



Atti del Convegno L'eccellenza nella ricerca sulla salute della donna

Milano, 30 ottobre 2015

Conference Centre - Sito Espositivo Expo 2015

Prefazione: <i>A. Albini</i>	p. 3
Premessa: <i>F. Merzagora</i>	p. 5
Interventi introduttivi: <i>F. Biondelli, E. G. De Biasi, M. Scaccabarozzi</i>	p. 6

PRIMA PARTE

1. OMS: le dieci sfide per la salute della donna , <i>F. Bustreo</i>	p. 10
2. Uno sguardo sulla salute della donna , <i>W. Ricciardi, T. Sabetta</i>	p. 14

SECONDA PARTE

La ricerca: stato dell'arte

3. Ricerca oncologica e prevenzione nell'era della medicina personalizzata , <i>A. Albini</i>	p. 26
4. La ricerca cardiovascolare nella popolazione femminile , <i>P. Presbitero</i>	p. 35
5. Donne, dieta mediterranea e salute: un sodalizio secolare , <i>M. Bonaccio, L. Iacoviello, G. de Gaetano, M.B. Donati</i>	p. 37
6. I microbi e la salute umana , <i>L. Romani</i>	p. 45
7. Le malattie renali: perché studiarle , <i>A. Benigni</i>	p. 54
8. Le differenze di genere nel tabagismo e le malattie associate , <i>E. Negri</i>	p. 59

La ricerca innovativa

9. Immunoterapia dei tumori umani: la cura è dentro di noi , <i>L. Rivoltini</i>	p. 70
10. Infiammazione e tumori , <i>P. Allavena</i>	p. 81
Conclusioni , <i>E. Giorgetti</i>	p. 91
Biografie delle ricercatrici	p. 93



Donne di impatto e di “impact” per l'eccellenza nella ricerca sulla salute

Per la giornata intitolata “L'eccellenza della ricerca sulla salute della donna” ho proposto di coinvolgere delle ricercatrici e scienziate contraddistinte da un'alta produttività scientifica, definita da un parametro di grande interesse internazionale, ovvero l'“impact factor” e in particolare una sua interpolazione statistica chiamata “indice di Hirsch” o H-index. Sono donne di “impatto” dunque non solo nel senso che il loro lavoro impatta sulla società e sui progressi della conoscenza, ma, anche perché, attraverso la loro produzione scientifica letta e citata, si sono conquistate una posizione alta in questa specie di hit parade nella scienza, ovvero l' H-index.

Ci tengo a spiegare di cosa si tratta.

Le riviste scientifiche hanno un “impact factor”, una misura delle citazioni che gli articoli pubblicati mediamente ricevono in un anno. Anche gli scienziati hanno un impact factor, che dipende dal numero di volte che i loro articoli vengono citati dai colleghi.

L'indice di Hirsch o H-index rappresenta un numero che racchiude sia la produttività che l'impatto scientifico di una persona, nonché la continuità di questo impatto nel tempo e si basa su quante pubblicazioni di una stessa persona hanno ricevuto un numero alto di citazioni.

Ad esempio, H-index di 70 significa che 70 articoli di quell'autore/autrice sono stati citati più di 70 volte, e dunque, come dire, hanno fatto scuola o tendenza.

Il sito della VIA-Academy mostra la ‘classifica’ dei Top Italian Scientists (TIS).

Si tratta di un censimento degli scienziati italiani di maggior impatto in tutto il mondo, misurato con il valore di H-index,

Da quando la classifica è uscita ho trovato di interesse, nell'ottica della medicina di genere e del genere nella medicina, di andare a guardare come si posizionassero e quali fossero le donne italiane nell'ambito della ricerca in campo salute e biomedicina.

Estrapolandole da questa classifica abbiamo invitato alcune tra le donne scienziate italiane con maggior H-index, attive anche in comunicazione e realizzazione di alta progettualità nel campo della medicina, come nostre relatrici.

Con Onda abbiamo creduto e condiviso che donne che, tra tutte le difficoltà della ricerca biomedica, e quelle delle carriere femminili sono ancora più forti, potessero essere le migliori testimonial di un impegno di qualità verso discovery, conoscenze e cura.

Abbiamo anche inserito la relazione di un'esperta di una branca nuova della medicina, appunto la medicina di genere. Per il resto abbiamo lasciato carta bianca alle nostre scienziate sull'argomento, tutti di interesse top, perché potessero intervenire nell'ambito del loro campo di eccellenza.

Siamo orgogliose di questo programma, felici dell'adesione entusiasta delle colleghe e contiamo su un proficuo confronto tra diverse professioniste coinvolte nella ricerca biomedica e in sanità, riconosciute e citate nel mondo, nella prospettiva di nuove riflessioni ed azioni che possono avere ricadute positive per tutte le donne, e non solo.

Un libro che raccolga queste testimonianze scientifiche è un'opera di valore secondo noi unico, e un'occasione splendida di riunire sotto lo stesso “tetto” cartaceo le idee e le conoscenze di esperte mondiali che fanno onore al nostro Paese.

Prof.ssa Adriana Albini
Presidente, Comitato Scientifico Onda



Con grande piacere presento il volume realizzato in occasione del Convegno “L'eccellenza nella ricerca sulla salute della donna”, organizzato a Milano il 30 ottobre 2015 nell'ambito dell'esposizione universale EXPO2015.

Onda, come Osservatorio ormai da quasi dieci anni dedicato alla promozione e alla tutela della salute femminile, ha voluto essere presente in EXPO, un'occasione irrinunciabile per portare avanti con maggior forza la propria mission nell'educazione alla cultura della prevenzione, a partire dalle corrette scelte alimentari.

La nostra presenza in EXPO, in qualità di Civil Society Participant, si è declinata in molteplici attività dedicate al tema dell'alimentazione in relazione alla salute femminile: incontri istituzionali, indagini conoscitive, pubblicazioni divulgative, attività di informazione e offerta di servizi gratuiti presso gli ospedali premiati dall'Osservatorio con i Bollini Rosa per l'attenzione rivolta verso la salute femminile (www.bollinirosa.it).

Oltre al 5° Incontro istituzionale in collaborazione con l'OMS sul tema “Alimentazione e riflessi sulla salute della mamma e del bambino”, abbiamo affiancato a queste attività un altro evento scientifico, aperto al pubblico, in cui far intervenire le più importanti ricercatrici italiane con elevato impact factor in termini di attività di ricerca e produzione scientifica.

I dati nazionali più recenti (Istituto di ricerca sulla popolazione e le politiche sociali del Consiglio nazionale delle ricerche, Irpps-Cnr) evidenziano come in Italia la presenza femminile nella ricerca, in particolare in posizioni di rilievo e nelle sedi decisionali, sia ancora bassa: se all'inizio della professione si registra una sostanziale parità tra i due sessi (il 48% dei ricercatori sono donne e il 52% uomini), avanzando nella carriera, l'ago della bilancia si sposta nettamente a vantaggio dei ricercatori maschi che salgono al 76% del totale, mentre le ricercatrici restano solo al 24%. Se poi si considerano i dati relativi alle posizioni apicali, sono meno del 17% le donne che rivestono il ruolo di direttori di Istituti di ricerca e di Dipartimento.

Abbiamo dunque voluto dedicare uno spazio speciale in EXPO a queste donne di scienza che, con grande dedizione e determinazione, hanno sfidato il difficile mondo della ricerca, dando un contributo significativo nell'avanzamento delle conoscenze in tanti e diversi ambiti. Le tematiche trattate nel Convegno spaziano dall'oncologia alla cardiologia, dalla nutrizione alla microbiologia, dalle differenze di genere nelle problematiche associate al tabagismo alla nefrologia.

Rivolgo un ringraziamento speciale alla Professoressa Adriana Albini, Presidente del Comitato scientifico di Onda, che ci ha aiutato nella selezione delle relatrici, a tutte le ricercatrici che sono intervenute, donne di altissimo profilo e valore scientifico, e a Farmindustria, da sempre al nostro fianco nella promozione della Medicina di genere.

Dott.ssa Francesca Merzagora
Presidente, Onda

Interventi introduttivi

Con molto piacere esprimo le mie considerazioni in merito agli atti del convegno sulla salute della donna, questi argomenti hanno fatto parte del mio impegno sociale e politico soprattutto per quanto concerne il mondo del lavoro e del Welfare.

Gli sviluppi culturali, sociali e legislativi hanno portato una rilevante progressione nel riconoscere i diritti di pari opportunità delle donne.

Se da un lato in molti paesi del mondo c'è ancora un lungo percorso da fare ed iniziare, dall'altro in quelli più sviluppati ed emancipati molto è stato fatto e tante sono le norme a garantire e proteggere la piena realizzazione di questi diritti e la parità.

Il cammino non è ancora arrivato al traguardo e richiede ancora energia e determinazione, ma i risultati ottenuti erano impensabili fino a qualche anno fa e fanno ben sperare per il futuro.

Le donne sono quindi riuscite a ricoprire ruoli, funzioni e professioni fino a poco tempo fa ritenuti ancora esclusivi dei maschi, con risultati di grande valore. Purtroppo a queste conquiste non si sono aggiunti con uguale velocità risultati nel campo della salute.

Purtroppo l'appropriarsi di posizioni e professioni ritenute "maschili" ha comportato che anche le donne ne iniziassero i comportamenti rilevando una quota consistente epidemiologica di malattie che prima sembrava risparmiarle: le sindromi dismetaboliche, le malattie cardiovascolari respiratorie e quelle oncologiche degenerative. Si aggiunga che per molto tempo la ricerca e la terapia ha tenuto poco conto delle diversità della medicina di genere per cui le armi di contrasto garantite ai maschi sembrano meno efficaci e risolutive per le donne.

Per questo è particolarmente lodevole l'iniziativa del convegno che ci consegna una nitida fotografia della situazione e dell'epidemiologia delle malattie al femminile e dà spunti ed obiettivi per poter affrontare meglio il futuro delle donne e della loro salute, garantendo pari opportunità terapeutiche e protezioni migliori che tengano conto nella ricerca delle peculiarità di genere.

Sarà quindi fondamentale: che per la ricerca e le terapie, al fine di non falsarne la qualità si tenga conto della differenza di genere; che i programmi di screening rivolgano uguali attenzioni ed impegni ai diversi generi; infine che anche gli aspetti dietetici, nutrizionali e di stile di vita siano dedicati con uguale appropriatezza e attenzione nelle diversità di genere.

Tale impegno politico deve essere portato anche nelle maggiori assemblee istituzionali mondiali (ONU, OMS, FAO, ecc.) sperando che alle faticose conquiste di pari opportunità e diritti nel lavoro e nelle retribuzioni si aggiungano quelle di una garanzia più consapevole nel campo della salute della donna.

Le relazioni contenute in questi atti del convegno, così approfondite, rigorose e suffragate da solidi dati unite all'autorevolezza degli autori devono costruire la base delle premesse da cui partire e delle rilevanze di cui tenere conto.

In un Servizio Sanitario Nazionale e in Welfare aggiornato alle moderne esigenze, deve essere questa la missione strutturale che porti ad una interpretazione più autentica dell'art. 32, caposaldo della nostra carta costituzionale.

On. Franca Biondelli
Sottosegretario, Ministero del Lavoro e Politiche Sociali

Con tenacia e professionalità Onda ha colpito ancora con questo libretto che, in modo divulgativo e con stile scorrevole, affronta il tema della salute della donna valorizzando l'attenzione tutta femminile alla cura in una chiave di eccellenza che certifica la crescita della qualità femminile nella medicina non solo dal punto di vista delle collocazioni apicali, ma soprattutto per i contenuti, le curiosità e gli approcci metodologici nella ricerca.

Siamo longeve, più degli uomini, facciamo figli in età più avanzata delle donne straniere, beviamo e fumiamo meno degli uomini, ma faticiamo a smettere. Più magre, ma più pigre siamo abbastanza versate alla prevenzione, anche se con un divario fra Nord e Sud del Paese. Fino ad oggi abbiamo avuto il cuore più sano, ma il trend si sta invertendo. Insomma, per fare medicina di genere bisogna investire sulla prevenzione e su politiche attive più mirate nell'attività clinica e nella programmazione degli interventi a livello territoriale.

