniente da privati è ancora ininfluente. «Eppure la ricerca dovrebbe essere sostenuta con tutti i mezzi» ha sottolineato Janez Potocnik, commissario europeo all'Ambiente. E se qualche magnate stravagante vuole offrire il suo patrimonio per la ricerca degli extraterrestri, lasciamolo fare. Dovessimo ricevere, prima o poi, segnali intelligenti dallo spazio, sarà anche merito suo. ■

© RIPRODUZIONE RISERVATA

7 maggio 2014 | Panorama 77



Bill Gates

americano, 58 anni.
Attività: fondatore di Microsoft.
Patrimonio: 77 miliardi di dollari.
Finanzia: progetti di salute globale (tubercolosi, malaria, vaccini, polio) grazie alla Bill & Melinda Gates foundation.



Ronald O. Perelman

americano, 71 anni.
Attività: azionista di Revlon, fondatore della Marvel.
Patrimonio: 14 miliardi di dollari.
Finanzia: lotta a tumori femminili, infertilità, Parkinson.



Thomas F. Steyer

americano, 57 anni.
Attività: hedge fund manager.
Patrimonio: 1,6 miliardi di dollari.
Finanzia: ricerca su ambiente ed energie sostenibili.

ricerca sono scarsi. «Dopo essere cresciuti per decenni, oggi i fondi federali alla scienza sono calati di circa un quarto» calcola il *New York Times*. I laboratori chiudono, i ricercatori perdono il lavoro, molti progetti finiscono alla deriva. I miliardari generosi sono una manna dal cielo. Hanno soldi, entusiasmo, idee chiare. Dichiarano guerra alle malattie come se andassero alle crociate.

La Bill & Melinda Gates foundation ha speso contro malaria, tubercolosi e polio 10 miliardi di dollari. Ed è solo l'esempio più noto. Ronald Perelman, che ha fatto fortuna con gli investimenti, ha donato 30 milioni di dollari per lo studio genetico del cancro al seno, che ha portato alla messa a punto di Herceptin: uno dei più efficaci farmaci per questo tumore. La Melanoma research alliance, a New York, è il maggiore sponsor privato per

Ap / La Presse (1) - Corbis (10) - Getty Images (8) - Reuters/Contrasto (4)

Codice abbonamento: 097156

Broncopneumopatia
Troppo smog per uscire? Te lo dice la App

Anche una passeggiata in una giornata inquinata può mettere a rischio la salute. Soprattutto se si soffre di broncopneumopatia cronica ostruttiva (Bpco), un'inflamazione dei polmoni che colpisce oltre 2 milioni e mezzo di persone in Italia, e si aggrava con l'esposizione ad agenti irritanti come il particolato. Due ricercatori dell'Ntua di Atene hanno ideato però un'app che permette di controllare in tempo reale l'inquinamento atmosferico, grazie a un sistema di sensori posizionati in punti nevralgici delle metropoli. Il progetto per ora è stato presentato sull'International Journal of Computational Intelligence Studies, ma l'interesse degli specialisti è già alto. La Bpco è infatti una patologia in costante crescita: si prevede che per il 2020 sarà la terza causa di morte a livello mondiale.

Simone Valesini



Salute: emergenza insonnia per teenager troppo 'connessi', pagelle a rischio

Roma, 29 apr. (Adnkronos Salute) - Adolescenti sempre più a rischio insonnia e brutti voti. Colpa della dipendenza dalla tecnologia e dalla 'connessione' perenne. E il sonno rubato dalla Rete si paga caro: sul rendimento scolastico, soprattutto. E sulla salute. A lanciare l'allarme è Sergio Garbarino, docente del Dipartimento di Neuroscienze dell'università di Genova. Ritardare il sonno per chattare, portare il telefonino a letto, non spegnere il tablet dopo cena, sono tutti errori da evitare per proteggere la salute e i risultati scolastici. "Un recente studio

