



Quei 984 embrioni «dimenticati» «La legge non ci dice che farne»

Il bilancio del centro infertilità del Sant'Orsola: nati 3.185 bimbi in provetta in 25 anni

418

Nascite da ovociti congelati Il primo bimbo da ovocita congelato è nato nel 1997, quando il centro aveva aperto da 7 anni

Sono 3.185 i bambini nati in provetta al Sant'Orsola. Sono i figli del centro di infertilità e procreazione medicalmente assistita del Policlinico, aperto nel 1990. Bimbi nati dalla fecondazione in vitro, dal congelamento di ovociti, spermatozoi, embrioni, bimbi che non sarebbero probabilmente mai nati senza l'aiuto di queste tecniche. Una ricerca appassionata in continua evoluzione e che consente oggi a donne divenute sterili a causa di chemioterapia di avere figli e a donne che hanno affrontato tumori di tornare fertili. Solo di loro non si sa che fare, dei 984 embrioni ancora conservati: interpellate, la maggior parte delle pazienti hanno espresso la volontà di abbandonarli, ma il centro non può farlo. La legge vieta infatti qualsiasi tipo di utilizzo degli embrioni conservati: non possono essere donati a coppie infertili, e non possono neppure essere distrutti.

«Storie di fertilità», questo il titolo del convegno con cui ieri sono stati ripercorsi i 25 anni di storia del centro diretto da Eleonora Porcu e che fa parte della Ginecologia e fisiologia della riproduzione umana diretta da Renato Seracchioli. Un'attività incessante, cresciuta anche grazie a Stefano Venturoli, che

236

Bambini dal freddo Sono nascite da embrioni congelati, tecnica di fatto accantonata dal Sant'Orsola nel 2004, con la legge 40

ieri è stato festeggiato al termine del convegno. È una storia costellata di diversi primati. Nel 1997 è nato qui il primo bambino da ovocita congelato. «Nel 1998 — spiega Porcu — il nostro centro è stato il primo a registrare la nascita di un bimbo da due gameti congelati e nel 1999 il primo da ovocita congelato e spermatozoo prelevato direttamente dal testicolo, una tecnica particolarmente efficace in caso di grave aspermia. Il centro è stato inoltre quello che in Italia ha registrato la nascita da un embrione congelato da più tempo, ben 11 anni». Come non ricordare poi che al Sant'Orsola c'è stata nel 2007 la prima nascita al mondo da una donna che aveva congelato gli ovuli prima di diventare sterile a causa del cancro. Una nascita a cui ne sono seguite altre 4 in questi anni. Non è quindi un caso che il **ministro alla Salute Beatrice Lorenzin**, nel suo video-messaggio inviato ieri al convegno, abbia usato queste parole: «Siete diventati uno dei centri all'attenzione mondiale, un punto di riferimento in Italia».

Questo centro, come gli altri in Italia, ha il problema degli embrioni congelati. Dal '91 a oggi ne sono stati crioconservati 4.827, 3.118 sono stati uti-

4.827

Embrioni congelati Dal 1991 ad oggi è questo il numero complessivo, 3.118 dei quali sono stati usati dopo lo scongelamento

lizzati, 984 sono i residui. Di questi solo 32 lo sono dal 2004 ad oggi, ovvero dall'introduzione della legge 40 che ha vietato il congelamento di embrioni salvo rare eccezioni per patologie della donna. Neppure la sentenza della Corte costituzionale del 2009, che ha eliminato questo divieto, ha fatto crescere questo numero. «Abbiamo continuato con un atteggiamento molto conservativo preferendo congelare gli ovociti», sottolinea Porcu, «con il congelamento degli embrioni non sono aumentate le gravidanze in Italia, al contrario abbiamo riempito i bidoni di azoto liquido per conservarli». Con problemi etici non irrilevanti, «parliamo di 3-4 cellule o di un microscopico essere umano?», domanda Eleonora Porcu. Il centro ha chiesto alle 245 pazienti detentrici di embrioni congelati cosa volevano farne. Come riporta la biologa del centro, Patrizia Maria Ciotti, «63 non hanno risposto, mentre delle 182 che hanno risposto 119 hanno espresso la volontà di abbandono e 63 di non abbandono, e si tratta di 237 embrioni». Un problema che può essere risolto solo attraverso una legge dello Stato.

Marina Amaduzzi

marina.amaduzzi@rcs.it

© RIPRODUZIONE RISERVATA





Squadra

La
professoressa
Eleonora
Porcu,
responsabile
del centro di
procreazione
medicalmente
assistita del
Sant'Orsola,
insieme a
Stefano
Venturoli che
per anni, da
primario, ha
contribuito alla
crescita del
centro

Il centro

● Il centro di Procreazione medicalmente assistita del Sant'Orsola nasce nel 1990. Da allora a oggi sono nati più di 3000 bambini da fecondazione in vitro, da ovociti, spermatozoi o embrioni congelati

● Ha ottenuto vari primati: dal primo bimbo nato da ovocita congelato nel '97 alla prima nascita in un donna divenuta sterile per tumore nel 2007

<http://www.corriere.it/salute/>

Uomini e tumore, l'esercizio fisico diminuisce il rischio di morte

Gli uomini cui è stato diagnosticato un cancro e che svolgono regolare attività fisica in mezza età corrono un 68% in meno di rischio di morire prematuramente

di Eva Perasso



Tra gli indicatori della durata di vita, anche in caso di malattie conclamate come un cancro, per gli uomini che hanno superato la mezza età anche la forma fisica e l'allenamento diventano un fattore da tenere in considerazione. Una ricerca medica americana capitanata dal Centro Anticancro dell'università del Vermont di Burlington, Usa, e appena pubblicata sul magazine scientifico *JAMA Oncology* ha infatti calcolato che il rischio di morte prematura per cancro o per malattie cardiovascolari sia molto più basso per chi ha allenato il fisico regolarmente in mezza età, con costante esercizio e lo sviluppo di un buon tono muscolare, pur senza sottomettersi a un allenamento intensivo e troppo faticoso.

Esercizio vs sedentarietà: il rischio diminuisce anche del 68%

Il periodo di rilevazione dell'attività fisica maschile corrisponde a circa 10-15 anni prima dell'eventuale malattia: ciò significa che i ricercatori hanno preso in esame la vita di un uomo in media di 65 anni, che si è tenuto in forma fisica costante quando aveva 50 anni, contro invece chi, alla stessa età, non si è esercitato altrettanto. Il campione era piuttosto elevato: 14mila uomini americani, osservati per circa 6 anni e mezzo, monitorati clinicamente e sottoposti a test fisico sotto sforzo. L'uomo più attivo fisicamente, sostengono gli studiosi americani, correrebbe un rischio del 68 per cento più basso di morte precoce per malattie cardiovascolari rispetto a chi invece non ha svolto alcun esercizio continuativo. I test si sono concentrati su quegli uomini cui era stato diagnosticato un cancro, monitorandone la risposta fisica: chi soffre dopo i 65 anni di cancro ai polmoni, se ha optato per il fitness nella sua mezza età, riscontra un rischio inferiore del 55 per cento di morte prematura per via di questa malattia. Nel caso del cancro del colon-retto invece la riduzione del rischio è pari al 44 per cento. È meno chiara (e la ricerca non dà dunque dati esaustivi in questo campo) invece l'associazione diretta tra durata della vita per chi ha un cancro alla prostata ed esercizio fisico.