Questo il quadro generale, a cui seguono piccoli preziosi saggi ad opera di eccellenze femminili sulla prevenzione oncologica e sulla dieta mediterranea, seguita maggiormente, ahì noi, dalle donne di classi sociali elevate, vero e proprio campanello d'allarme per le conseguenze della crisi sulla salute (anche) delle donne. Resta da chiarire l'affermazione secondo cui la vita di coppia migliora le strategie di prevenzione e di stile di vita salutare: è vero che la solitudine aumenta l'uso di cioccolata e di alcol, ma un matrimonio infelice non induce alla sobrietà, non vi pare?

Continuando la lettura si scoprono cose interessantissime sugli onnipresenti microbi, sulle malattie renali e sulle nuove tecniche di medicina rigenerativa, a dimostrazione che la ricerca fa passi da gigante e meriterebbe una maggiore attenzione finanziaria ma non solo da parte dello Stato, e un po' di coraggio in più da parte dei governi che dovrebbero convincersi una volta per tutte che la ricerca è decisiva per la crescita e per la qualità di vita.

E che dire delle vette raggiunte dalla immunoterapia: la cura può essere dentro di noi! Impariamo a capire i segnali che ci invia il corpo, e stiamo attente alle infiammazioni, veri e propri vettori di malattie.

La conclusione migliore è quella prodotta da Onda con la strategia dei Bollini Rosa, quelli per gli ospedali "amici delle donne".

In conclusione posso dire che abbiamo fra le mani un libro, un manuale, una guida pratica e un'eccellente divulgazione scientifica pensata, voluta e realizzata dalle intelligenze femminili. Mi auguro abbia una grande diffusione anche nel mondo della politica e delle Istituzioni, preposte a deliberare in modo informato, cioè a fare buone leggi e comprensibili.

Questo libro è un tentativo riuscito di riflessione sulla medicina di genere, dalla quale può nascere un'occasione di migliore salute per tutti, uomini e donne. Come sempre è dalle donne che può nascere il meglio che deve ancora venire.

Pres. Sen. Emilia Grazia De Biasi
Presidente, Commissione Igiene e Sanità, Senato della Repubblica

La ormai tradizionale collaborazione tra Farmindustria e Onda, la nostra comune determinazione nell'assicurare sempre più elevati standard di qualità ed efficacia delle cure a difesa della salute della donna si riaffermano e sono illustrate da questo convegno che mette a tema l'eccellenza della ricerca e dell'innovazione, capisaldi del lavoro dell'industria farmaceutica a beneficio della salute di tutti. Da anni ormai siamo al lavoro per "fare squadra" tra imprese, operatori e Istituzioni di fronte a sfide che nessuno può vincere da solo.

Questa sinergia è chiaramente un imperativo per gli attori del sistema salute nel momento in cui emergono in tutta la loro importanza, e certamente non solo in Italia, due grandi fenomeni della nostra società e dell'industria: da una parte la questione della sostenibilità dei sistemi sanitari e di welfare, collegata ai cambiamenti demografici e sociali e all'evoluzione economica globale, dall'altra l'innovazione continua di cui le imprese del farmaco sono modello.

Si aprono prospettive prima impensate sulla strada di una medicina sempre più personalizzata, fondata sul paziente e non su modelli astratti e indifferenziati di assistenza. Proprio qui si rivela il felice connubio tra la vocazione delle nostre imprese e la medicina di genere, il cui perno è l'appropriatezza delle cure, l'attenzione alla diversità e alle peculiarità che la salute della donna richiede.

Appropriatezza vuol dire maggiore efficacia ma in definitiva anche sostenibilità. Basti pensare a quante prestazioni onerose per il sistema sanitario, quanti ricoveri vengono evitati. Richiamo qui un solo dato che però rivela immediatamente un aspetto forse non sufficientemente ricordato dell'importanza di una medicina sempre più a misura di paziente: un anno di assistenza farmaceutica costa 271 euro a fronte di circa mille euro di assistenza ospedaliera.

Anche in considerazione del ruolo della donna nella società e nei comparti produttivi e innovativi del sistema economico, come ben sappiamo nelle industrie del farmaco, dati come quello appena citato ci dicono dell'impatto in termini di qualità della vita e in generale di progresso economico e civile che comporta una popolazione via via più in salute e libera di dedicarsi ai propri legittimi interessi, ai propri sogni.

La strada è lunga e difficile, lo sappiamo, ma noi ci crediamo, e il nostro comune impegno dimostra che per noi il domani è davvero già qui, nelle idee e nelle persone che, ciascuna secondo il suo ruolo e vocazione, non si stancano di lavorare a quel sistema salute che è premessa di progresso e qualità della vita.

Massimo Scaccabarozzi
Presidente, Farmindustria



PRIMA PARTE

1. OMS: le dieci sfide per la salute della donna

A cura di: Dott.ssa Flavia Bustreo*

A quindici anni di distanza dal lancio degli *Obiettivi dello Sviluppo del Millennio* la comunità internazionale si accinge ad ultimare l'agenda globale Post-2015 lanciata a Settembre 2015, in occasione dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite. In questo contesto l'Organizzazione Mondiale della Sanità si sta impegnando affinché la salute delle donne e dei bambini, così come la salute degli adolescenti, rimangano una priorità all'interno dell'agenda globale e dell'agenda dei paesi.

Gli impegni assunti con la *Strategia Globale per la Salute delle Donne e dei Bambini* del 2010, vengono oggi amplificati e rinnovati con la stesura della nuova *Strategia Globale per la Salute delle Donne, dei Bambini e degli Adolescenti*. La nuova *Strategia Globale*, lanciata dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite nel settembre 2015, indica gli obbiettivi da realizzare nell'arco di tempo 2016-2030.

La nuova Strategia si rivolge principalmente ai paesi ed ai suoi politici e leader, chiamandoli a divenire promotori del cambiamento e del miglioramento delle condizioni di vita e di salute delle donne, dei bambini e degli adolescenti nel mondo. Ma è anche a queste donne, questi bambini e questi adolescenti che la nuova Strategia si rivolge direttamente, così come alle loro famiglie e comunità, perché diventino essi stessi fautori del cambiamento, e chiedano a gran voce che il loro diritto alla salute venga tutelato e rispettato.

In linea con gli *Obiettivi di Sviluppo Sostenibile*, la *Strategia Globale* propone la realizzazione di programmi che siano pensati, realizzati e guidati dagli stessi paesi così come resi fattibili da investimenti sostenibili. Allo stesso tempo chiede la realizzazione di sistemi sanitari più solidi, dotati di personale qualificato e capace di dare un servizio alla popolazione che sia adeguato e di qualità. Chiede che tutte le donne, i bambini e gli adolescenti abbiano accesso ai servizi di prevenzione, alle cure ed al trattamento in qualunque momento ed in qualunque posto ne abbiano bisogno.

E perché questo possa realizzarsi chiede alla comunità internazionale e ai paesi di realizzare approcci innovativi al finanziamento, allo sviluppo dei prodotti e ad efficienti servizi sanitari. Chiede inoltre che la comunità internazionale sviluppi dei meccanismi di monitoraggio e valutazione capaci di assicurare che gli impegni presi vengano poi rispettati. È quella parola che in inglese definiamo "accountability" e che vede ogni soggetto impegnato nel miglioramento della salute delle donne, dei bambini e degli adolescenti responsabile per i risultati e gli obiettivi raggiunti.

Garantire la salute e il benessere delle donne, dei bambini e degli adolescenti è parte integrante dell'obiettivo di porre fine alla povertà estrema, come definito dagli *Obiettivi di Sviluppo Sostenibile* nel contesto della più ampia agenda Post-2015 e ci auguriamo che la nuova *Strategia Globale* funga da volano ed incentivo nella realizzazione di questi obiettivi nell'arco dei prossimi 15 anni.

Molto è stato fatto in questi ultimi quindici anni. La *Strategia Globale* lanciata nel 2010 ha mobilitato l'impegno non solo da parte del settore sanitario e degli addetti ai lavori, ma ha anche generato un impegno politico rispetto ai soggetti più deboli. La salute delle donne e dei bambini ha guadagnato uno spazio prioritario nell'agenda dei paesi e molto è stato fatto per far comprendere come morti di fatto prevenibili possano essere evitate.

A livello globale la mortalità infantile è diminuita del 49%, così come quella materna del 45% in un periodo analizzato che va dal 1990 al 2013. (1,2) Importanti passi avanti sono stati fatti in

* Vice Direttore generale per la Salute della Famiglia, delle Donne e dei Bambini, Organizzazione Mondiale della Sanità

numerose aree quali l'accesso alla contraccezione, la lotta alla fame ed alla malnutrizione, la sfida contro malattie quali l'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi.

Molto è stato fatto, ma molto ancora rimane da fare. È tempo ora di ottimizzare i risultati ottenuti e fare in modo che i benefici sulla popolazione siano esponenziali. Troppe donne e troppi bambini sono ancora vittime di cause di morte troppo spesso prevenibili. Troppi adolescenti non hanno accesso ad informazioni e servizi sanitari essenziali per uno sviluppo sano. Milioni di donne, bambini ed adolescenti non hanno ancora accesso o hanno solo un accesso limitato a servizi essenziali e di qualità così come anche ad opportunità di partecipare allo sviluppo sociale, economico, ambientale e politico della propria comunità.

E molte ancora sono le cause di morte che colpiscono le donne, motivi che non mi lasciano dormire tranquilla, e per i quali nessuno di noi dovrebbe dormire tranquillo. Questo per il solo fatto che in alcuni paesi del mondo il diritto alla salute viene sistematicamente negato e livelli di salute adeguati non vengono raggiunti.

In questo quadro l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha identificato delle priorità, secondo quanto segue. (3)

Cancro: i due dei tumori che più comunemente colpiscono le donne sono il cancro al seno ed il cancro al collo dell'utero. Diagnosticare precocemente queste due tipologie di cancro è la chiave per salvare le donne che ne sono colpite e per fare in modo che sopravvivano e continuino a vivere sane. Gli ultimi dati raccolti a livello globale mostrano che ogni anno circa mezzo milione di donne muore di cancro del collo dell'utero e mezzo milione a causa del cancro al seno. La stragrande maggioranza di questi decessi si verifica nei paesi a basso e medio reddito, dove screening, prevenzione e trattamento sono quasi inesistenti, e dove la vaccinazione contro il virus del papilloma umano non è ancora molto diffuso.

Salute riproduttiva: cause legate alla salute sessuale e riproduttiva sono responsabili di un terzo dei problemi di salute che colpiscono le donne di età compresa tra i 15 ei 49 anni. Il sesso non sicuro è un importante fattore di rischio - in particolare per le donne e le ragazze che vivono nei paesi in via di sviluppo. Proprio per questo motivo è fondamentale poter garantire l'accesso alla contraccezione e ad i servizi di pianificazione familiare per quei 222 milioni di donne che ad oggi non ne hanno accesso.

Salute materna: ad oggi le donne godono finalmente di una migliore assistenza durante la gravidanza ed il parto nonché rispetto alle malattie ed alle complicazioni ad essi correlate. Ma non tutte le donne del mondo possono godere dei benefici derivanti da questi risultati ottenuti. Nel 2013 quasi 300.000 donne sono morte a causa di complicazioni legate alla gravidanza e al parto. Se solo queste donne avessero avuto, ad esempio, accesso a servizi di pianificazione familiare e ad alcuni altri fra i servizi di base, la maggior parte di queste morti si sarebbero potute evitare.

HIV: a tre decenni dallo scoppio dell'epidemia di AIDS, ancora oggi giovani donne sono costrette a portare il peso di nuove infezioni da HIV. Troppe giovani donne devono ancora lottare per proteggersi contro la trasmissione sessuale del virus HIV e per ottenere il trattamento di cui hanno bisogno. Questo le rende anche particolarmente vulnerabili ad altre malattie quali ad esempio la tubercolosi - una delle principali cause di morte nei paesi a basso reddito fra le donne dai 20 ai 59 anni di età.

Le infezioni sessualmente trasmissibili: ho già menzionato l'importanza di proteggersi dal virus dell'HIV così come dal papillomavirus umano (HPV) (la più comune al mondo fra le infezioni sessualmente trasmissibili). Ma è necessario fare un ulteriore sforzo per prevenire e curare anche altre malattie quali la gonorrea, la clamidia e la sifilide. La sifilide non trattata è responsabile ogni anno di più di 200.000 parti di feti morti e di morti fetali precoci, e per la morte di oltre 90.000 neonati.