- spiega l'esperto all'Adnkronos Salute - ha indicato che solo 2 ore passate su un tablet retro-illuminato fanno diminuire del 22% la produzione di melatonina, un ormone che regola sonno-veglia". Un dato che può far comprendere quanto possa incidere l'abuso di tecnologia sulla possibilità di un sano riposo per i ragazzi. "Gli adolescenti - aggiunge il neurologo - hanno fisiologicamente maggiore bisogno di sonno. E questa deprivazione volontaria, legata all'uso compulsivo di strumenti elettronici, è quanto mai deleteria. Si ripercuote sullo studio, sulla capacità di attenzione, aumenta i rischi di incidenti, stradali e non". Tutti abbiamo bisogno di sonno, in quantità che possono essere diverse, "ma quando si scende al di sotto delle 4 ore a notte i problemi di salute sono inevitabili: siamo animali diurni, il nostro organismo è stato 'costruito' per funzionare durante il giorno e per riposare la notte. Invertire i ritmi è quindi un errore. E se ne pagano le conseguenze ", sottolinea l'esperto che invita genitori e insegnanti a vigilare. E a intervenire nel caso ci siano chiari segni: sonnolenza diurna, distrazione, colpi di sonno. "Gli adulti devono far capire ai loro ragazzi l'importanza di dormire. Come con l'alimentazione, sono necessarie regole per un buon sonno. A partire dalla necessità di spegnere il cellulare a una certa ora", conclude Garbarino, tra gli organizzatori della quarta edizione di 'RomaSonno', appuntamento di formazione e informazione, dedicato soprattutto ai medici di famiglia, in calendario dal 9 all'11 maggio nella Capitale.



STAMINALI: SCOPERTO SEGRETO RIGENERAZIONE SALAMANDRE E TRITONI

(AGI) - Washington, 2 mag. - Salamandre e tritoni rigenerano il cuore danneggiato servendosi delle cellule staminali. La scoperta offre una speranza per la creazione di nuove terapie per l'uomo di sostituzione dei tessuti cardiaci danneggiati con tessuti sani. Da centinaia di anni sappiamo che tritoni e altri tipi di salamandre hanno la straordinaria capacita' di rigenerare gli arti: se perdono una zampa o una coda sono in grado di "ripristinarla" entro poche settimane. Stanley Sessions, ricercatore dell'Hartwich College (Usa), si e' chiesto se questo fenomeno esterno si svolgesse anche internamente. Per scoprirlo ha rimosso chirurgicamente un pezzo di cuore in oltre due dozzine di tritoni. "Con nostra sorpresa dopo la rimozione chirurgica di parte del cuore - ha spiegato Sessions - gli animali hanno rigenerato l'organo entro appena sei settimane". Ma come riuscivano le salamandre a vivere senza una parte del cuore? I ricercatori hanno scoperto che intorno al sito dove era stata effettuata l'asportazione chirurgica si formava una sorta di coagulo, un "tappo" costituito principalmente da cellule staminali. In pratica, le staminali sono fondamentali nei processi di rigenerazione degli arti dei tritoni. "Abbiamo scoperto che alcune delle cellule staminali coinvolte nella rigenerazione cardiaca - ha detto il ricercatore - provengono dal sangue, coagulo incluso. La scoperta potrebbe avere implicazioni interessanti per le terapie negli esseri umani con danni al cuore". Lo studio e' stato presentato al meeting Experimental Biology.

Svelato il segreto del perché il resveratrolo fa bene alla salute

Scienziati hanno scoperto quali sono i meccanismi molecolari che stanno dietro ai benefici per la salute del resveratrolo, il noto antiossidante contenuto nell'uva rossa



Ritenuto uno degli antiossidanti per eccellenza, il resveratrolo è una sostanza contenuta in particolare nella buccia degli acini d'uva. Per questo motivo sono in molti a suggerire che **bere vino rosso faccia bene alla salute**, dimenticando tuttavia di ricordare che questa bevanda – per quanto naturale – contiene alcol (o etanolo) che, invece, non fa bene. La soluzione ottimale diviene pertanto quella di mangiare l'uva tal quale o in forma di succo. Non dimentichiamo però che il resveratrolo lo troviamo anche in altri alimenti come i frutti di bosco (mirtillo, more eccetera), frutta secca come arachidi, pistacchi e così via.