Allenamento fisico: un marcatore importante

Per tutti e tre i tipi di cancro comunque (prostata, polmoni, colon-retto) è evidente come la tipologia di esercizio fisico consigliato durante la mezza età non debba essere troppo invasiva, segno che qualsiasi

siano le condizioni del paziente, è sempre bene provare a svolgere continuamente una seppur blanda esercitazione quotidiana. I ricercatori infatti parlano nel loro studio di “un piccolo aumento di esercizio nell’ottica della lotta alla sedentarietà”. Ma la vera scoperta della ricerca è quella che il fitness, proprio come la genetica, può diventare un marcatore interessante nella lotta al cancro e va dunque misurato e tenuto sotto controllo: da parte dei medici ma soprattutto dei pazienti.

Uno studio della Società Italiana di Diabetologia (SID)

La super-crescita del tumore 'rallentata' dalla metformina

di LARA LUCIANO

Uno studio che gli stessi esperti hanno sentenziato che «sarà funzionale allo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali e di nuove indicazioni per farmaci già in uso in maniera da interferire con l'onco-metabolismo della cellula tumorale». L'idea di andare a studiare questi meccanismi è partita dalla scoperta che i tumori per crescere rapidamente 'dirottano' gli zuccheri circolanti nel sangue all'interno della cellula tumorale per rifornirsi di energia e 'materiale' da costruzione. E si è visto che uno 'storico' farmaco antidiabetico, la metformina, sarebbe in grado di impedire questo 'dirottamento' rallentando in questo modo la crescita del tumore. Questa ricerca della Società Italiana di Diabetologia getta finalmente luce sui meccanismi messi in campo dal tumore per 'dirottare' il metabolismo cellulare a suo favore, per crescere sempre più velocemente. La metformina, infatti, sarebbe in grado di sventare questo 'dirottamento', andando così a ridimensionare i piani di crescita del cancro. Il tumore per favorire la sua crescita dirotta il metabolismo cellulare e lo plasma sulle sue necessità. Lo studio ap-

pena pubblicato sulla rivista scientifica Cell Cycle, a firma di Barbara Salani e colleghi del Dipartimento di Medicina interna dell'Università di Genova, ha chiarito i dettagli di questo 'dirottamento' e scoperto che la metformina, un farmaco molto importante per il trattamento del diabete, è in grado di 'mettere i bastoni tra le ruote' del tumore. Si tratta di una scoperta importante che si aggiunge alle altre, che suggeriscono un possibile ruolo di questo farmaco, come strategia anti-tumorale. «La SID continua a contribuire in maniera importante alle conoscenze sulla malattia, con i suoi circa 500 ricercatori attivi in tutte le Università e in molti ospedali italiani», afferma il professor Enzo Bonora, Presidente della Società Italiana di Diabetologia. «È interessante sottolineare che questi risultati sono ottenuti con fondi molto limitati. Se le disponibilità economiche fossero maggiori, i risultati sarebbero ancora migliori. Per sostenere la ricerca in diabetologia è stata creata l'associazione 'Diabete Ricerca' (www.diabetericerca.org) che raccoglie contributi anche minimi con la filosofia che poco da tanti, significa molto per la battaglia contro il diabete».



Enzo Bonora



Barbara Salani



Un'importante ricerca della Società Italiana di Diabetologia SID

Scoperto un meccanismo per 'rallentare' il tumore

Crescita ridimensionata grazie alla metformina, un farmaco antidiabetico

DI FLAVIA MARINCOLA

Una ricerca della Società Italiana di Diabetologia getta luce sui meccanismi messi in campo dal tumore per 'dirottare' il metabolismo cellulare a suo favore, per crescere sempre più velocemente. La metformina, un farmaco anti-diabete, sarebbe in grado di sventare questo 'dirottamento', andando così a ridimensionare i piani di crescita del cancro. Il tumore per favorire la sua crescita dirotta il metabolismo cellulare e lo plasma sulle sue necessità. Uno studio appena pubblicato sulla rivista scientifica *Cell Cycle*, a firma di Barbara Salani e colleghi del Dipartimento di Medicina interna dell'Università di Genova, ha chiarito i dettagli di questo 'dirottamento' e scoperto che la metformina, un farmaco molto importante per il trattamento del diabete, è in grado di 'mettere i bastoni tra le ruote' del tumore. Si tratta di una scoperta importante che si aggiunge alle altre, che suggeriscono un possibile ruolo di questo farmaco, come strategia anti-tumorale. Il gruppo genovese ha per infatti dimostrato che la metformina è in grado

di contrastare l'azione dell'IGF1 e dunque l'entrata di glucosio nelle cellule tumorali. Questo farmaco sembra inibire l'azione di IGF1 sull'enzima PKM2, 'disinnescandone' l'attivazione, prodotta dal fattore di crescita. L'alterazione del metabolismo del glucosio è uno dei 'marchi di fabbrica' del metabolismo delle cellule tumorali; i tumori sono infatti degli avidi consumatori di glucosio, che viene utilizzato per fornire 'carburante' alla rapida proliferazione cellulare, caratteristica delle neoplasie. Andando ad agire sulla PKM2, il tumore riesce a 'riprogrammare' il metabolismo della cellula, dirottandolo verso le sue necessità di crescita incontrollata. Ma mentre i fattori di crescita accelerano e amplificano questo fenomeno, la metformina lo contrasta, andando ad annullare l'effetto dei fattori di crescita, come l'IGF1. Questo rafforza le speranze di quanti stanno studiando l'azione di questo farmaco anti-diabete all'interno di 'cocktail' di terapie anti-tumore, nella speranza di dimostrare che anche la metformina può dare un suo valido contributo nella lotta contro i tumori.



Uno studio funzionale a nuovi medicinali



Barbara Salani

«Il trattamento con metformina – spiega la dottoressa Barbara Salani – si è rivelato molto efficace nel regolare il metabolismo delle cellule tumorali e impedire l'introito energetico indispensabile per la proliferazione e crescita di queste cellule. In uno studio parallelo, abbiamo osservato che questo farmaco può addirittura intercalarsi all'interno delle molecole e agire direttamente su di esse, impedendo al tumore di crescere. I nostri studi saranno funzionali allo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali e di nuove indicazioni per farmaci già in uso in maniera da interferire con l'onco-metabolismo della cellula tumorale». «La ricerca italiana sul diabete e le condizioni cliniche correlate, che si muove nell'alveo della Società Italiana di Diabetologia (SID), mostra sempre una grande vitalità - afferma il professor



Enzo Bonora

Enzo Bonora, Presidente della Società Italiana di Diabetologia - Lungi dal cullarsi sugli allori degli oltre 3000 lavori pubblicati negli ultimi 15 anni, infatti la SID continua a contribuire in maniera importante alle conoscenze sulla malattia, con i suoi circa 500 ricercatori attivi in tutte le Università e in molti ospedali italiani. È interessante sottolineare che questi risultati sono ottenuti con fondi molto limitati. Se le disponibilità economiche fossero maggiori, i risultati sarebbero ancora migliori. Per sostenere la ricerca in diabetologia è stata creata l'associazione 'Diabete Ricerca' (www.diabetericerca.org) che raccoglie contributi anche minimi con la filosofia che poco da tanti, significa molto per la battaglia contro il diabete». (F. MAR.)

Il genetista: «Avremo novità su invecchiamento e cancro»

L'INTERVISTA

Gemelli monozigoti, dna identico, tutti e due ingegneri, tutti e due astronauti e tutti e due ufficiali piloti. Per lo scienziato è una condizione unica. Perché alla rarità naturale, solo in un parto ogni quattromila nascono questi gemelli, si aggiunge la scelta di vita.