Violenza sulle donne: le donne possono essere soggette a diverse forme di violenza, ma la violenza fisica e sessuale - sia da parte del partner che di un qualunque altro soggetto - è particolarmente difficile da digerire. Oggi, una donna su tre al di sotto dei 50 anni ha subito una forma di violenza fisica e/o sessuale da parte del partner, o violenza sessuale da parte di una persona diversa dal partner. Queste forme di violenza colpiscono le donne nella loro salute sia fisica che mentale, ed hanno degli effetti che si vedranno sia nel lungo che nel breve termine. È fondamentale che gli operatori sanitari siano pronti e preparati per affrontare casi di violenza, in modo tale da poter dare il supporto necessario ed adeguato sia nella prevenzione della violenza che nell'assistenza delle donne colpite.

Salute mentale: l'evidenza scientifica ci dice che le donne sono più inclini degli uomini a soffrire di ansia, depressione e disturbi somatici. La depressione è il problema di salute mentale più comune fra le donne e il suicidio una delle principali cause di morte per le donne al di sotto dei 60 anni. Sensibilizzare le donne rispetto ai problemi legati alla salute mentale, e dare loro il coraggio e la fiducia per chiedere aiuto, è un fattore di vitale importanza.

Le malattie non trasmissibili: nel 2012, circa 4,7 milioni di donne sono morte a causa di malattie non trasmissibili prima di raggiungere l'età di 70 anni, e la maggior parte di loro viveva in paesi a basso e medio reddito. Sono morte a causa di incidenti stradali, di consumo pericoloso di tabacco, abuso di alcool, droghe e sostanze stupefacenti, o a causa di obesità, con oltre il 50% delle donne in sovrappeso in Europa e nelle Americhe. Aiutare le donne e le ragazze ad adottare stili di vita sani nella fase iniziale della loro vita è la chiave per una vita lunga e sana.

Adolescenza: le ragazze adolescenti devono affrontare una serie di sfide per quanto concerne la loro salute sessuale e riproduttiva: le malattie sessualmente trasmissibili, l'HIV, e la gravidanza. Circa 13 milioni di ragazze adolescenti, fino a 20 anni di età, partoriscono ogni anno. Complicazioni legate a queste gravidanze e parti sono una delle principali cause di morte per queste giovani madri. Molte giovani donne soffrono inoltre le conseguenze di aborti a rischio. (4)

Invecchiamento: avendo lavorato spesso in casa, le donne più anziane possono avere minori benefici e pensioni più svantaggiate, così come un minore accesso alle cure mediche e ai servizi sociali rispetto agli uomini. Un maggiore rischio di povertà, unito ad altre condizioni legate all'invecchiamento, quali ad esempio la demenza, mettono le donne anziane ad un maggiore rischio di abusi e, in generale, di cattive condizioni di salute.

Quando penso alle donne ed alla loro salute a livello globale, cerco sempre di ricordarmi che numerosi passi avanti sono stati fatti negli ultimi anni. Sappiamo cosa fare, sappiamo come usare le nostre conoscenze e vi è un maggiore impegno politico. L'accesso ai servizi sanitari, con particolare riferimento ad esempio alla salute sessuale e ri-

produttiva, è decisamente aumentato in alcuni paesi. E questo ha a che fare con la salute, ma è da inserire all'interno di un quadro ben più ampio dove fattori quali l'educazione e l'accesso alla vita pubblica rappresentano dei fattori determinanti. L'aumento dei tassi di iscrizione per le ragazze, così come una maggiore partecipazione alla vita politica da parte delle donne, sono due fattori da tenere fortemente in considerazione e che possono incidere sulla possibilità di un reale cambiamento.

Ma non ci siamo ancora. Non possiamo accontentarci perché ancora nel 2015 per troppe donne, in troppi paesi, l'emancipazione rimane una chimera, una frase retorica per abbellire un discorso politico. Ancora troppe donne sono escluse, non hanno la possibilità di ricevere un'istruzione, di auto-sostentarsi, e di avere accesso ai servizi sanitari in qualunque momento e luogo ne abbiano bisogno.

Ed è proprio per queste ragioni che l'Organizzazione Mondiale sta lavorando ogni giorno duramente per rafforzare i sistemi sanitari e fare in modo che i paesi abbiano solidi sistemi di finanziamento e un numero adeguato di operatori sanitari, preparati e motivati.

La Strategia Globale per la Salute delle Donne, dei Bambini e degli Adolescenti si propone di vincere queste sfide e noi siamo pronti a lottare per garantire un futuro migliore e garantire un miglioramento delle condizioni di vita e sviluppo, e di salute, che siano adeguate, eque, e sostenibili nel tempo.

Bibliografia

1. WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank, United Nations Population Division. Trends in maternal mortality: 1990 to 2013. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. UNICEF, WHO, World Bank, UN-DESA Population Division. Levels and trends in child mortality 2014, 2014.
3. Sixty-eight World Health Assembly, A68/16, Women and health: 20 years of the Beijing Declaration and Platform for Action.
4. Sixty-eight World Health Assembly, A68/15, Adolescent health.

2. Uno sguardo sulla salute della donna

A cura di: Prof. Walter Ricciardi*, Dott.ssa Tiziana Sabetta**

Lo sviluppo di una medicina critica, *gender oriented*, orientata cioè a cogliere le differenze di genere rispetto ai processi di salute e malattia, è l'obiettivo a cui da anni si cerca di tendere, poiché le diversità, non solo anatomiche/fisiologiche ma anche biologiche, funzionali, culturali e psicologiche che caratterizzano i due generi, determinano significative differenze riguardo l'insorgenza, l'andamento e la prognosi di molte malattie.

Solo attraverso la conoscenza in ambito clinico-epidemiologico e sanitario-assistenziale è possibile delineare un quadro generale dello stato di salute delle donne ed evidenziare le aree di maggiore criticità. Per fare ciò, sono stati selezionati una serie di indicatori atti ad evidenziare le diverse esigenze dell'universo femminile cercando, anche, di non relegare gli interessi per la salute della donna ai soli aspetti specifici correlati alla riproduzione.

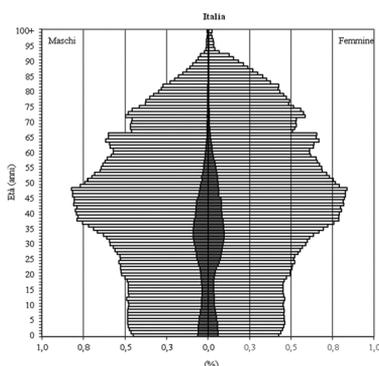
Partendo da un esame di contesto della popolazione *in toto*, sono stati trattati diversi argomenti riguardanti i principali bisogni di salute della componente femminile e l'erogazione dei servizi di assistenza sanitaria che, nel loro insieme, ci hanno permesso di evidenziare la situazione presente nel nostro Paese.

Aspetti demografici

La conoscenza della struttura demografica della popolazione per età e genere rappresenta il punto di partenza per la comprensione dei principali bisogni di salute di un Paese. Infatti, solo conoscendo la distribuzione per età e genere di una popolazione è possibile adattare l'offerta sanitaria dei servizi, erogati dalla rete territoriale e ospedaliera, alla domanda di assistenza che ne deriva.

Dalla rappresentazione grafica della struttura della popolazione residente, riferita all'Italia nel suo complesso (Fig. 1), risulta evidente come il processo di invecchiamento dei cittadini sia piuttosto avanzato in quanto la quota dei giovani è contenuta, mentre il peso degli anziani è molto consistente.

Fig. 1 - Piramide dell'età (anni) per genere (valori percentuali): italiani e stranieri in Italia - Situazione al 1 gennaio 2013



Nota: all'interno della piramide, con il colore più scuro, è rappresentata la popolazione residente straniera.

Fonte dei dati: Rapporto Osservasalute. Anno 2014.

Ciò implica la necessità di adottare strategie e misure di intervento in grado di fronteggiare le conseguenze dell'invecchiamento della popolazione, sia per quanto riguarda lo stato di salute che l'offerta di assistenza.

* Presidente, Istituto Superiore di Sanità

** Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

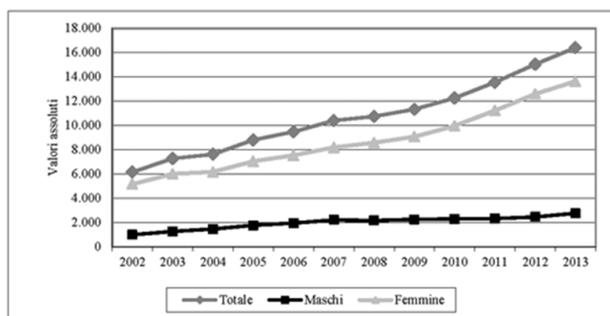
Da osservare è il rapporto tra generi che, nelle età più avanzate, presenta un forte sbilanciamento a favore delle donne che godono di una sopravvivenza più elevata.

All'interno della piramide, con il colore scuro e tutt'altro che trascurabile, è rappresentata la quota di residenti stranieri, maggiormente concentrata nelle età giovanili e centrali.

Questi studi, in generale, sono fondamentali per il dimensionamento e la programmazione dei servizi socio-sanitari e, quindi, per adattare l'offerta alla domanda di assistenza.

Importante è anche sottolineare l'incremento consistente negli ultimi anni della popolazione ultracentenaria che, nel periodo 2002-2013, è più che raddoppiata passando da poco più di 6.100 unità ad oltre le 16.000. In questo specifico segmento di popolazione la componente femminile è più numerosa: nel 2013, infatti, le donne rappresentano l'83,2% del totale degli ultracentenari (Fig. 2).

Fig. 2 - Popolazione (valori assoluti) ultracentenaria per genere - Anni 2002-2013



Fonte dei dati: Rapporto Osservasalute. Anno 2014.

Relativamente al Tasso di fecondità totale (Tft) l'Italia è uno tra i Paesi europei in cui esso è più contenuto.

Nel 2012, il Tft (1,42 figli per donna - Tab. 1) si mantiene su livelli prossimi a quelli registrati negli ultimi anni risultando inferiore al livello di sostituzione che garantirebbe il ricambio generazionale (circa 2,1 figli per donna). Il processo di ripresa della fecondità, quindi, iniziato dal 1995 e imputabile sia alla crescita dei livelli di fecondità delle over 30 anni e sia all'apporto delle donne straniere, sembra arrestarsi.

A livello territoriale, i valori più alti si registrano nel Settentrione, mentre le regioni del Sud e le Isole continuano a caratterizzarsi per una fecondità più contenuta. Nello specifico, i valori maggiori si registrano nella PA di Bolzano (1,67 figli per donna), nella PA di Trento (1,60 figli per donna) e in Valle d'Aosta (1,57 figli per donna). Le regioni in cui si registra un Tft particolarmente basso, invece, sono Basilicata, Molise e Sardegna (rispettivamente, 1,20; 1,18 e 1,14 figli per donna).

Tab. 1 - Numero medio sul totale delle nascite di figli per donna ed età media (anni) delle madri al parto per regione - Anno 2012

Regioni	Numero medio di figli per donna			Età media delle madri al parto		
	Totale	Italiane	Straniere	Totale	Italiane	Straniere
Piemonte	1,43	1,26	2,32	31,40	32,40	28,60
Valle d'Aosta	1,57	1,45	2,38	31,20	31,70	28,60
Lombardia	1,51	1,29	2,56	31,50	32,60	28,70
<i>Bolzano-Bozen</i>	<i>1,67</i>	<i>1,56</i>	<i>2,54</i>	<i>31,50</i>	<i>32,00</i>	<i>28,90</i>
<i>Trento</i>	<i>1,60</i>	<i>1,41</i>	<i>2,58</i>	<i>31,40</i>	<i>32,40</i>	<i>28,30</i>
Veneto	1,46	1,26	2,39	31,60	32,70	28,70
Friuli Venezia Giulia	1,39	1,24	2,15	31,40	32,40	28,30
Liguria	1,38	1,19	2,41	31,50	32,60	28,00
Emilia-Romagna	1,47	1,23	2,43	31,20	32,40	28,60
Toscana	1,39	1,22	2,25	31,60	32,80	28,00
Umbria	1,38	1,24	2,01	31,50	32,60	28,30
Marche	1,37	1,21	2,20	31,60	32,60	28,40
Lazio	1,46	1,34	2,33	32,00	32,70	28,60
Abruzzo	1,34	1,25	2,29	31,70	32,40	27,90
Molise	1,18	1,13	2,03	32,00	32,30	28,20
Campania	1,39	1,37	2,10	30,90	31,00	28,10
Puglia	1,29	1,26	2,31	31,30	31,50	27,90
Basilicata	1,20	1,16	2,15	32,10	32,40	27,90
Calabria	1,29	1,25	2,15	31,30	31,50	27,90
Sicilia	1,41	1,37	2,40	30,60	30,70	27,80
Sardegna	1,14	1,09	2,52	32,30	32,60	28,10
Italia	1,42	1,29	2,37	31,40	32,00	28,40

Fonte dei dati: Rapporto Osservasalute. Anno 2014.