Questo antiossidante, ritenuto una vera e propria fonte di giovinezza, in verità è stato trovato essere attivo nel ridurre il colesterolo LDL, o cattivo, **prevenire le malattie cardiache e cardiovascolari, e anche il cancro**. Altri benefici, oltre all'effetto antinvecchiamento sarebbero un'azione benefica contro l'infiammazione organica e nel controllo del metabolismo.

Ma come fa il resveratrolo a essere così benefico, come una sorta di tuttofare?

A dare finalmente una risposta sarebbero stati i ricercatori dell'Università della Florida – The Scripps Research Institute (TSRI), che hanno identificato una delle vie molecolari che il resveratrolo utilizza per produrre la sua azione benefica.

Il dott. Kendall Nettles e colleghi hanno scoperto che il resveratrolo controlla la risposta infiammatoria del corpo **creando un legame con il recettore degli estrogeni, senza stimolare la proliferazione cellulare estrogenica**. Questa caratteristica ne fa un buon candidato per il suo possibile uso come modello per la progettazione di nuovi farmaci.

Lo studio, i cui risultati saranno presto pubblicati sulla rivista *eLife*, una pubblicazione sostenuta dall'Howard Hughes Medical Institute, la Max Planck Society e il Wellcome Trust, mostra che sfruttando questo meccanismo molecolare è possibile intervenire in modo più efficiente nel controllo dei fattori di rischio per l'invecchiamento precoce, l'ossidazione del corpo e l'infiammazione, nonché tutte le malattie correlate.

«Gli estrogeni – sottolinea il prof. Nettles – hanno effetti benefici su condizioni come il diabete e l'obesità, ma **possono aumentare il rischio di cancro**. Quello che non è stato ben capito fino a

ora è che si possono ottenere gli stessi effetti benefici con qualcosa di simile al resveratrolo». Uno dei problemi da superare, spiegano i ricercatori, è proprio che il resveratrolo non funziona in modo particolarmente efficiente nell'organismo, una volta che sia stato assunto.

«Ora che abbiamo capito che possiamo fare questo attraverso il recettore degli estrogeni, ci sono diversi composti al di là del resveratrolo che possono fare la stessa cosa, anche meglio», prosegue Nettles.

«I nostri risultati – aggiunge Jerome C. Nwachukwu, coautore dello studio – dovrebbero portare gli scienziati a riconsiderare il recettore degli estrogeni come obiettivo principale del resveratrolo e di eventuali analoghi».

In questo studio, Nettles, Nwachukwu e colleghi hanno scoperto che il resveratrolo è **un efficace inibitore della proteina pro-infiammatoria interleuchina 6 (IL-6)**. Questa proteina fa parte del sistema immunitario e alti livelli nell'organismo sono stati, per esempio, collegati a più bassi tassi di sopravvivenza nelle pazienti con cancro al seno. Nello specifico, i ricercatori hanno trovato che il resveratrolo è in grado di regolare IL-6, senza tuttavia stimolare la proliferazione cellulare, agendo in modo da alterare un certo numero di co-regolatori del recettore degli estrogeni.

Tutte queste osservazioni potranno essere di grande aiuto nella comprensione di come può lavorare e agire un antiossidante, e sviluppare rimedi capaci di interagire al meglio con l'organismo in modo tale da sfruttare al massimo le proprietà benefiche per la salute: sia nella prevenzione che nella cura delle malattie.