«Una situazione eccezionale, rispetto a tutti gli studi sulle coppie - spiega Giuseppe Novelli (foto) ordinario di Genetica e rettore dell'università Tor Vergata a Roma - perché si riesce a lavorare come non mai sull'influenza di genetica e ambiente».

Monitorare per un anno le condizioni psico-fisiche dei fratelli servirà a far luce su meccanismi degenerativi o sull'insorgenza di malattie?

«L'estrema diversità delle condizioni dei due potranno offrire nuove informazioni sull'invecchia-

mento come sulla crescita di un tumore. Lo studio dei gemelli ci ha dato fino ad oggi grandi aiuti nel disegnare i profili di malattie come il Parkinson, l'ulcera, il diabete, l'asma e l'ipertensione».

Su quali aspetti verrà messa la lente di ingrandimento?

«Su l'epigenetica. Diciamo che verranno analizzati i "vestiti" che indosseranno i loro geni in questo periodo. Mi riferisco alle molecole chimiche, per esempio. Secondo il

“vestito” indossato, dunque, la storia di un organismo prende una piega o un'altra».

Ha parlato di studi sull'invecchiamento, che cosa potrebbe uscire dall'esperimento?

«L'invecchiamento è caratterizzato dall'accorciamento dei telomeri, la parte finale dei cromosomi. Come dire, più si accorciano e più ci invecchiamo. Su questa trasformazione si concentreranno i ricercatori, si vedrà se i gemelli avranno gli stessi segni degenerativi».

E quale potrebbe essere una ric-

data sulla salute degli anziani di domani?

«La densità ossea, per esempio. Si avranno informazioni sullo scheletro, la sua forza e la sua tenuta nonostante l'avanzare dell'età. A confronto sarà messa un'eventuale differenza tra chi è in orbita e chi è rimasto a terra. Anche lo studio sull'invecchiamento cellulare avrà benefici. Mi riferisco a cuore e cervello».

E la genesi del tumore?

«La ricerca sui gemelli, finora, non ha dato chiarimenti significativi sulla nascita delle cellule tumorali».

Alla fine dello studio il mondo della scienza saprà tutto dei due? Anche l'ipotesi delle malattie che potrebbero colpirli?

«Al momento si sa che solo dieci ricercatori conserveranno tutti i segreti della loro mappa genetica, delle trasformazioni e delle ipotetiche patologie che potrebbero colpire i due astronauti. Due personaggi che hanno messo a disposizione il loro corpo, la loro psiche e la loro cultura devono, comunque, essere tutelati nella privacy. E così sarà».

Carla Massi



Melanoma avanzato, pembrolizumab funziona bene

Studi scientifici conclusi anticipatamente perché raggiunti gli endpoint primari

Lo studio randomizzato di fase 3 KEYNOTE-006 sull'utilizzo di Pembrolizumab, nei confronti di Ipilimumab, come trattamento di prima linea in pazienti con melanoma avanzato, ha soddisfatto i due endpoint primari di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale. Al punto tale che il trial clinico sarà concluso anticipatamente. Nel KEYNOTE-006, Pembrolizumab ha dimostrato una superiorità statisticamente e clinicamente significativa nel raggiungimento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione rispetto a Ipilimumab. Il profilo di sicurezza di Pembrolizumab in questo studio conferma quanto già dimostrato nei precedenti studi sul melanoma avanzato. Pembrolizumab è il primo anticorpo anti-PD-1 che, come farmaco, dimostra un vantaggio nella sopravvivenza rispetto allo standard of care attualmente utilizzato come trattamento di prima linea per il melanoma avanzato. Questi dati saranno presentati nella sessione plenaria di apertura del prossimo Congresso Annuale dell'American Association of Cancer Research (AACR) che si terrà a Philadelphia dal 18 al 22 aprile prossimo. «I risultati del nostro programma di studi clinici su Pembrolizumab aiuteranno a definire un nuovo paradigma di cura per il melanoma avanzato» ha commentato Roger Perlmutter, Presidente dei Laboratori di Ricerca Merck. (PAOLA MICHELANGELO)



SALUTE Prevenzione delle malattie del cavo orale

Screening contro i tumori alla bocca

Sette ospedali torinesi aderiscono alla prima Giornata della Otorinolaringoiatria indetta per il 10 aprile

Andrea Feltrinelli

■ Torino aderisce alla prima Giornata per la prevenzione otorinolaringoiatrica. E lo fa promuovendo screening gratuiti in diversi ospedali della città e della provincia: la Città della Salute e della Scienza, il presidio sanitario Gradenico, l'ospedale San Giovanni Bosco e il Maria Vittoria, l'ospedale Agnelli di Pinerolo e Rivoli, il presidio ospedaliero di Ciriè e l'ospedale civico di Chivasso. In tutte queste sedi, nella giornata del 10 aprile, gli specialisti saranno a disposizione per offrire un'intera mattinata di screening gratuito ad accesso libero. L'obiettivo dell'iniziativa, promossa dall'Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani con il patrocinio del **Ministero della Salute**, è quello di sensibilizzare la popolazione nei confronti delle malattie del cavo orale, in particolare dei tumori che in Italia colpiscono ogni anno dodici persone su 100mila abitanti, con un picco di massima incidenza intorno ai 50-60 anni di età. Sotto accusa ci sono fumo e alcol, ma anche la cattiva igiene orale, protesi dentarie traumatizzanti e virus del papilloma, oltre che una dieta povera di frutta e verdura. «Si tratta di patologie molto diffuse - spiegano dall'Associazione - e sono tante le cause che possono provocare l'insorgenza di questo genere di tumori, ma la prevenzione può essere un'ottima alleata. Una diagnosi precoce, attraverso metodiche semplici e non invasive, migliora la qualità della vita, consente interventi conservativi e meno invalidanti per tutto l'organismo e riduce i costi di terapia e riabilitazione».

Per questo gli specialisti AO-OI hanno deciso di mettere a disposizione la propria competenza per offrire un'intera mattinata di screening gratuito ad accesso libero negli ambulatori dei reparti di Otorinolaringoiatria degli ospedali delle principali città italiane, tra cui quelli del Torinese. Il paziente potrà rivolgere domande e chiedere informazioni ai medici e, in caso di screening con esito positivo, avere accesso a una visita di approfondimento. Ma non finisce qui: nel pomeriggio, sarà possibile assistere a conferenze, incontri informativi e momenti didattici dedicati al benessere del cavo orale e a ogni paziente sarà consegnato un vademecum con le indicazioni più importanti per prendersi cura del proprio sorriso, mettendo da parte le cattive abitudini, come il bere alcolici e il fumare, e trovando tutte le informazioni utili per prenotare le visite specialistiche e fare il test HPV orale.

«È importante diffondere consapevolezza su temi così importanti - sottolinea Domenico Cuda, presidente AOOI - . La prevenzione, soprattutto in una società come la nostra, sempre più esposta a stress e a cattive abitudini di vita, può essere davvero fondamentale. Mi auguro che in tanti aderiscano a questa iniziativa che coltiva anche l'obiettivo di far conoscere all'opinione pubblica il volto di un'otorinolaringoiatria diversa rispetto al comune immaginario. Siamo specialisti sensibili e attenti, da sempre vicini ai cittadini, impegnati in prima linea per difendere la loro salute e siamo certi che questa 1° Giornata Nazionale di prevenzione ne sarà ulteriore dimostrazione».