Un altro indicatore analizzato è l'età media delle madri al parto che, a livello nazionale, risulta essere pari a 31,4 anni (Tab. 1), valore stabile rispetto a quello registrato nell'anno precedente. Anche per quanto riguarda questa dimensione, il comportamento complessivo della popolazione femminile è influenzato dalle donne straniere residenti che presentano un'età media al parto (28,4 anni) inferiore rispetto a quella delle italiane (32,0 anni).

Sopravvivenza e mortalità

Come confermato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'Italia si pone tra i primi Paesi al mondo in cui il tasso di invecchiamento della popolazione è stato più intenso e veloce. I dati demografici confermano, infatti, il costante incremento della vita media della popolazione italiana che ha caratterizzato tutto il secolo scorso e che continua ad aumentare.

Dai dati definitivi relativi al 2012, la speranza di vita alla nascita è di 79,6 anni per gli uomini e 84,4 anni per le donne. Si mantiene, quindi, il vantaggio femminile in termini di sopravvivenza, ma il divario continua a ridursi pur essendo ancora consistente (+4,8 anni a favore delle donne). A livello territoriale, per entrambi i generi, la PA di Trento gode di una speranza di vita alla nascita maggiore (donne: 85,9 anni; uomini: 80,8 anni), mentre l'ultima posizione è sempre occupata dalla Campania (donne: 82,8 anni; uomini: 78,0 anni).

Analoga situazione di vantaggio femminile si riscontra anche per la speranza di vita a 65 anni.

Relativamente alla mortalità complessiva, l'analisi del trend ha evidenziato, nel periodo 2006-2011, un miglioramento per gli uomini (112,6 vs 106,0 per 10.000) e una situazione pressoché stabile per le donne (68,7 vs 67,1 per 10.000).

Fattori di rischio

Riguardo ai principali fattori di rischio comportamentali e, quindi, modificabili sono stati analizzati i dati relativi all'abitudine al fumo, al consumo di alcol, all'eccesso ponderale e all'attività fisica.

Fumo - Nel nostro Paese, grazie alla legge antifumo entrata in vigore nel 2003 e alle tante campagne di prevenzione, sono stati raggiunti importanti traguardi, ma bisogna continuare soprattutto con campagne mirate a prevenire l'iniziazione al fumo dei giovani ed a sostenere chi vuole smettere. In generale, i dati evidenziano una diminuzione sia dell'abitudine al fumo che del numero di sigarette fumate al giorno e a livello territoriale la più alta percentuale si registra nel Centro. Per quanto concerne il comportamento femminile, i cui valori di prevalenza per abitudine al fumo risultano minori rispetto al genere maschile (2013 - donne: 15,7%; uomini: 26,4%), importante è evidenziare il comportamento che le donne assumono nello smettere di fumare poiché la percentuale delle ex-fumatrici è nettamente inferiore rispetto alla percentuale degli ex-fumatori (2013 - donne: 16,3%; uomini: 30,8%).

Alcol - Anche per l'alcol la quota maggiore di consumatori a rischio è rappresentata dagli uomini. Analoga differenza di genere, a svantaggio maschile, si evidenzia altresì considerando, per la classe di età 18-64 anni, le singole tipologie di consumo a rischio, cioè il binge drinking (2012 - uomini: 13,8%; donne: 4,0%) e il consumo giornaliero eccedentario (uomini: 8,7%; donne: 5,4%). Da evidenziare è il diverso comportamento di entrambi i generi riguardo la tipologia di consumo a rischio, poiché tra gli uomini la prevalenza di *binge drinkers* è più elevata rispetto al consumo giornaliero eccedentario, mentre per le donne i comportamenti si invertono.

Eccesso ponderale - Il sovrappeso e l'obesità rappresentano un problema di Sanità Pubblica a livello mondiale e sono da considerare non come una malattia del singolo, ma come il risultato di tanti fattori ambientali e socio-economici che condizionano fortemente le abitudini alimentari e gli stili di vita.

Nel 2013, nella classe di età 18 anni ed oltre, risultano in sovrappeso il 44,10% ed obesi l'11,47% degli uomini, mentre sono in sovrappeso il 27,53% ed obesi il 9,26% delle donne. Questi valori evidenziano che la condizione di eccesso ponderale caratterizza maggiormente il genere maschile. Ciò può essere imputabile, in parte, al diverso comportamento dei generi rispetto alla frequenza del controllo del peso. In generale, inoltre, per le donne si osserva una stabilità dei dati con una minima tendenza all'aumento relativamente al sovrappeso e si riconferma il gradiente Nord-Sud ed Isole a svantaggio del Meridione.

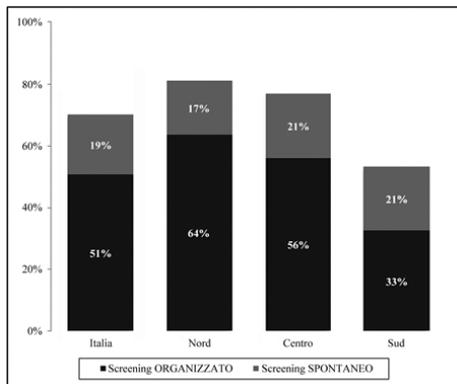
Attività fisica - Una caratteristica del genere femminile è la sedentarietà. Infatti, l'analisi di genere mostra delle forti differenze con le donne che rappresentano la quota maggiore di "pigre" (2013 - 45,80% vs 36,25%). A livello territoriale, la prevalenza di chi non svolge né uno sport né un'attività fisica aumenta man mano che si scende da Nord verso il Meridione, raggiungendo, nel 2013, il valore massimo in Sicilia per gli uomini (52,76%) e in Campania per le donne (66,23%).

Prevenzione oncologica

Negli ultimi anni l'attività di prevenzione oncologica si è sviluppata molto nell'ambito degli screening organizzati, ma la loro distribuzione sull'intero territorio, pur rientrando nei Livelli Essenziali di Assistenza e garantiti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), risulta alquanto disomogenea. Evidente, infatti, è il gradiente Nord-Sud ed Isole a svantaggio del Meridione sia a livello di diffusione (esistenza del programma) che di capacità di invito (operatività).

Riguardo lo screening mammografico in Italia a livello nazionale e nel periodo 2010-2013, il 51% della popolazione target (50-69 anni) femminile ha aderito ai programmi offerti dalle Aziende Sanitarie Locali (ASL), mentre il 19% si è sottoposta a mammografia preventiva, nei tempi raccomandati, su iniziativa spontanea (ovvero fuori dai programmi di screening organizzati). Le differenze territoriali della copertura totale dello screening mammografico sono, essenzialmente, determinate dalla differenza nella quota di donne che aderisce ai programmi organizzati (la quota più rilevante) determinando un chiaro gradiente Nord-Sud ed Isole a sfavore del Meridione mentre, rispetto a questa, la geografia dello screening mammografico spontaneo è speculare e fa registrare valori più bassi al Nord (17%) e maggiori al Centro-Sud ed Isole (21%) senza riuscire a compensare le differenze geografiche nella copertura dello screening organizzato (Fig. 3).

Fig. 3 - Quota media (per 100) di donne di età 50-69 anni che dichiarano di essersi sottoposte a mammografia nei 2 anni precedenti l'intervista, su iniziativa spontanea o nell'ambito di screening organizzati, per macroarea - Anni 2010-2013



Fonte dei dati: Rapporto Osservasalute. Anno 2014.

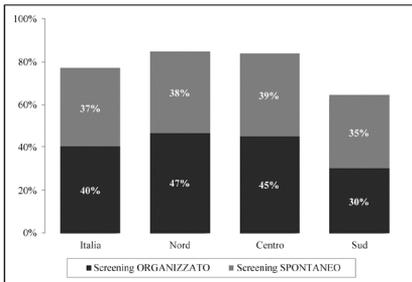
Inoltre, la quota di donne che si sottopone a screening mammografico fuori dai programmi organizzati è maggiore tra le 50-59enni (24%), tra le più istruite (30%) e tra quelle che riferiscono di non aver alcuna difficoltà economica (23%).

Relativamente allo screening per il tumore della cervice uterina (Pap test e/o HPV test) nel nostro Paese, a livello nazionale e nel periodo 2010-2013, il 40% della popolazione target (25-64 anni) femminile ha aderito ai programmi offerti dalle ASL, mentre una quota analoga, pari al 37%, si è sottoposta allo screening cervicale a scopo preventivo, nei tempi raccomandati, su iniziativa spontanea.

Nel Centro e nel Nord la quota di donne che si sottopone a screening per il tumore della cervice uterina nell'ambito di programmi organizzati è significativamente maggiore della quota

di donne che lo fa su iniziativa spontanea (47% versus 38% nel Nord e 45% versus 35% nel Centro). Nel Meridione, invece, accade il contrario. Infatti, la quota di donne che si sottopone a screening nell'ambito di programmi organizzati è inferiore rispetto alla quota di donne che lo fa su iniziativa spontanea (30% versus 35%) (Fig. 4)

Fig. 4 - Quota media (per 100) di donne di età 25-64 anni che dichiarano di essersi sottoposte a screening per il tumore della cervice uterina nei 3 anni precedenti l'intervista, su iniziativa spontanea o nell'ambito di programmi di screening organizzati, per macroarea - Anni 2010-2013



Fonte dei dati: Rapporto Osservasalute. Anno 2014.

Infine, la percentuale di donne che si sottopone a screening per il tumore della cervice uterina su iniziativa spontanea è maggiore tra le 35-49enni (49%), tra le più istruite (45%) e fra coloro che riferiscono di non aver alcuna difficoltà economica (41%).

Alcune patologie croniche

Malattie cardiovascolari - Determinando un elevato burden of disease nella popolazione adulta, soprattutto anziana, con conseguente impegno assistenziale ed economico per il SSN, le malattie cardiovascolari vengono considerate uno dei principali problemi di Sanità Pubblica.

In generale, per le malattie ischemiche del cuore i tassi di ospedalizzazione negli uomini continuano ad essere, come negli anni precedenti, più del doppio di quelli delle donne (2013 - uomini: 932,5 per 100.000; donne: 324,6 per 100.000). Anche per le malattie cerebrovascolari i tassi di ospedalizzazione negli uomini risultano maggiori, ma il divario è molto più contenuto (2013 - uomini: 687,5 per 100.000; donne: 506,9 per 100.000). Considerando nel complesso questi gruppi di patologie si osserva, nel periodo temporale 2011-2013, un trend in diminuzione per entrambi i generi. Questo andamento risulta più marcato per il genere femminile (-8,9% vs -6,5%) in riferimento alle malattie ischemiche, mentre si uguaglia per le malattie cerebrovascolari (-5,0% vs -5,1%).

Inoltre, da sottolineare, relativamente all'analisi dei dati di mortalità per le malattie ischemiche del cuore che colpiscono quasi il doppio degli uomini rispetto alle donne (2013 - uomini: 13,47 per 10.000; donne: 7,46 per 10.000), è l'effetto dell'età sulla mortalità soprattutto relativamente al genere femminile poiché, dalla classe di età 45-54 anni alla classe di età 75 anni ed oltre, negli uomini si registra un aumento di quasi 40 volte, mentre nelle donne l'aumento è di ben 153 volte.

Diabete - L'assistenza al paziente diabetico è un elemento cruciale per prevenire lo sviluppo di gravi complicanze poiché questa patologia, se non diagnosticata tempestivamente e curata adeguatamente, può compromettere l'efficienza di diversi organi ed apparati con conseguenze notevoli sulla qualità di vita ed avere rilevanti risvolti economici e sociali.