<http://www.lastampa.it/2014/05/02/scienza/benessere/medicina/svelato-il-segreto-del-perch-il-resveratrolo-fa-bene-alla-salute-DxQYOuGHDS7gkjCFicy5JP/pagina.html>

I PICCOLI CHE CRESCONO IN FAMIGLIE POVERE E INSTABILI HANNO **CELLULE** PRECOCEMENTE INVECCHIAE RISPETTO A QUELLE DEI COETANEI PIÙ SERENI

NEL DNA DEI BAMBINI STRESS (E FELICITÀ) LASCIANO IL SEGNO

di **Alex Saragosa**

Le esperienze psicologiche traumatiche che subisce chi nasce in una condizione socioeconomica svantaggiata possono mettere a rischio la sua salute fisica da adulto. Lo sostiene, analisi genetiche alla mano, una ricerca condotta da Daniel Notterman, appunto genetista della Penn State University, che ha analizzato la lunghezza dei telomeri di quaranta bambini afroamericani di nove anni, provenienti dalle più diverse situazioni familiari: figli di ricchi professionisti come di madri single povere.

I telomeri sono le parti finali delle lunghe catene di Dna che costituiscono i cromosomi. A ogni divisione cellulare, quando il Dna si duplica, i telomeri si accorciano, fino ad arrivare a una lunghezza minima, che rende la cellula incapace di dividersi. Perciò i telomeri sono più corti negli anziani che nei giovani, e il loro accorciamento, che rende via via i tessuti incapaci di rinnovarsi, è uno dei meccanismi dell'invecchiamento. Notterman ha scoperto che i telomeri dei bambini che provenivano da una condizione socioeconomica difficile erano più corti di quelli di bambini di famiglie ricche e serene. Per esempio chi aveva una madre che non aveva studiato aveva in media telomeri più corti del 35 per cento dei figli di donne laureate, e i bambini con una madre aveva avuto molti uomini li avevano del 40 per cento più corti dei figli di donne con un solo partner. I bambini che avevano

subito abusi, poi, avevano telomeri lunghi come quelli di persone di mezza età. «Non mi sorprende» dice la genetista Chiara Mondello, dell'Istituto di genetica molecolare del Cnr di Pavia, «si sa da tempo che lo stress prolungato può determinare un'accelerazione nell'accorciamento dei telomeri, probabilmente in seguito alla maggiore produzione di radicali liberi che innesca. Purtroppo avere i telomeri più corti della media è stato associato, tramite studi su popolazioni di malati, a un aumento della

probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari e anche tumori, perché le cellule con i telomeri ridotti al minimo possono andare incontro a pericolosi riarrangiamenti del loro Dna».

Quindi questi bambini, oltre ad aver avuto una infanzia difficile, avranno da adulti una salute peggiore? «C'è questa possibilità, ma non è detto, perché può anche darsi che con la crescita, l'accorciamento dei telomeri rallenti, magari compensando il vantaggio iniziale dei bambini che hanno avuto un'infanzia serena. Per saperlo bisognerebbe seguire quei 40 bambini nei prossimi anni, cosa che probabilmente gli autori della ricerca faranno». Ma non si potrebbe, invece, trovare terapie per riallungare i telomeri? «Naturalmente ci si è pensato, per ringiovanire l'organismo. Ma l'accorciamento dei telomeri serve a bloccare la riproduzione di cellule ormai a rischio di degenerare. Ci sono solo due tipi di cellule nel nostro corpo che, "riparando" i telomeri con l'enzima telomerasi, si duplicano senza accorciarli: le cellule staminali e quelle tumorali. In tutte le altre l'enzima telomerasi non è attivo. Nel nostro laboratorio abbiamo riattivato la telomerasi in cellule adulte coltivate: sono sì diventate immortali, ma anche tumorali. I danni ai telomeri quindi si possono solo prevenire evitando che i bambini crescano in situazioni troppo stressanti». ■



A sinistra, bambini che giocano nel Bronx, a New York. Qui sotto i cromosomi X e Y: in rosso i **telomeri**, che si accorciano a ogni divisione cellulare, finché la cellula non riesce più a duplicarsi



ilvenerdì 1

63