Dagli Usa nuove linee guida per smettere di fumare



29 marzo 2015

La necessità di fare meglio è lo stimolo che ha spinto l'associazione no profit National Comprehensive Cancer Network (Nccn) a sviluppare delle nuove linee guida per smettere di fumare. Queste procedure sono state presentate in occasione della 20a conferenza annuale del Nccn che si è tenuta dal 12 al 14 Marzo a Hollywood. "C'è una mancanza di meccanismi sistematici e consistenti per l'incoraggiamento alla cessazione nei pazienti con cancro negli istituti sanitari" ha affermato il dottor Peter G. Shields, dall'Ohio State University Comprehensive Cancer Center in Columbus, che presiede il gruppo di esperti che ha scritto le nuove linee guida.

"Nella mia pratica clinica, il 50% dei miei pazienti affetti da cancro del polmone, sono attivi fumatori" ha detto in un comunicato stampa, "e questa nuova linea guida stabilisce lo standard di cura e colma una lacuna esistente in quelle attuali".

Il dottor Shields ha aggiunto che esistono una serie di benefici nello smettere di fumare, soprattutto nei pazienti con tumore, in quanto la cessazione potrebbe migliorare la prognosi mentre continuare significherebbe aumentare il rischio di morte e di tumori secondari.

Essendoci già delle utili linee guida in vigore, alcuni membri della Nccn e l' American Association for Cancer Research hanno ritenuto fosse necessario focalizzare l'attenzione soprattutto nei soggetti con cancro. "Nonostante i benefici per la salute che ha lo smettere di fumare, solo il 50% degli oncologi lo consiglia ai pazienti, anche se una diagnosi di cancro è il momento adatto per insegnare questo ai pazienti" ha spiegato il dottor Shields.

Uno dei principali messaggi della linea guida è che non ci sono dei metodi stabiliti per aiutare il paziente a smettere di fumare, ma i medici dovrebbero prima identificare la tipologia di pazienti, distinguendoli in almeno 3 categorie, non fumatori, fumatori correnti ed ex fumatori; inoltre i medici dovrebbero fare attenzione soprattutto agli ex fumatori per evitare delle ricadute.

L'alto rischio di ricaduta è indicato da uno o più criteri quali il desiderio intenso, l'elevato stress, la convivenza con un fumatore, l'uso corrente di un trattamento di disassuefazione e l'uso di droghe (inclusa la marijuana).

“Ai pazienti ad alto rischio di recidiva potrebbe essere offerta una varietà di interventi, tra cui la farmacoterapia e la terapia comportamentale” ha detto il dottor Shields spiegando però che il paziente deve essere pronto a chiudere con il fumo, stabilendo, come prima cosa, la data della cessazione. “Per coloro che ancora non sono pronti”, aggiunge il dottor Shields, “si dovrebbe proporre una terapia sostitutiva con nicotina o vareniclina, così come si dovrebbero illustrare i benefici dello smettere di fumare”.

Per quanto riguarda gli strumenti da utilizzare, nella linea guida non sono raccomandati le sigarette elettroniche, l'agopuntura, l'ipnosi e gli integratori alimentari, a causa della mancanza di prove sufficienti sulla loro efficacia, tuttavia la farmacoterapia è efficace e consigliata.

È possibile utilizzare 3 linee di farmacoterapia:

- in prima linea la nicotina (cerotti e compresse o gomme da masticare, inalatori o spray nasali) o la vareniclina;
- in seconda linea la vareniclina più la nicotina o il bupropione più la nicotina
- in terza linea la vareniclina più il bupropione, con o senza nicotina, la nortriptilina (un antidepressivo triciclico), o la clonidina (agonista selettivo dei recettori alfa2-adrenergici).

Ci sono alcune avvertenze dei farmaci che bisogna tenere in considerazione nella farmacoterapia; ad esempio l'uso della vareniclina e del bupropione richiede che i pazienti debbano essere monitorati per lo sviluppo o il peggioramento di sintomi psichiatrici; il bupropione è controindicato nei pazienti con rischi di epilessia, in coloro che assumono inibitori dei Mao o tamoxifene, o in quelli con glaucoma ad angolo chiuso.

La terapia comportamentale, una delle pietre miliari nello smettere di fumare, include l'aiuto dei pazienti nell'identificare le situazioni "a rischio" (ad esempio, stress, alcol, altri fumatori e altri fattori scatenanti), ma il dottor Shields ha aggiunto che dovranno essere i pazienti ad accettare di evitare tali rischi e che la farmacoterapia senza la terapia comportamentale è meno efficace.

“Un approccio multimodale è la strategia più efficace per promuovere la cessazione del fumo” ha dichiarato l'Nccn, “Questo approccio include interventi farmacologici, consulenze comportamentali e il follow up per misurare la continuità della compliance”.

Monica Guarini

NCCN 20th Annual Conference. March 13, 2015.

[[chiudi questa finestra](#)]

Le nuove strategie anti-allergiche

I farmaci sono meglio tollerati, l'immunoterapia conferma la sua efficacia, ma dimostrano sempre di più la loro importanza anche le scelte nella dieta, negli arredi di casa e negli stili di vita per tenere lontano starnuti stagionali e reazioni agli alimenti e ai medicinali

A tavola probiotici e vitamina D si stanno dimostrando utili in chiave preventiva. Ma anche nell'abitazione si possono mettere in atto strategie efficaci, per esempio nelle scelte d'arredamento. E lasciare più tempo i bambini all'aria aperta si conferma importante

C'è uno stile di vita contro le **allergie**

Precauzioni in casa

Limitare tende, tappeti e librerie nella camera da letto, non farvi entrare animali domestici e usare aspirapolveri con filtro Hepa

Microclima
Per contrastare la formazione di muffe e l'accumulo di polvere servono umidità sotto il 50% e temperatura non oltre i 20 gradi

S

Secondo per diffusione solo a ipertensione e problemi articolari, le malattie allergiche sono in costante aumento in tutto il mondo da almeno una ventina d'anni. In Italia, fra il 1991 e il 2010,

gli adulti che soffrono di raffreddori allergici sono passati dal 17 al 25 % e quelli con l'asma dal 4,1 al 6,6 %. I giovanissimi non se la cavano meglio: «Al tasso di crescita attuale, nel 2020 la rinite colpirà la metà dei bambini e degli adolescenti» dice Walter Canonica, presidente della Società italiana di allergologia, asma e immunologia clinica. Per le casse dello Stato si prospetta un impegno gravoso, perché curare un singolo paziente costa circa 2 mila euro all'anno.

Per questo, sempre di più l'attenzione dei medici si concentra sulla prevenzione, oltre che sulle terapie. E un numero crescente di studi sta scoprendo strategie e stili di vita capaci di ridurre l'incidenza di starnuti, orticaria, occhi rossi e fiato corto. L'ultimo in ordine di tempo è stato presentato a Roma di recente: tirando le somme



delle ricerche disponibili, un gruppo di 25 esperti di tutto il mondo ha concluso che il consumo di alimenti contenenti microrganismi probiotici — come lattobacilli e bifidobatteri — riduce del 5% le probabilità di ammalarsi nei bambini ad alto rischio, che hanno cioè già un genitore o un fratello allergico. E l'effetto protettivo arriva anche al 10-15 % se latt fermentati e yogurt sono assunti dalle donne in gravidanza o che allattano. «Consumati con regolarità, i probiotici integrano e regolano la flora batterica intestinale, e modulano la risposta immunitaria e l'infiammazione, influenzando così su importanti processi che sono alla base delle allergie» si legge nello studio, pubblicato sulla rivista della World Allergy Organization. «Il beneficio è chiarissimo per l'eczema, ma riguarda molto probabilmente anche le altre forme allergiche» riassume Alessandro Fiocchi, responsabile di allergologia all'Ospedale Bambino Gesù di Roma, e coordinatore della ricerca.