Per quanto riguarda l'ospedalizzazione i dati, considerando l'arco temporale 2011-2013, evidenziano per entrambi i generi una progressiva riduzione dei tassi, sia nel complesso (uomini: 99,84 vs 89,14 per 10.000; donne 66,98 vs 57,72 per 10.000) che per tipologia di ricovero (Ricovero Ordinario - uomini: 83,41 vs 78,49 per 10.000; donne 56,40 vs 51,14 per 10.000. Day Hospital - uomini: 16,43 vs 10,64 per 10.000; donne 10,58 vs 6,58 per 10.000).

Questa tendenza potrebbe essere imputabile ad una migliore applicazione delle Linee Guida e ad una migliore efficienza nell'organizzazione dei servizi territoriali. Negli ultimi anni, infatti, per ridurre le ospedalizzazioni e per garantire un'assistenza di qualità le strutture dedicate sono state distribuite sul territorio in modo sempre più capillare e dotate di équipe di specialisti che adottano un approccio alla malattia "integrato". In quest'ottica, imprescindibile è la collaborazione attiva dei Medici di Medicina Generale nell'educare i pazienti a corretti stili di vita e nell'informare i soggetti a rischio della disponibilità di strutture di riferimento.

A livello territoriale i valori maggiori, sia per gli uomini che per le donne, si registrano al Sud e nelle Isole ed il genere maschile risulta il più interessato.

Tumori - La patologia oncologica costituisce un elemento rilevante per la descrizione dello stato di salute della società moderna.

Negli ultimi decenni, l'epidemiologia dei tumori si è fortemente modificata e a ciò hanno concorso sia l'introduzione progressiva di efficaci misure terapeutiche che la migliorata attenzione diagnostica quando la malattia è al suo esordio o è asintomatica, ovvero in fase subclinica. Per valutare l'andamento di alcune patologie oncologiche interessate da interventi di prevenzione primaria e secondaria, cioè tumore del polmone, mammella, colon-retto e cervice uterina, sono stati utilizzati dati relativi a stime di incidenza, mortalità e prevalenza riferiti al decennio 2003-2013 la cui lettura trasversale consente di studiare e prevedere le dimensioni delle malattie oggetto di studio.

Nel dettaglio, in Italia le stime di incidenza e mortalità per il tumore del polmone presentano andamenti fortemente differenziati tra uomini e donne. Negli uomini si osserva una forte riduzione sia dell'incidenza (-23,3%) che della mortalità (-26,8%). Nelle donne, invece, i livelli di incidenza e mortalità, seppure ancora molto inferiori a quelli degli uomini, sono in costante aumento (incidenza +17,7%; mortalità +9,4%). Anche la prevalenza presenta notevoli differenze di genere. Negli uomini si stima, a livello nazionale, un minimo aumento (+2,5%), mentre nelle donne un incremento consistente (+49,0%).

Riguardo al tumore della mammella, il più diffuso nella popolazione femminile, le stime di incidenza e prevalenza sono in aumento (incidenza +10,5%; prevalenza +32,3%), mentre le stime di mortalità in diminuzione (-24,1%) (Tab. 2).

Tab. 2 - Stime di incidenza, mortalità e prevalenza per tumore della mammella per regione e macroarea. Tasso standardizzato per età (popolazione europea per 100.000 persone/anno), proporzioni standardizzate per età (per 100.000) e variazioni percentuali - Anni 2003, 2013

Regioni	Incidenza			Mortalità			Prevalenza		
	2003	2013	Δ % 2003-2013	2003	2013	Δ % 2003-2013	2003	2013	Δ % 2003-2013
Piemonte	104,0	91,0	-12,5	24,7	15,6	-36,8	1.120,6	1.286,3	14,8
Valle d'Aosta	104,0	91,0	-12,5	24,7	15,6	-36,8	1.120,7	1.286,3	14,8
Lombardia	118,9	122,8	3,3	26,6	19,2	-27,8	1.185,6	1.471,7	24,1
Trentino Alto Adige*	115,8	120,5	4,1	25,1	18,8	-25,1	1.128,2	1.417,2	25,6
Veneto	108,1	102,2	-5,5	23,9	16,7	-30,1	1.120,1	1.343,1	19,9
Friuli Venezia Giulia	121,6	128,7	5,8	26,4	19,8	-25,0	1.213,8	1.540,4	26,9
Liguria	108,2	105,4	-2,6	24,4	16,9	-30,7	1.107,1	1.346,4	21,6
Emilia-Romagna	109,0	102,0	-6,4	24,0	16,8	-30,0	1.142,2	1.366,4	19,6
Toscana	105,3	107,6	2,2	20,6	14,2	-31,1	1.068,8	1.367,1	27,9
Umbria	103,9	109,9	5,8	21,3	16,4	-23,0	1.002,5	1.316,4	31,3
Marche	104,8	103,1	-1,6	20,4	13,8	-32,4	1.063,2	1.340,6	26,1
Lazio	126,0	141,6	12,4	23,7	17,6	-25,7	1.196,5	1.636,7	36,8
Abruzzo	82,3	117,5	42,8	19,1	16,6	-13,1	606,6	1.027,7	69,4
Molise	82,3	117,5	42,8	19,1	16,7	-12,6	606,6	1.027,7	69,4
Campania	78,7	99,1	25,9	23,5	22,0	-6,4	618,2	899,4	45,5
Puglia	99,1	137,2	38,4	23,4	20,1	-14,1	732,9	1.215,0	65,8
Basilicata	84,2	127,6	51,5	18,9	17,4	-7,9	603,9	1.081,9	79,2
Calabria	84,2	127,6	51,5	18,9	17,4	-7,9	604,0	1.081,9	79,1
Sicilia	92,7	122,1	31,7	22,6	18,4	-18,6	715,2	1.137,2	59,0
Sardegna	103,8	129,9	25,1	25,6	20,1	-21,5	810,6	1.257,9	55,2
Nord	112,1	109,5	-2,3	25,1	17,6	-29,9	1.149,1	1.393,3	21,3
Centro	114,6	123,4	7,7	22,0	15,9	-27,7	1.120,5	1.486,6	32,7
Sud ed Isole	89,2	119,8	34,3	22,5	19,6	-12,9	677,5	1.082,7	59,8
Italia	105,1	116,1	10,5	23,7	18,0	-24,1	992,2	1.312,3	32,3

*I dati disaggregati per le PA di Bolzano e Trento non sono disponibili.

Fonte dei dati: Rapporto Osservasalute. Anno 2014.

Per il tumore del colon-retto le stime di incidenza risultano in leggera crescita negli uomini (+6,5%) e stabili, con tendenza alla riduzione, nelle donne (-3,3%). Inoltre, per entrambi i generi, la prevalenza è stimata in crescita, ma le donne presentano tassi di incremento più bassi, invece la mortalità è in diminuzione (uomini: -13,3%; donne -21,9%).

Infine, relativamente al tumore della cervice uterina gli andamenti temporali di incidenza, mortalità e prevalenza risultano in forte riduzione in tutto il Paese (incidenza: -33,3%; mortalità: -34,8%; prevalenza: -27,2%) (Tab. 3).

Tab. 3 - Stime di incidenza, mortalità e prevalenza per tumore della cervice uterina per regione e macroarea. Tasso standardizzato per età (popolazione europea per 100.000 persone/anno), proporzioni standardizzate per età (per 100.000) e variazioni percentuali - Anni 2003, 2013

Regioni	Incidenza			Mortalità			Prevalenza**		
	2003	2013	Δ % 2003-2013	2003	2013	Δ % 2003-2013	2003	2013	Δ % 2003-2013
Piemonte	7,9	5,3	-32,9	2,7	1,9	-29,6	82,8	65,6	-20,8
Valle d'Aosta	7,8	5,3	-32,1	2,7	1,9	-29,6	82,8	65,6	-20,8
Lombardia	5,2	3,3	-36,5	1,9	1,3	-31,6	56,5	40,5	-28,3
Trentino Alto Adige**	5,4	3,4	-37,0	2,1	1,2	-42,9	63,4	40,6	-36,0
Veneto	4,9	3,5	-28,6	1,7	1,1	-35,3	52,2	40,5	-22,4
Friuli Venezia Giulia	8,0	7,2	-10,0	2,5	1,9	-24,0	82,6	73,9	-10,5
Liguria	7,0	4,7	-32,9	2,5	1,7	-32,0	75,5	58,7	-22,3
Emilia-Romagna	7,0	5,0	-28,6	2,3	1,6	-30,4	76,8	60,4	-21,4
Toscana	5,3	4,1	-22,6	2,0	1,4	-30,0	55,3	43,2	-21,9
Umbria	6,3	4,8	-23,8	2,2	1,7	-22,7	60,7	53,1	-12,5
Marche	5,5	4,6	-16,4	2,1	1,5	-28,6	55,4	46,2	-16,6
Lazio	5,6	3,7	-33,9	2,1	1,3	-38,1	64,0	46,2	-27,8
Abruzzo	4,0	2,5	-37,5	2,0	1,2	-40,0	41,0	26,6	-35,1
Molise	4,0	2,5	-37,5	2,0	1,2	-40,0	41,0	26,6	-35,1
Campania	6,2	3,9	-37,1	2,9	1,9	-34,5	62,4	43,9	-29,6
Puglia	6,0	3,9	-35,0	2,8	1,8	-35,7	58,6	41,7	-28,8
Basilicata	4,9	3,2	-34,7	2,4	1,5	-37,5	49,7	33,1	-33,4
Calabria	4,9	3,2	-34,7	2,4	1,5	-37,5	49,7	33,1	-33,4
Sicilia	5,0	2,5	-50,0	2,6	1,4	-46,2	56,5	31,2	-44,8
Sardegna	4,2	3,0	-28,6	2,0	1,4	-30,0	37,4	27,9	-25,4
Nord	6,1	4,2	-31,1	2,2	1,4	-36,4	66,0	50,3	-23,8
Centro	5,5	4,0	-27,3	2,1	1,4	-33,3	60,2	45,8	-23,9
Sud ed Isole	5,4	3,3	-38,9	2,6	1,6	-38,5	54,8	36,3	-33,8
Italia	5,7	3,8	-33,3	2,3	1,5	-34,8	61,1	44,5	-27,2

*I dati disaggregati per le PA di Bolzano e Trento non sono disponibili.

**Prevalenza limitata a 15 anni dalla diagnosi.

Fonte dei dati: Rapporto Osservasalute. Anno 2014.

In generale, lo studio effettuato per le stime di incidenza e mortalità evidenziano un quadro epidemiologico in rapida evoluzione a livello territoriale e che le tradizionali differenze tra regioni del Nord e del Sud ed Isole, come zone rispettivamente ad alto e basso rischio tumorale, si stanno riducendo. Ciò può essere attribuito sia ad una generale modificazione nel tempo della distribuzione dei fattori di rischio sul territorio che ad una diversa diffusione dei programmi di screening, maggiore al Centro ed al Nord rispetto al Sud ed Isole.

Riguardo le stime di prevalenza, invece, l'incremento riflette soprattutto l'evoluzione, nel corso del tempo, dell'invecchiamento demografico e dell'allungamento dell'aspettativa di vita, particolarmente accentuati in Italia, che hanno contribuito ad incrementare questa misura poiché i tumori si manifestano, prevalentemente, in età anziana.

Salute materno-infantile

L'area materno-infantile rappresenta un importante settore della salute pubblica in quanto la gravidanza, il parto e il puerperio sono, nel nostro Paese, la prima causa di ricovero per le donne.

Uno dei temi di maggiore rilievo in questo ambito sanitario riguarda la proporzione dei parti con Taglio Cesareo. Nel 2013, il primato spetta sempre alla Campania (61,41%) e la media nazionale (36,50%) presenta valori molto elevati rispetto al valore di riferimento raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (15-20%).

Da evidenziare è, comunque, la conferma dell'andamento in riduzione iniziato nel 2006, anno in cui si è registrato in Italia il valore nazionale più elevato in assoluto (39,30%).

Assistenza farmaceutica e ospedaliera

L'Italia è uno dei Paesi europei in cui il SSN garantisce una elevata copertura della spesa farmaceutica.

Nel nostro Paese, per effetto del progressivo invecchiamento della popolazione, si è registrato un notevole aumento del consumo di farmaci. Infatti, l'analisi dei dati mostra un trend in costante aumento e disaggregando i dati per genere si registra un consumo maggiore per le donne (2013 - 43,90% vs 35,33%), soprattutto nelle regioni settentrionali e centrali.

Per calcolare l'entità del ricorso alle prestazioni ospedaliere da parte della popolazione sono stati analizzati i tassi di ospedalizzazione per acuti. La fotografia che emerge conferma, nell'arco temporale 2010-2013, la tendenza alla riduzione per entrambi i generi e per ambedue le tipologie di ricovero (Ricovero Ordinario - uomini: 1.155,27 vs 1.047,39 per 10.000; donne 1.240,68 vs 1.118,10 per 10.000. Day Hospital - uomini: 474,77 vs 370,67 per 10.000; donne 514,43 vs 400,73 per 10.000).

Tale andamento è imputabile sia al processo di razionalizzazione della rete ospedaliera, che prevede una riduzione dei ricoveri inappropriati e il trasferimento delle prestazioni meno complesse e/o potenzialmente inappropriati dal regime ordinario al regime diurno, che ad una maggiore integrazione con i servizi territoriali.

Conclusioni

La tutela e la promozione della salute delle donne sono considerate un importante investimento per il miglioramento dello stato di salute del Paese ed i suoi indicatori rappresentano una misura della qualità, dell'efficacia ed equità del nostro sistema sanitario.

Il quadro che emerge dall'analisi dei dati presentati evidenzia una condizione di benessere fisico complessivamente buona della popolazione femminile, ma rileva l'urgenza sia di promuovere campagne preventive più mirate e politiche socio-sanitarie in grado di assicurare il mantenimento e il miglioramento delle condizioni generali di salute che di favorire il potenziamento e/o l'adeguamento dell'offerta dei servizi, spesso insufficienti e poco rispondenti alle esigenze dell'utenza.

In considerazione dei risultati emersi e per non vanificare gli apprezzabili guadagni ottenuti in termini di salute e ridurre i differenziali territoriali che ancora caratterizzano l'Italia nel settore sanitario, risulta prioritario sia il continuo monitoraggio degli indicatori, che consentono di evidenziare le aree di intervento dove è necessario implementare e/o concentrare maggiormente l'attenzione per raggiungere livelli di assistenza ottimali, sia intervenire su appropriatezza ed efficienza dei percorsi assistenziali per assicurare la sostenibilità dell'intero sistema sanitario.

Il tutto, ovviamente, con la consapevolezza che il "genere" è un parametro fondamentale e assolutamente non trascurabile nell'attività clinica e nella programmazione sanitaria.

Bibliografia

1. AA.VV. Rapporto Osservasalute 2014. Milano: Edizioni Prex. Anno 2015.
2. Istat. Indagine Multiscopo sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana". Anno 2014.
3. Istat. Health For All-Italia. Dicembre 2014.
4. Istituto Superiore di Sanità. PASSI. Anni 2010-2013.



SECONDA PARTE

La ricerca: stato dell'arte

3. Ricerca oncologica e prevenzione nell'era della medicina personalizzata

A cura di: Prof.ssa Adriana Albini*

Si stima che in Italia siano diagnosticati 1000 tumori quotidianamente, mille persone al giorno scoprono di avere una forma neoplastica. Molte di queste sono guaribili, la maggior parte sono curabili ma rimangono una minaccia per la vita. Secondo il sito dell'AIRC, l'associazione italiana per la ricerca sul cancro, i decessi dovuti a tumori maligni in Italia sono stati quasi 175.000 nell'anno 2011 (99.000 fra gli uomini e 77.000 fra le donne), e in media ogni anno avvengono circa 4 morti per tumore ogni 1000 uomini e circa 3 ogni 1000 donne, ponendo il cancro tra le prime tre cause di mortalità (<http://www.airc.it/cancro/cos-e/statistiche-tumori-italia/>).

In generale i progressi di scienza e tecnologia per la salute dell'uomo hanno compiuto un miracolo epidemiologico: un secolo fa l'aspettativa di vita in Italia era di circa cinquantatré anni, e ora è di circa 85 anni per le donne e 80 per gli uomini (*De Flora et al. 2005*). Più si vive e più si rischia di ammalarsi di cancro, essendo questa nella maggior parte dei casi una malattia che aumenta di incidenza con l'età. Nel secolo scorso erano le malattie respiratorie, infettive, gastrointestinali ad uccidere migliaia di persone (*De Flora et al. 2005*). Poi le migliori condizioni di vita, le conoscenze mediche e la farmacologia con vaccini, antibiotici e terapie chimiche hanno quasi cancellato alcune cause di morte, facendoci diventare longevi, e soggetti dunque soprattutto alle malattie cronico degenerative, in particolare quelle cardiovascolari e le oncologiche, e patologie neurodegenerative come Parkinson, Alzheimer, non mortali ma gravemente incidenti sulla qualità dell'esistenza individuale e familiare. Gli impressionanti e incoraggianti cali di mortalità si sono ottenuti nel campo cardiovascolare grazie alla conoscenza dei fattori di rischio ed interventi precoci (*Albini and Sporn 2007*).

Quando impariamo a conoscere le cause di una malattia grazie alla ricerca abbiamo gli strumenti per combatterla. Il caso più evidente è l'epidemia di AIDS, che nei primi anni ottanta era mortale, e molto rapidamente, grazie ai grandi investimenti, che ne hanno individuato la causa nel virus HIV e contribuito alla ricerca per mettere a punto la terapia farmacologica, nei paesi sviluppati è diventato un male curabile.

In oncologia questo traguardo sembra ancora lontano.

Di alcuni tumori conosciamo i fattori eziologici, ovvero le cause. Quello che complica il quadro è che un tumore non è dovuto a un solo evento, ma risulta dall'accumulo nel tempo di mutazioni a carico del DNA, il nostro materiale genetico. Questi danni, per essere "cancerogeni", devono avvenire all'interno di geni coinvolti in importanti funzioni fisiologiche e replicative della cellula.

Trattandosi dunque di un fattore "statistico" il rischio di tumore è tanto più alto quanto più il DNA si "espone" alla mutazione, e questo avviene quando la cellula replica e il DNA dà luogo a un filamento copia destinato alla cellula figlia. È in questo momento che può avvenire il danno.

Un interessante studio recente di Bert Vogelstein della John Hopkins University di Baltimore, verte su questo tema (*Tomasetti and Vogelstein 2015*).

L'ipotesi è che le cellule cosiddette staminali dei nostri tessuti siano quelle che replicano di più, e che quindi siano più esposte a mutazioni successive nel DNA e possano dar luogo a un tumore in modo "stocastico", parola difficile ma che vuol dire, più o meno, casuale come il numero che esce dal lancio dei dadi.

Ma quante sono le cellule staminali in un tessuto? E queste cellule staminali, indipendentemente da quante siano in un determinato tessuto, quante volte si divideranno nel corso di una vita? Perché è il numero totale di cellule che si dividono, quello che può spiegare il rischio di

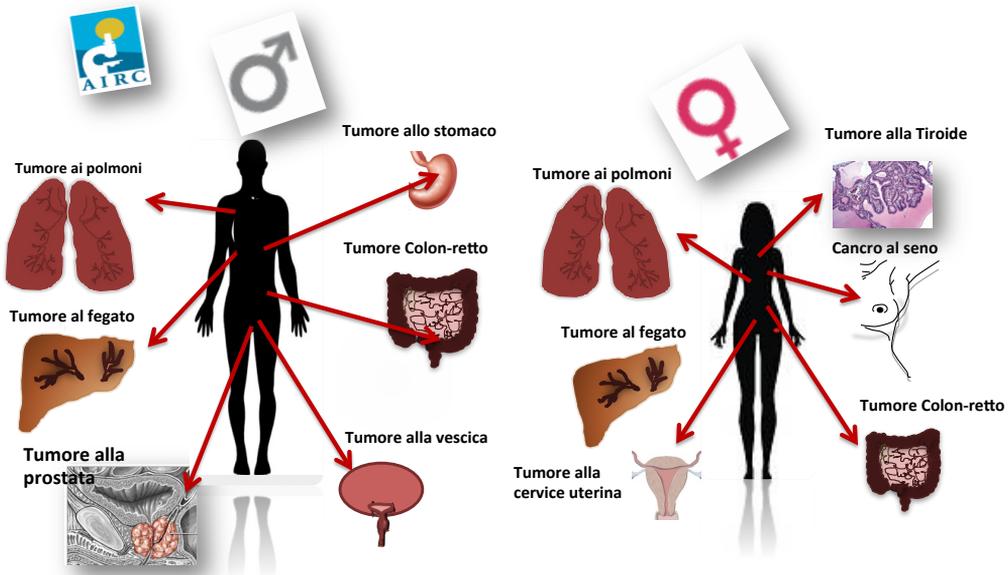
* Direttore Scientifico, Fondazione MultiMedica ONLUS, PST MultiMedica, Milano

mutazione, ovvero una funzione sia della numerosità delle staminali, che della loro capacità di dividersi.

Secondo i ricercatori statunitensi (*Tomasetti and Vogelstein 2015*), accendendo un forte dibattito, per un certo tipo di tumori l'insorgenza è totalmente "casuale", dovuta solo al numero di volte che la cellula si replica, il puro lancio dei dadi, e quindi non possiamo prevenire gli eventi: abbiamo un certo numero di cellule staminali, si dividono per funzioni fisiologiche, se siamo sfortunati qualcuna nel corso del processo replicativo subirà una mutazione del DNA, poi un'altra, fino a diventare un tumore, in modo del tutto stocastico, e quindi i ricercatori del John Hopkins li definiscono non prevenibili e il loro numero potrebbe ridursi solo grazie a più diagnosi precoci (*Tomasetti and Vogelstein 2015*).

È importante invece sottolineare che almeno un terzo dei tumori sono prevenibili, e sono quelli di cui si conoscono le cause (*Albini et al. 2015*). Con i passi da gigante che stiamo facendo nella ricerca, nella diagnostica e nella clinica, questo numero di tumori prevenibili è destinato a crescere. Proprio per questo la ricerca sul cancro sta focalizzando molti dei suoi sforzi non solo in terapia ma in tutto ciò che riguarda la possibilità di evitare l'insorgenza e/o la progressione di un tumore.

Tumori con elevata incidenza negli Uomini e nelle Donne



È importante trasmettere un messaggio: la sfortuna, anzi diciamo il caso, se non si può eludere del tutto e fa parte della nostra vita, può essere limitata da ognuno di noi agendo su una serie di fattori e occupandosi attivamente della propria lotta preventiva al cancro (Albini et al. 2015). Diciamo che è come attraversare la strada alla luce e sulle strisce pedonali: se si è proprio sfortunati si può essere travolti lo stesso, ma sicuramente rischiamo molto meno che attraversando un'autostrada di notte in corsa e lungo una curva pericolosa.

Le parole chiave per interrompere il ciclo vizioso, la "sfortuna" che porta a un tumore sono: 1) controllo delle abitudini di vita, astensione dal fumo 2) attività fisica e lotta alla sedentarietà 3) alimentazione e dieta 4) controlli, screening e diagnosi precoce 5) lotta agli agenti infettivi 6) chemioprevenzione farmacologica 7) terapia mirata quando il tumore è manifesto (Albini et al. 2015, Albini and Sporn 2007).