Sotto l'attenzione dei medici ci sono però anche altre strategie. «Stiamo ora valutando l'effetto preventivo della vitamina D e delle sostanze prebiotiche, che influenzano positivamente la composizione della flora batterica intestinale» prosegue Fiocchi. Altre ricerche, in passato, hanno messo in evidenza quanto sia utile, per i bambini, giocare all'aria aperta e avere contatti con il terreno, frequentare i coetanei e ridurre per quanto possibile il ricorso ad antibiotici e antisettici nei primi mesi di vita.

Ulteriori misure permettono poi di limitare i rischi a tutte le età. «Sono particolarmente efficaci quelle che contrastano la formazione di muffe e l'accumulo di polvere in casa, — dice Canonica — principalmente, il controllo dell'umidità (mai oltre il 40-50 per cento) e della temperatura, che non dovrebbe superare i 20°C». Per ridurre ulteriormente l'esposizione agli acari è poi utile cambiare le lenzuola ogni 3-4 giorni e lavarle a 60° C, limitare la presenza di tende e tappeti, eliminare le librerie dalla camera da letto e non farvi entrare animali domestici, e usare

aspirapolveri con filtro Hepa. Un'analisi dell'American Academy of otolaryngology, pubblicata a febbraio, fa notare che questi stessi provvedimenti permettono anche di alleviare i disturbi in chi è già sensibilizzato. Per chi è allergico ai pollini, invece, il consiglio è, ovviamente, di non frequentare prati e giardini nei giorni in cui i livelli sono alti (dato facilmente reperibile nei calendari pollinici disponibili su internet), ma anche cambiarsi d'abito quando si torna casa e lavare più spesso i vestiti nella stagione critica.

«Esistono poi in commercio filtri da montare sulle automobili, che impediscono ai pollini di entrare nell'abitacolo e riducono l'esposizione mentre si viaggia» aggiunge Canonica.

Ma la strategia più efficace per controllare i disturbi resta l'immunoterapia, che si basa sulla somministrazione in dosi crescenti dell'allergene, e induce il sistema immunitario a tollerarne la presenza. «L'immunoterapia è indicata anche per i bambini ed esiste ormai per tutte le allergie respiratorie — spiega l'esperto —. Affinché funzioni è però indispensabile che la diagnosi (che nella grande maggioranza dei casi si esegue ancora con il test cutaneo) sia corretta e identifi chi con precisione la sostanza che scatena i sintomi. Studi recenti hanno dimostrato che quattro anni di trattamento conferiscono una protezione che ne dura in media otto».

A stagione dei pollini iniziata, chi non si è protetto può cercare conforto nei farmaci, in pillole o in spray. «Gli antistaminici di nuova generazione hanno effetti collaterali molto ridotti rispetto a quelli del passato, che potevano indurre sonnolenza» dice Canonica. Ma ridurre i sintomi è essenziale anche per i più piccoli.

«L'infiammazione costante delle vie aeree, determinata dalle malattie allergiche, può compromettere lo sviluppo del sistema respiratorio che si sta formando — conclude Fiocchi —. Spegnerla, anche usando i farmaci, previene problemi futuri».

Margherita Fronte

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Anti-acari

Utile contro starnuti, tosse e pruriti di stagione, la immunoterapia si rivela ora efficace anche per controllare l'asma allergica da acari. Una ricerca pubblicata a febbraio su *Annals of allergy, asthma & immunology*, dimostra che il vaccino, in tavolette da sciogliere sotto la lingua, allevia i sintomi e permette di ridurre il ricorso a farmaci cortisonici. L'entità dell'effetto dipende dalle dosi somministrate.

La teoria

In aumento anche per il calo delle nascite

Almeno due ipotesi potrebbero spiegare il boom delle allergie. La più accreditata sostiene che il modo di vivere tipico dei nostri tempi, lontano dalla natura e in ambienti detersi con frequenza quasi quotidiana, abbia ridotto il contatto con i batteri, che avrebbero invece un effetto protettivo. L'idea è che il sistema immunitario non adeguatamente stimolato finisca per reagire contro elementi che, normalmente, non dovrebbero scatenare alcuna risposta, come i

pollini. Per questo, tutto ciò che incrementa il contatto con i microrganismi previene le allergie. Ma c'è anche una seconda ipotesi, che chiama in causa la riduzione della natalità. «Nelle famiglie numerose, quasi mai terzo o quartogenito sono allergici — spiega Alessandro Fiocchi —. La natura del fenomeno non è stata chiarita; di certo, però, coinvolge il sistema immunitario ed è reso possibile dalle gravidanze precedenti».

M. F.

Cosa succede se la **tiroide** funziona troppo?

Gli esami

Dosaggi ormonali,
ecografia
e scintigrafia

Per stabilire se i livelli di ormoni tiroidei (triiodotironina o T3 e tiroxina o T4) nel sangue sono alterati occorre dosarli con un prelievo, insieme al TSH, l'ormone stimolante la tiroide, prodotto dall'ipofisi, ma coinvolto nel controllo dell'attività della tiroide. Altri esami utili per chiarire la causa dell'ipertiroidismo comprendono il dosaggio degli anticorpi anti tiroide, qualora si sospetti la malattia di Graves-Basedow; l'ecografia, per evidenziare la

presenza di noduli o di specifiche disomogeneità strutturali della tiroide; la scintigrafia tiroidea che prevede la somministrazione di una piccolissima quantità di un tracciante radioattivo in grado di essere incorporato specificamente dalle cellule tiroidee. In questo modo si possono evidenziare noduli iperfunzionanti, detti anche «caldi», che appaiono più intensamente captanti il tracciante radioattivo rispetto al tessuto circostante.

A. S.

Lo specialista

L'ipertiroidismo
va controllato soprattutto
negli anziani perché
fa «correre» il cuore

Gli ormoni tiroidei sono essenziali per la vita, perché sono coinvolti in tutti i meccanismi metabolici dell'organismo. A volte, però, la tiroide è un po' pigra o, al contrario, troppo attiva. In quest'ultimo caso si parla di ipertiroidismo, condizione da non sottovalutare, in particolare negli anziani, nei quali può compromettere ulteriormente un quadro cardiologico spesso già delicato. «L'ipertiroidismo rientra nell'ampio capitolo delle *tireotossicosi*, condizioni caratterizzate da livelli eccessivi di ormoni tiroidei nel sangue — spiega Alfredo Pontecorvi, professore di endocrinologia all'Università Cattolica e al Policlinico Gemelli di Roma —. L'ipertiroidismo è provocato da una maggiore produzione di ormoni da parte della tiroide. Livelli elevati di ormoni tiroidei nel sangue possono derivare anche da somministrazione esterna (per esempio, c'è chi li usa in modo illecito per dimagrire) o da infiammazioni della tiroide (come la tiroidite subacuta), in cui cellule tiroidee danneggiate si rompono e rilasciano in circolo gli ormoni. Può esserci quindi tireotossicosi senza ipertiroidismo».

Quali sono le cause più frequenti?

«La *malattia di Graves-Basedow* è la forma più diffusa di ipertiroidismo. È causata da autoanticorpi che si legano alle cellule tiroidee e le stimolano. Ha una predilezione per le donne, soprattutto tra i 20 e i 40 anni, ed esordisce spesso in modo rapido e violento. Altra causa frequente è l'*adenoma di Plummer*. In questo caso il fattore scatenante è un nodulo benigno

che produce troppi ormoni tiroidei. Un'altra forma di ipertiroidismo, conseguenza di carenza cronica di iodio alimentare, è il *gozzo multinodulare tossico*, causato da più noduli iperfunzionanti. L'ipertiroidismo si instaura lentamente e per questo si manifesta più spesso in età avanzata. Va curato bene perché può complicare un quadro cardiologico spesso già compromesso dall'età e da altre malattie intercorrenti».

Quali sono i sintomi caratteristici?

«Quando l'ipertiroidismo si instaura in modo graduale sono sfumati. La malattia di Graves-Basedow invece di solito dà disturbi più evidenti, fra cui aumento di volume della tiroide (*gozzo*), aumento della frequenza cardiaca, (che può richiedere un tempestivo intervento specie quando si trasforma in fibrillazione atriale, una perdita di ritmo da parte del cuore che pompa sangue in modo caotico), sudorazione eccessiva, rapido dimagrimento (anche 5-7 Kg in un mese), tremori, insonnia, nervosismo e stanchezza profonda e, infine, sintomi oculari, come gli occhi in fuori (*esoftalmo*). Con il tempo possono comparire diarrea, perdita dei capelli, alterazioni mestruali».

Quali sono le cure possibili?

«Si può ricorrere a tre strategie terapeutiche principali: trattamento farmacologico, terapia radio-metabolica e chirurgia. In prima battuta si ricorre alla terapia medica, che prevede principalmente la somministrazione di farmaci (metimazolo) che bloccano la sintesi degli ormoni tiroidei. In caso di tireotossicosi senza ipertiroidismo, per esempio in presenza di una tiroidite subacuta, si usa il cortisone per ridurre l'infiammazione. La terapia radio-metabolica, basata sulla somministrazione orale di una dose di iodio radioattivo, che si concentra nelle cellule tiroidee iperfunzionanti distruggendole, è di solito usata nei pazienti anziani che non rispondono alla terapia medica o presentano rischi per l'intervento chirurgico. L'approccio chirurgico prevede in genere l'asportazione dell'intera tiroide o di un solo lobo tiroideo nel caso dell'adenoma di Plummer».

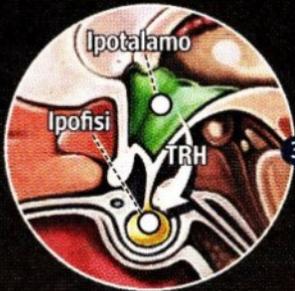
Antonella Sparvoli

© RIPRODUZIONE RISERVATA



L'**ipertiroidismo** è una condizione caratterizzata da un'eccessiva produzione e secrezione di ormoni tiroidei, causata da un'iperattività della tiroide. L'ipertiroidismo rientra nel capitolo più ampio delle **tireotossicosi**, malattie che comportano un aumento degli ormoni tiroidei nel sangue

Corriere della Sera / Mirco Tangherlini



LE CAUSE

Malattia di Graves- Basedow

È una patologia autoimmune che comporta la produzione di anticorpi che agiscono contro i recettori per il TSH. La conseguenza è una stimolazione dell'intera tiroide a produrre più ormoni. Colpisce soprattutto le donne tra i 20 e i 40 anni

Adenoma di Plummer

Si tratta di un nodulo tiroideo iperfunzionante che produce una grande quantità di ormoni tiroidei

Gozzo multinodulare tossico

È conseguenza della carenza di iodio. Comporta un aumento del volume della tiroide (gozzo) per la presenza di noduli, alcuni dei quali funzionalmente più attivi del restante tessuto. Si instaura lentamente nel tempo, per cui compare soprattutto negli anziani

Tiroidite subacuta di De Quervain

È un'infezione transitoria della ghiandola tiroidea, che di solito fa seguito a un'infezione virale. Nella fase iniziale, può comportare una liberazione eccessiva di ormoni tiroidei dal tessuto danneggiato

Uso di ormoni tiroidei esterni

Ormoni tiroidei esterni possono essere somministrati nel corso di terapie per tumori tiroidei e noduli. L'assunzione illecita di ormoni tiroidei a scopo dimagrante può causare tireotossicosi

GLI ORGANI PIÙ COLPITI

Cuore

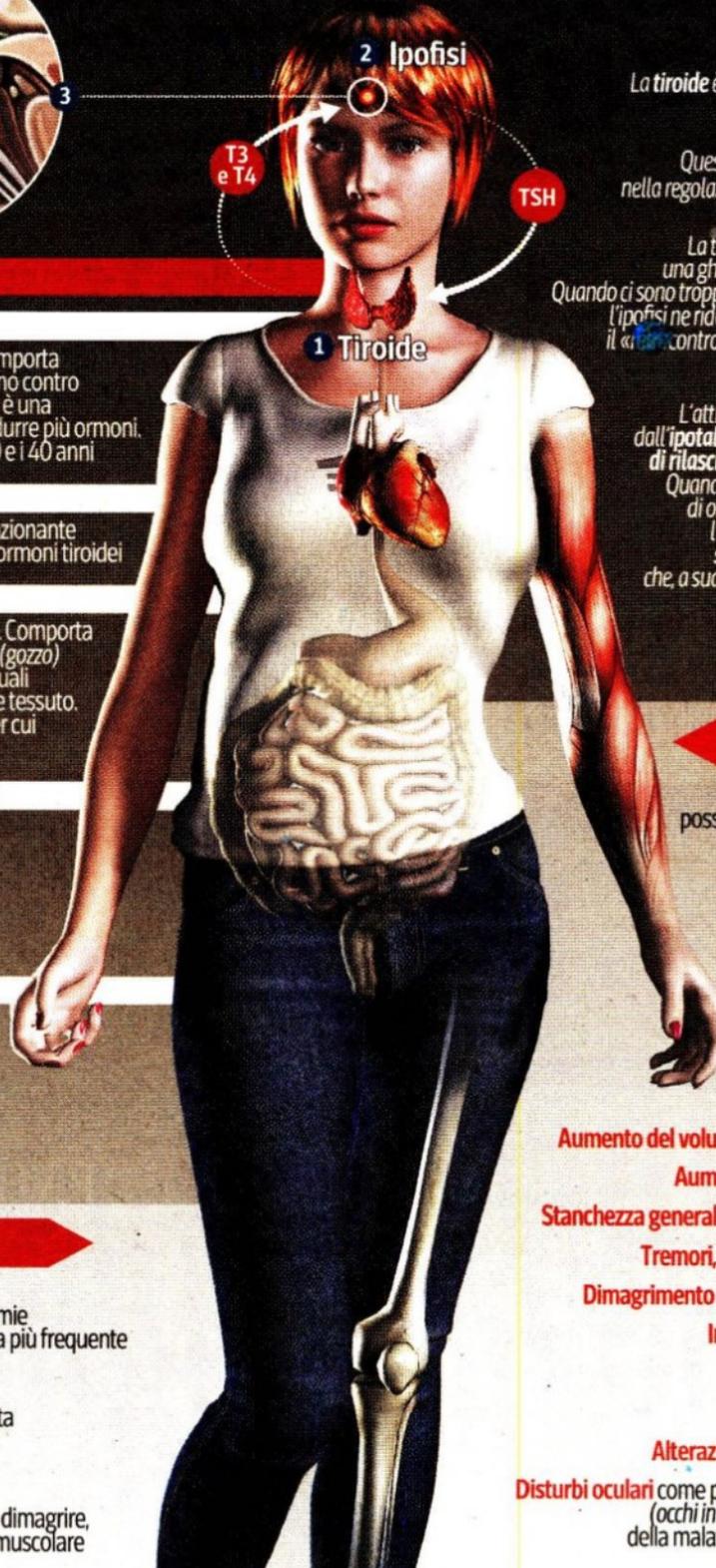
L'ipertiroidismo può provocare aritmie fino alla fibrillazione atriale, la causa più frequente di ictus negli anziani