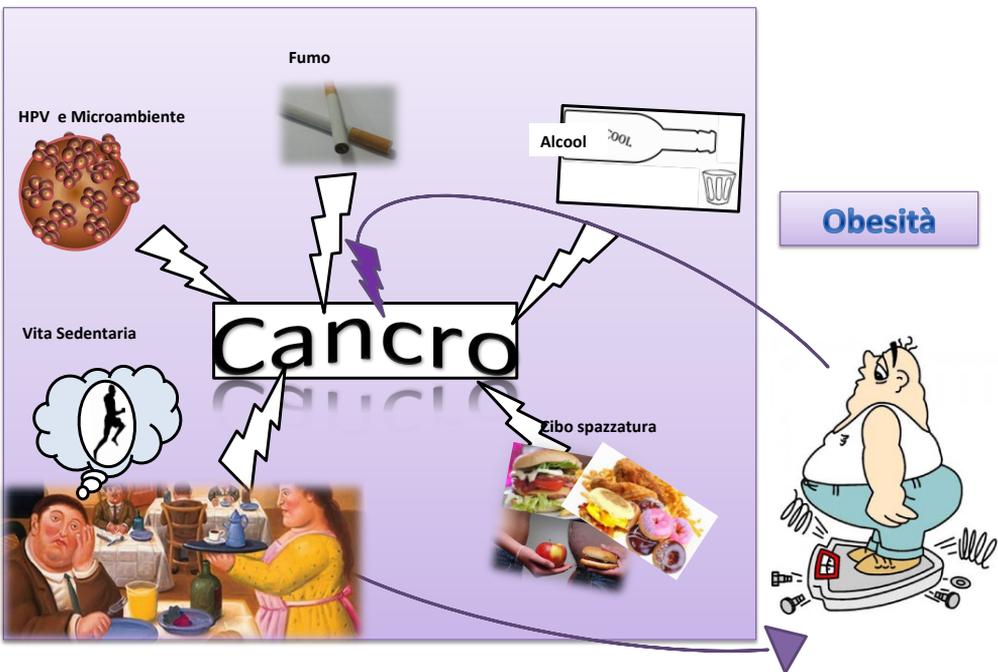
Fumo

È certo che il fumo non impatta solo sul tumore del polmone, ma su molte altre neoplasie, ed inoltre riduce in generale le aspettative di vita, diminuendo lo stato di salute generale (Jemal et al. 2011). Nel cancro del polmone, a tutt'oggi il killer numero uno, astenersi dal fumo può cambiare drasticamente incidenza e mortalità. Non solo il non aver mai fumato, ma anche l'interrompere la dipendenza e diventare ex-fumatori porta a un vantaggio.

In patologie croniche come la fibrosi polmonare e l'asma, lo stress ossidativo, con la produzione di specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi), contribuisce a mantenere l'infiammazione a livello delle vie aeree, una possibile concausa anche di tumori. Anche questi sono effetti che l'astensione dal fumo diminuirebbe.

Esiste poi una forma di tumore, il mesotelioma, strettamente associato a un cancerogeno ambientale: l'asbesto.

⚠ Fattori che potrebbero aumentare il rischio di insorgenza del cancro



Esercizio fisico

Moltissimi studi hanno confermato che il moto ha proprietà preventive. L'attività fisica diminuisce il rischio per il tumore del colon, ma anche quello dell'endometrio e, forse, il tumore mammario post-menopausa (Berrino 2014). Non è necessario essere degli atleti, basta una passeggiata di mezz'ora o addirittura fare le scale a piedi. D'altronde anche per il cuore la sedentarietà è un fattore di rischio.

Alimentazione

Si potrebbero scrivere, anzi si scrivono, interi trattati, sull'impatto della dieta sui tumori. Sono stati esaminati i diversi tipi di cancro, vari regimi alimentari, confrontati un grande numero di studi osservazionali o retrospettivi (Berrino 2014).

Per quello che riguarda i singoli componenti per la dieta (a cui dedichiamo un capitolo a parte) sono rari gli studi epidemiologici convincenti su singoli regimi. La dieta è infatti l'assunzione di un complesso di cibi e bevande. Si può però verificare, numeri alla mano, che l'incidenza per certi tipi di neoplasia è più alta in certe aree geografiche che in altre (Jemal et al. 2011). In alcune zone del Giappone, con la dieta orientale che prevede consumo di soia, the verde, pesce, verdure, e meno carne, si abbassa il rischio per cancro al colon, mammella e prostata. I benefici della dieta mediterranea sono noti e alcune importanti pubblicazioni recenti ne confermano l'influenza positiva sul calo del rischio per numerosi tumori.

A fronte dei crescenti costi della terapia nelle fasi avanzate dei tumori, dove l'allungamento della vita di pochi mesi o addirittura settimane avviene con grosso impegno di risorse, la prevenzione propone interventi di lunga durata e ragionevolmente economici. In questo campo si fa avanti la "nutriceutica" e si ha l'idea che saranno i produttori di alimentari più ancora delle farmaceutiche ad essere sensibilizzati e a impegnarsi scientificamente nella lotta al cancro attraverso la preparazione di cibi e bevande di possibile beneficio.

Obesità e sovrappeso

Si riscontra nella nostra epoca una specie di epidemia di obesità e sovrappeso in molti paesi. Soprattutto negli Stati Uniti negli ultimi dieci anni l'aumento del numero di obesi si è fatto impressionante, superando un terzo della popolazione, mentre quasi i due terzi è sovrappeso (Centers for Disease Control and Prevention 2015). Nell'obesità contano fattori dietologici, psicologici e pato-fisiologici. Questa disfunzione è sicuramente causa di un aumento di cardiopatie che rischiano di vanificare i progressi ottenuti con la prevenzione. Chi è sovrappeso ha più rischio di mortalità in genere e ora si inizia a considerare che aumenti anche l'incidenza di alcuni tumori (Park et al. 2014).

L'alcol

Dopo il fumo è l'alcol uno dei maggiori nemici tra i nostri "vizi". Bere quotidianamente alcol aumenta il rischio di contrarre tumore all'intestino. Chi beve più di un bicchiere di vino al giorno aumenta del 10% il rischio di malattia, chi va oltre può arrivare fino al 25% in più in caso di super alcolici. L'alcol è un fattore di rischio anche per l'esofago e il fegato, in questo caso favorendo la cirrosi e la promozione della progressione dei noduli.

I microbi e il cancro

L'HPV, virus del papilloma, è stato riconosciuto come agente eziologico del tumore al collo dell'utero, ma anche di alcuni tumori del testa-collo. Lo screening diagnostico del pap-test ha già diminuito molto il rischio nei paesi ad alto sviluppo. Sono stati realizzati dei vaccini molto efficaci contro i vari ceppi di HPV, in particolare il 16 e il 18. Sono nati anche vaccini a più ampio

spettro. Il vaccino va somministrato prima dell'inizio dell'attività sessuale, dunque in giovane età, anche se ora si propone anche più avanti nella vita. Potrà eradicare la malattia, come è avvenuto per altre infezioni virali. L'HPV è anche coinvolto in altre malattie oncologiche, come alcuni tumori oro-faringei e ano-genitali. Forse l'idea che ne possa esistere anche un uso maschile potrebbe facilitare l'abbattimento della diffusione.

Nel tratto gastro enterico, ormai è riconosciuto che *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) favorisce i tumori gastrici, e di fatto la lotta all'*Helicobacter* ha grandemente ridotto il tumore allo stomaco. L'induzione di alterazioni tissutali al fegato da virus B e C fa sì che l'epatite diventi un fattore promuovente di epatocarcinoma. Studi epidemiologici suggeriscono ad esempio che già il diffondersi della vaccinazione anti HBV abbia diminuito il rischio di sviluppo di tumore al fegato. Combinazione da evitare è quella dell'alcol nel caso di epatite, aumenta molto il rischio.

Nei primi anni dell'AIDS si è riscontrato un incremento di alcune malattie tumorali che prima non esistevano o erano rare: per esempio il sarcoma di Kaposi, alcuni linfomi associati all'HIV e il carcinoma della cervice, monitorati in Italia dal GICAT. Studi recenti hanno evidenziato come in soggetti sieropositivi sia più comune che nei controlli l'insorgenza di tumori non direttamente legati all'AIDS, per esempio tumori ai polmoni, all'apparato gastrointestinale e al fegato. Oggi, grazie alla terapia c'è una lunga sopravvivenza all'AIDS. Questo comporta degli effetti "collaterali": si vive più a lungo ma c'è il rischio di sviluppare altre neoplasie che non sono necessariamente quelle legate alle forme virali.

La ricerca del ruolo delle infezioni nei tumori è aperta. Si sospetta che anche nel tumore prostatico infezioni croniche, latenti o trascurate possano in qualche modo favorire condizioni predisponenti, anche se un vero e proprio germe non è definito; certo l'infiammazione successiva all'infezione gioca un ruolo.

Infiammazione e microambiente

L'infiammazione (a cui dedichiamo anche un capitolo a parte) costituisce una risposta dei linfociti e dei tessuti vascolarizzati a stimoli esogeni, tra cui virus, batteri e le loro tossine, ma anche a fattori endogeni (ad es. tessuti danneggiati, cellule neoplastiche o placche di amiloide nell'Alzheimer) che possono costituire un pericolo. La risposta infiammatoria ha l'obiettivo di arginare la causa iniziale del danno. Vi sono vari tipi di risposta immunitaria, tra cui quella infiammatoria vera e propria, legata all'immunità nativa, e portata avanti da granulociti, soprattutto neutrofili, mastociti, e da cellule che presentano l'antigene come macrofagi-monociti e cellule dendritiche. Vi è poi la risposta immune indotta con linfociti T, B e natural killer (NK). In qualche modo i due sistemi interagiscono e si controllano. Quando l'infiammazione diventa cronica in qualche modo danneggia i tessuti e permette ai tumori di svilupparsi più facilmente (Noonan et al. 2008).

Tra le misure preventive vi è il controllo dell'infiammazione (Albini and Sporn 2007, Albini et al. 2012). In questo caso oltre ad elementi della dieta vi sono veri e propri farmaci, in particolare gli anti-infiammatori non steroidei (FANS). Alcuni di loro, come i coxib, antagonisti selettivi di COX2, hanno portato effetti collaterali indesiderati. Ma è indubbia la caratteristica protettiva per cui si continua a cercare il "FANS" più adatto. I tumori prevenibili con gli anti-infiammatori sono soprattutto quelli del colon-retto, ma esistono ora evidenze per un utilizzo a basse dosi anche per mammella e prostata, e anche per l'esofago.

Screening e diagnosi precoce

Abbiamo parlato più volte di questa attenzione a se stessi a cui le campagne di prevenzione possono avvicinarci. Per il collo dell'utero e la mammella è indubbio quale beneficio portino gli screening e la rivelazione di tumori allo stadio iniziale, più facilmente rimuovibili e curabili. Ora è confermato che anche per il colon la diagnosi del sangue occulto, ma più ancora

la colonscopia, possano portare a una sensibile differenza nella sopravvivenza. Meno certo e quindi ancora oggetto di studio è il beneficio del test del PSA per la prostata o la tac spirale per il polmone.

Genomica

L'analisi molecolare dei geni è ormai una realtà avanzata nel mondo della ricerca traslazionale, anche se il significato predittivo e prognostico è ancora sperimentale. Genetica, genomica, epigenomica ci orientano, e molto lavoro si sta conducendo su nuovi candidati per indicatori di rischio tra cui i microRNA, o miRNA che sembrano avere la capacità di mappare alcune neoplasie (Croce 2009).

Gli ormoni sotto tiro

La corsa all'inibizione dei circuiti ormonali è uno dei più importanti goals in prevenzione e i progressi fatti sia nel carcinoma mammario che quello prostatico confermano che interferire con gli ormoni steroidei, responsabili della crescita delle neoplasie ormono-dipendenti, rappresenta una strategia vincente. Tamoxifen e inibitori di aromatasi per la mammella, l'abiraterone e la finasteride per la prostata.

Dalla medicina personalizzata alla “precision medicine”

Oltre agli ormoni, si sono affermati numerosi altri bersagli biologici. La medicina personalizzata, ora sempre più medicina di precisione (precision medicine) interviene ad esempio contro numerose coppie “interruttore-segnale”, che, attivando la cellula neoplastica, le danno un comando, un segnale, che fa partire la proliferazione incontrollata. Uno dei principali tra questi target di terapia biologica è l'erB2, neu o HER2, frequente nel tumore della mammella. Il farmaco più noto mirato a questo bersaglio è il trastuzumab, un anticorpo monoclonale, entrato nella realtà della clinica, cui sono seguite nuove formulazioni, come pertuzumab, lapatinib ed altri.

Il secondo farmaco più famoso tra le “pallottole mirate” è l'imatinib o STI, che colpisce un oncogene, il bcr-abl, caratterizzante la leucemia mieloide cronica, ma che funziona anche contro il recettore del b-FGF, c-kit e quindi agisce anche nei tumori gastrointestinali stromali.