Ossa

L'eccesso di ormoni tiroidei aumenta il riassorbimento dell'osso e aggrava l'osteoporosi

Muscoli

Gli ormoni tiroidei in eccesso fanno dimagrire, ma riducono soprattutto la massa muscolare



La **tiroide** è una ghiandola che produce **Triiodotironina (T3)** e **Tiroxina (T4)**. Questi due ormoni sono coinvolti nella regolazione dei processi metabolici

La tiroide è regolata dall'**ipofisi**, una ghiandola alla base del cranio. Quando ci sono troppi ormoni tiroidei nel sangue l'ipofisi ne riduce la produzione, mediante il «**feedback negativo**» della tiroide

L'attività dell'ipofisi è controllata dall'**ipotalamo**, che produce l'**ormone di rilascio della tireotropina (TRH)**. Quando occorre aumentare i livelli di ormoni tiroidei il TRH stimola l'ipofisi a rilasciare l'**ormone stimolante la tiroide (TSH)** che, a sua volta, induce la produzione di T3 e T4

I SINTOMI

In fase iniziale i disturbi possono essere molto sfumati, soprattutto negli anziani, nei quali, di solito, l'ipertiroidismo insorge in modo graduale

I primi sintomi a comparire sono in genere

Tachicardia (120-130 battiti al minuto a riposo)

Aumento del volume della tiroide (gozzo)

Aumento della sudorazione

Stanchezza generale, soprattutto muscolare

Tremori, soprattutto delle mani

Dimagrimento (anche rapido e notevole)

Irritabilità e nervosismo

Diarrea

Perdita dei capelli

Alterazioni del ciclo mestruale

Disturbi oculari come per esempio l'**esoftalmo** (occhi in fuori), tipico di chi soffre della malattia di Graves- Basedow

Per fare **sogni d'oro** conta anche quello che si mette in tavola

Attenti alla cena
Formaggi, cibi
speziati, cioccolato,
consumati alla sera,
potrebbero
essere forieri
di sonni agitati

Pancia troppo piena
brutti sogni mena: è un
vecchio proverbio, ma
che ci sia del vero ce lo
dice ora uno studio (pubblicato
su *Frontiers in Psychology*) nel
quale ricercatori canadesi, uti-
lizzando vari questionari, han-
no valutato su un campione di
382 studenti universitari para-
metri legati al sonno, ai sogni e
alle abitudini alimentari.

Secondo il 18% dei parteci-
panti i sogni erano influenzati
dal consumo di certi cibi o da
un pasto a tarda ora.
Tra gli alimenti più citati come
"istigatori" di sogni sia distur-
bati, sia bizzarri figuravano i

prodotti lattiero caseari seguiti
da cioccolato, dolci, cibi spe-
ziati e carne.

Fra le ipotesi dei ricercatori
il fatto che (oltre al peso delle
credenze relative a certi cibi) a
influire sui sogni—diretta-
mente o indirettamente attra-
verso un'interruzione del son-
no—siano i disturbi che in in-
dividui sensibili possono in-
sorgere in seguito al consumo
di determinati alimenti.

L'ipotesi sarebbe avvalorata
anche dalla frequenza con cui i
prodotti lattiero caseari sono
stati indicati come "istigatori"
di sogni inquieti e dalla elevata
diffusione della intolleranza al
lattosio nella popolazione ca-
nadese.

Infine, la vividezza dei sogni
è stata riportata con più fre-
quenza da chi era stato per più
tempo senza mangiare (per
esempio, da chi aveva cenato
molto presto) ed è risultata as-
sociata a una dieta più salutare.

«La nostra capacità di so-

gnare risente, comprensibil-
mente, di fattori esterni come
il cibo — sostiene Pierluigi Po-
liti, professore di psichiatria
all'Università di Pavia —. Tut-
tavia, i sogni continuano a rap-
presentare un contatto privile-
giato con il nostro mondo in-
terno e in questo senso, la
"competenza" del nostro orga-
nismo nel digerire cibi "pesan-
ti" può essere letta come una
metafora della nostra capacità
di metabolizzare, attraverso il
sogno, vicende reali, spesso
perfino più pesanti e indigeste
dei cibi stessi».

«In attesa di saperne di più,
— conclude Giuseppe Fatati,
presidente Associazione italia-
na di dietetica e nutrizione cli-
nica — puntiamo su cene leg-
gere e, se non siamo intolle-
ranti, anche sul tradizionale
bicchiere di latte tiepido che
può avere un effetto rilassan-
te».

Carla Favaro Nutrizionista
© RIPRODUZIONE RISERVATA

I consigli della buonanotte

Fate cosìperchè
✓ Seguite una dieta varia, ricca di frutta, verdura, cereali integrali e fonti proteiche magre	Vitamine, minerali e triptofano favoriscono la sintesi dei neurotrasmettitori che regolano il sonno
✓ Preferite pesci come salmone, alici, tonno e sardine	Contengono omega 3 e vitamina D che favoriscono un sonno ristoratore
✗ Evitate caffeina e alcol prima di andare a letto	La caffeina è uno stimolante e l'alcol induce il sonno, ma ne altera la fisiologia
✗ Evitate cene abbondanti e preparazioni troppo ricche di grassi	La digestione rende difficile l'addormentamento e la continuità del sonno

Corriere della Sera



LA DIAGNOSI

- In presenza di sintomi sospetti si eseguono alcuni esami del sangue per valutare i livelli del TSH e degli ormoni tiroidei liberi (FT3 e FT4)
- **Ormoni tiroidei normali con TSH basso** indicano un **ipertiroidismo subclinico**, con sintomi sfumati
- **Ormoni tiroidei alti e TSH basso** indicano invece un **ipertiroidismo conclamato**
- Altri esami utili, soprattutto se si ipotizza un'origine autoimmune, sono il dosaggio degli anticorpi anti-tiroide e degli anticorpi anti-recettore del TSH
- In genere si esegue anche l'**ecografia tiroidea** e la **scintigrafia tiroidea**, che permette di evidenziare se ci sono noduli iperfunzionanti o se è tutta la tiroide a funzionare di più

LE CURE

Terapia farmacologica

Di solito inizialmente si ricorre a farmaci che bloccano la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei (*metimazolo*)

Terapia radiometabolica

Si basa sulla somministrazione orale di una dose di iodio radioattivo che, concentrato nella tiroide, distrugge le cellule iperfunzionanti. Viene utilizzata soprattutto nei pazienti intolleranti ai farmaci, che presentano recidiva di ipertiroidismo alla loro sospensione o che hanno controindicazioni alla chirurgia

Terapia chirurgica

Prevede la rimozione totale (*per esempio nella malattia di Graves-Basedow*) o parziale della tiroide (*adenoma di Plummer*). In genere vi si ricorre in caso di recidive di ipertiroidismo e quando la tiroide risulta voluminosa o multinodulare

Nei casi in cui i livelli elevati di ormoni tiroidei nel sangue sono legati a danni alla ghiandola (*come per esempio nella tiroidite subacuta*), si ricorre a una terapia antinfiammatoria a base di cortisonici



Alfredo Pontecorvi

Professore di endocrinologia,
Università Cattolica,
Policlinico Gemelli,
Roma

Sclerosi multipla, fingolimod non solo intrappola i linfociti ma agisce sull'immunotolleranza



29 marzo 2015

Fingolimod, modulatore del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P) e primo farmaco orale modificante la malattia approvato per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente (RRSM) – esercita la sua attività modulatoria sulla malattia non solo bloccando la fuoriuscita dei linfociti dai linfonodi ma anche attraverso il riequilibrio del sistema dell'immunotolleranza attraverso la modulazione delle cellule che presentano l'antigene (APC). Lo ha evidenziato uno studio tedesco, i cui risultati sono apparsi online sul Multiple Sclerosis Journal.

Vari trial hanno dimostrato le riduzioni del tasso di recidive e delle misure di infiammazione alla risonanza magnetica (RM) ottenuti con fingolimod nei pazienti affetti da RRSM. «Per via della sua somiglianza strutturale all'S1P, fingolimod fosforilato può legare e attivare 4 sottotipi di recettore S1P su 5» ricordano gli autori, guidati da Felix Luessi, del Centro Medico Accademico dell'Università Johannes Gutenberg di Magonza (Germania). «Il trattamento con fingolimod causa una down-regulation di S1P1 portando a un intrappolamento delle cellule T nei linfonodi». Questo è il meccanismo d'azione noto.

«A tutt'oggi però l'effetto diretto di fingolimod sulle APC nella SM non è pienamente compreso» aggiungono. È stata dimostrata l'espressione di recettori S1P 1-4 su cellule dendritiche (DC) derivate da monociti e che la stimolazione di DC umane con S1P innesci un aumento del calcio intracellulare e fenomeni chemiotattici. «Studi in vitro hanno rivelato che la migrazione delle DC può essere mediata da S1P3: un effetto che può essere antagonizzato da fingolimod». Inoltre il farmaco «inibisce la chemiotassi nelle DC derivate da monociti in vitro e porta a una ridotta capacità stimolatoria delle cellule T, oltre che a modificazioni nei profili di secrezione delle citochine nei linfociti T, favorendo in vitro la differenziazione in T helper 2 (Th2)».

I monociti promuovono la migrazione delle cellule T attraverso la barriera ematoencefalica nel sistema nervoso centrale (SNC) e sono una sorgente fondamentale di mediatori infiammatori. «Uno studio ha dimostrato frequenze aumentate di monociti in seguito a terapia con fingolimod nel fluido cerebrospinale e nel sangue di pazienti con SM» aggiungono Luessi e collaboratori, mentre un'altra sperimentazione in vitro «ha fornito le prove che fingolimod agisce direttamente sui monociti per alterare l'espressione delle proteine di superficie».

Alla luce di questi dati, l'obiettivo dell'équipe tedesca è stato quello di chiarire l'impatto del trattamento con fingolimod su DC e monociti circolanti nei pazienti con SM. In 43 individui, che comprendevano sia pazienti affetti da SM trattati o non trattati con fingolimod sia soggetti sani, sono stati analizzati la frequenza e il fenotipo di DC e monociti direttamente ex vivo. Tali cellule sono state ulteriormente stimulate con lipopolisaccaride per determinare gli effetti funzionali del trattamento con fingolimod.

Nei pazienti trattati con fingolimod il numero assoluto delle DC CD1c+ e dei monociti non è apparso ridotto in modo significativo, a indicare che fingolimod non blocca la migrazione delle APC verso il sangue periferico. Il CD86 (ligando costimolatorio presente sulla superficie delle APC, fondamentale per l'attivazione e la sopravvivenza dei linfociti T) è risultato sovraregolato nelle DC CD1c+, la cui attivazione non è stata pertanto diminuita durante il trattamento con fingolimod.

In ogni caso – specificano gli autori – le analisi quantitative della trascrizione genica nelle cellule e nel contenuto proteico del supernatante tratto dalle DC CD1c+ e dai monociti ottenuti ex vivo hanno dimostrato una minore secrezione di TNFalfa, IL1-beta e IL-6 sotto stimolazione con lipopolisaccaride.

«Abbiamo verificato che il trattamento con fingolimod nei pazienti con SM sfocia in diversi cambiamenti significativi nelle popolazioni di DC e monociti in circolo» commentano gli autori «e che la sovraregolazione di CD86 nelle DC CD1c+ sta a indicare che l'attivazione è influenzata positivamente». Si ritiene che il CD86 espresso dalle DC sia coinvolto nelle risposte Th2. «La sovraregolazione di CD86 su DC "semi-mature" appare associata a induzione di tolleranza. Occorre considerare che l'estriolo, estrogeno specifico della gravidanza con efficacia terapeutica nella SM, genera DC convenzionali tollerogeniche con sovraregolazione di CD86, portando ad un outcome di malattia migliorato nell'encefalomielite sperimentale autoimmune. Quest'ultima, pertanto, osservata nel nostro studio sulle DC CD1c+ nel sangue dei pazienti trattati con fingolimod, indurrebbe una popolazione DC tollerogenica semi-matura con blocco della differenziazione».

Quanto al meccanismo di segnalazione S1P, ci sono prove che sia coinvolto nel traffico linfocitario ma la letteratura recente ha dimostrato che S1P è implicata anche in altre funzioni immunoregatorie. «È stato segnalato che fingolimod riduce la capacità delle DC mature di promuovere la risposta proinfiammatoria della cellule T in vitro» spiegano i ricercatori. «Questo effetto risulta mediato da una produzione ridotta di IL-12 e aumentata di IL-10 da parte delle DC, che determina una risposta Th2 piuttosto che Th1 da parte delle cellule T effettrici».

Di fatto, prosegue il team di Luessi, nei pazienti trattati con fingolimod sia le DC sia i monociti sono alterati nella loro immunogenicità. «È interessante notare» evidenziano gli studiosi che la modulazione dell'espressione citochinica è stata rinvenuta a livello di RNA messaggero, suggerendo un influsso di fingolimod sulla trascrizione genica, specificamente dei geni di TNFalfa, IL-1beta, MIP-1alfa e MIP-1 beta. Riguardo alla secrezione di citochine da parte delle DC, IL-1beta e IL-6 sono risultate ridotte in modo significativo». Va ricordato che, nell'uomo, l'IL-1beta è necessario per la differenziazione Th17 e che il TNFalfa, in aggiunta alla sua potenziale diretta tossicità, perpetua il processo infiammatorio attraverso il reclutamento di cellule.

«L'aumento di frequenza delle DC rilevato è molto probabilmente il risultato di un minore sequestro delle stesse, al contrario di quanto accade ai linfociti in risposta a fingolimod» precisano. «Abbiamo poi notato, nei pazienti trattati con fingolimod, un incremento relativo di DC convenzionali (CD1c+, CD16+ o cD141+) così come di DC plasmacitoidi. A tale proposito, si ritiene che le DC plasmacitoidi nella SM giochino un ruolo centrale nel network immunoregolatorio nell'SM per via della loro capacità tollerogenica».

«Valutati nel loro complesso i nostri dati indicano che fingolimod nei pazienti con SM esercita la sua attività modulatrice sulla malattia tramite un riequilibrio delle reti dell'immunotolleranza attraverso la modulazione delle APC che va ad aggiungersi all'effetto sul traffico linfocitario. Ciò sottolinea» concludono gli autori «la rilevanza delle APC come bersaglio terapeutico per influenzare il decorso della patologia».

Arturo Zenorini

Luessi F, Kraus S, Trinschek B, et al. FTY720 (fingolimod) treatment tips the balance towards less immunogenic antigen-presenting cells in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2015 Mar 2. [Epub ahead of print]

[leggi](#)

[[chiudi questa finestra](#)]