Uno dei più comuni tra i bersagli è l'EGFR, il recettore del fattore di crescita dell'epidermide, EGF, colpito dai farmaci Cetuximab, Gefitinib, Erlotinib e altri. Gli inibitori di EGFR sono impiegati nella terapia del cancro del polmone e del colon, poiché il recettore dell'EGF è spesso attivato in queste malattie. Si è visto poi con i progressi della patologia molecolare che possono verificarsi delle mutazioni dei geni bersaglio (ad esempio EGFR) o di geni parte del sistema di traduzione del segnale (ad esempio k-Ras), e questa conoscenza è importante per valutare al meglio l'utilità e la scelta della terapia target.

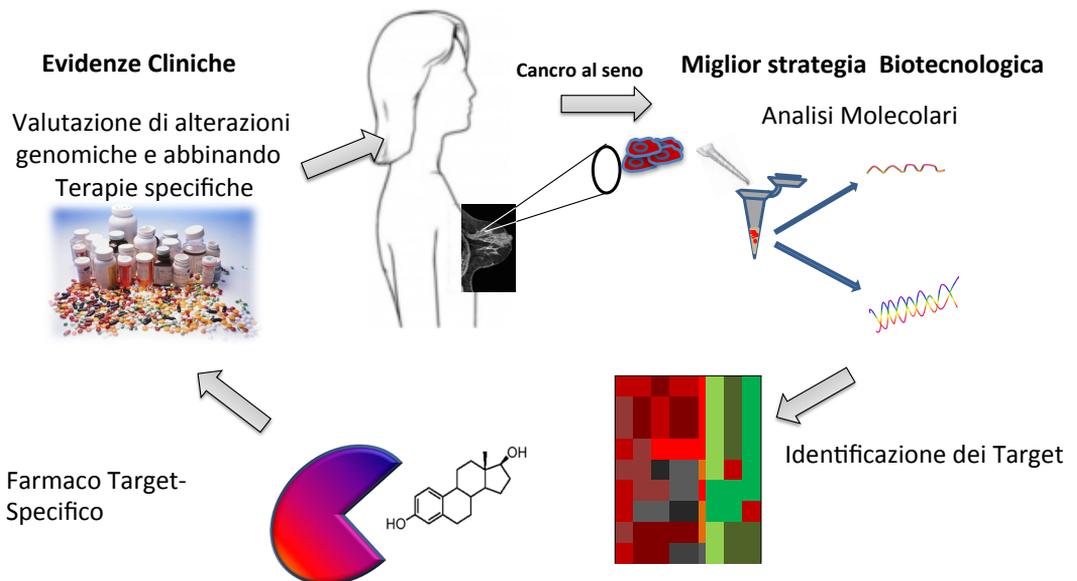
Un bersaglio di grande impatto è il VEGF (fattore di crescita vascolare), la principale molecola che fa crescere i vasi sanguigni, dando ossigeno e nutrimento ai tumori. Combattere i vasi neoformati significa prendere il cancro “per fame”. Il farmaco più impiegato contro il VEGF è il bevacizumab, utilizzato in particolare nel tumore metastatico del colon, ma sperimentato anche in altre neoplasie, tra cui quella polmonare, del seno e dell'ovaio. Una delle chiavi principali delle terapie a bersaglio è il loro uso in combinazione con chemioterapici citotossici, combinazione che contribuisce a una miglior “precision medicine”.

Il cancro di fatto non un'unica malattia, ma ogni neoplasia ha sue particolari caratteristiche dei geni e presenta bersagli diversi. Le mutazioni si accumulano con le divisioni cellulari e subentra già in fase precoce l'eterogeneità tumorale. Nell'era del genoma l'analisi della sequenza del DNA, dei geni “espressi” da un tumore, o la composizione dettagliata delle cellule, proteine o acidi nucleici circolanti, (per cui basta un semplice prelievo di sangue), consente di avere ritratti molecolari o profili “omici” che consentiranno una terapia più personalizzata.

La ricerca molecolare ha portato a progressi anche per quello che riguarda la genetica e la familiarità. Tra i più importanti geni legati ai tumori ereditari vi sono i BRCA (BRCA1 e BRCA2). Questi geni sono coinvolti nel sistema che fa parte della nostra difesa contro il danno genetico e i tumori, la riparazione del DNA.

Medicina di Precisione: da Terapie Generiche a Terapie Personalizzate

OBIETTIVO ➔ **Identificare i targets da trattare per ogni paziente**



Immunologia "precision"

I linfociti T sono "soldati" specializzati nell'individuare i minimi indizi dimostranti la presenza di patogeni: vengono selezionati nel nostro organismo per riconoscere con estrema efficacia un singolo segnale d'infezione (ad esempio una proteina virale espressa dalla cellula infetta) e a non attaccare le cellule sane. Di conseguenza i linfociti T non vengono attivati in toto, la mobilitazione interesserà soltanto quelli adatti allo scopo. In questo modo il nostro organismo può reagire in modo specifico contro il singolo patogeno. I linfociti T riescono a riconoscere un antigene solo se esso viene frammentato all'interno della cellula e i suoi frammenti sono presentati sulla superficie di una cellula legati alle proteine del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC), e non nella sua forma solubile. Ogni linfocita T possiede un sistema recettoriale, chiamato appunto "T cell receptor" (TCR), che è differente in ciascun linfocita, tramite il quale viene riconosciuto il frammento di antigene associato alle proteine dell'MHC. Esistono delle cellule che sono in grado di "informare" i linfociti di un'infezione o un attacco esterno in corso. Si chiamano "antigen-presenting-cell" (APC) in quanto sono in grado di stimolare il recettore delle cellule T, "presentandogli" l'antigene frammentato, associato alle loro molecole MHC. In realtà il sistema è molto complesso in quanto esistono varie popolazioni di linfociti T. I linfociti T citotossici (CTL) riconoscono e uccidono qualsiasi tipo di cellula del nostro organismo che presenti sulla sua superficie frammenti di molecole estranee.

Uno dei farmaci di maggior successo in immuno-oncologia è l'ipilimumab, un anticorpo contro CTLA-4 che blocca un recettore inibitorio che contrasta le fasi iniziali dell'attivazione delle cellule T, aumentando la sopravvivenza generale nei pazienti con melanoma avanzato (*Pardoll 2012*). Dopo il grande sviluppo nel melanoma, Ipilimumab è ora in fase di studio nel tumore del polmone non-a piccole-cellule (NSCLC).

La nuova star tra i target di quella che potremmo chiamare "precision immunology" è il sistema PD-1/PDL-1. I linfociti hanno sulla superficie un recettore, PD-1 (sigla che sta per proteina della morte programmata 1), il tumore, esprimendo un ligando (PD-L1) che ne oscura il riconoscimento, rende il tumore invisibile ai linfociti e capace di continuare a proliferare (*Pardoll 2012*). All'avvicinarsi di una cellula T killer, PD-L1 presente sul tumore si lega al recettore (PD-1) presente sulla superficie delle cellule immunitarie, inibendo l'attività della cellula T.

Il riuscire a "neutralizzare" con anticorpi diretti verso PD-1 o PDL-1 blocca questa alleanza pro-tumorale e induce la riattivazione della funzione immune con la regressione del tumore e la stabilizzazione della malattia nei pazienti con tumori solidi avanzati. Esistono vari farmaci ideati su questo concetto. In particolare possiamo citare Nivolumab, Pembrolizumab, Pidilizumab. Questi nuovi preparati sono stati studiati su diversi tumori solidi in fase avanzata con risultati molto promettenti che riportano l'immunologia in prima linea nella cura al cancro.

Un altro meccanismo di immunoterapia sono le cellule T del paziente che vengono "modificate" geneticamente, in questo caso sintetizzano un recettore che riconosca antigeni associati con alcuni tumori, in particolare ematologici, generando le cosiddette CAR: cellule T che aiutano il paziente ad eliminare le cellule tumorali.

Di pari passo si muove la diagnostica immunologica con la validazione dell' "Immunoscore" ovvero una valutazione del numero di linfociti in un tumore, come fattore associato a migliore prognosi.

In conclusione

Le vittime del cancro, secondo i dati dell'Organizzazione mondiale della sanità, sono in continua crescita, tanto che si stima che nel 2030 supereranno gli 11 milioni e che, in generale, il cancro sarà la causa principale di tutti i decessi (<http://www.airc.it/prevenzione-del-tumore/cosa-vuol-dire-prevenire.asp>). Per molti c'è una causa nota e prevenibile.

OMS-WHO valuta che almeno 2 milioni di vite possano essere salvate entro il 2020, e addirittura 6 milioni e mezzo entro il 2040. Per alcuni tumori ancora non sappiamo spiegarci precisamente le cause, ma ciò non vuol dire che siano dovuti solo alla "sfortuna".

Essendo il bersaglio dei tumori cellule in replicazione, le staminali dei tessuti, secondo Tomasetti e Vogelstein (*Tomasetti and Vogelstein 2015*), se queste cellule che replicano si trovassero in una situazione tissutale "tutelata", con pochi cancerogeni, senza infiammazione, coi radicali liberi sotto controllo, insomma in un corpo sano che mangia bene, fa attività ed evita situazioni di rischio anche i tumori frutto di "sfortuna" potrebbero diminuire (*Albini et al. 2015*). Mentre la sopravvivenza alla malattia già diagnosticata talvolta si misura in mesi, a fronte di alti costi e di una qualità di vita non sempre migliore, la prevenzione può allungare la vita di anni e migliorare la qualità di questi anni.

Bibliografia

5. Albini A., Cavuto S., Apolone G. and Noonan D.M. (2015), "Strategies to Prevent "Bad Luck" in Cancer." *J Natl Cancer Inst* 107(10): djv213.
6. Albini A. and Sporn M.B. (2007), "The tumour microenvironment as a target for chemoprevention." *Nat Rev Cancer* 7(2): 139-147.

-
7. Albini A., Tosetti F., Li V.W., Noonan D.M. and Li W.W. (2012), "Cancer prevention by targeting angiogenesis." *Nat Rev Clin Oncol* 9(9): 498-509.
 8. Berrino F. (2014), "Life style prevention of cancer recurrence: the yin and the yang." *Cancer Treat Res* 159: 341-351.
 9. Centers for Disease Control and Prevention (2015), "Nutrition, Physical Activity and Obesity: Data, Trends and Maps." 2015, from http://nccd.cdc.gov/NPAO_DTM/.
 10. Croce C.M. (2009), "Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer." *Nat Rev Genet* 10(10): 704-714.
 11. De Flora S., Quaglia A., Bennicelli C. and Vercelli M. (2005), "The epidemiological revolution of the 20th century." *Faseb J* 19(8): 892-897.
 12. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E. and Forman D. (2011), "Global cancer statistics." *CA Cancer J Clin* 61(2): 69-90.
 13. Noonan D.M., De Lerma Barbaro A., Vannini N., Mortara L. and Albini A. (2008), "Inflammation, inflammatory cells and angiogenesis: decisions and indecisions." *Cancer Metastasis Rev* 27(1): 31-40.
 14. Pardoll D.M. (2012), "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy." *Nat Rev Cancer* 12(4): 252-264.
 15. Park J., Morley T.S., Kim M., Clegg D.J. and Scherer P.E. (2014), "Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence." *Nat Rev Endocrinol* 10(8): 455-465.
 16. Tomasetti C. and Vogelstein B. (2015), "Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions." *Science* 347(6217): 78-81.

4. La ricerca cardiovascolare nella popolazione femminile

A cura di: Prof.ssa Patrizia Presbitero*

Cardiopatía ischemica

La cardiopatía ischemica e la sua espressione clinica come sindrome coronarica acuta è la causa principale di morte per le donne. Con l'invecchiamento della popolazione e una vita più lunga delle donne questo problema aumenta. Infatti, la coronaropatía si sviluppa 10 anni più tardi nella popolazione femminile poiché, nell'età premenopausale, la donna è protetta dall'effetto degli estrogeni dovuto alla loro attività antiossidante, all'inibizione della proliferazione cellulare e della disfunzione endoteliale, alla modulazione del sistema renina angiotensina-aldosterone e all'effetto sul quadro lipidico.

Tuttavia nei trial clinici anche degli ultimi anni la proporzione di donne arruolate è stabilmente bassa, intorno al 30%, nonostante le campagne dedicate a questo problema fatte negli ultimi anni. Mentre la percentuale di donne arruolate nei trial su interventi farmacologici o di stile di vita in prevenzione primaria o secondaria è aumentata dal 18% nel 1970 al 34% nel 2006, nei trial di prevenzione secondaria della malattia coronarica la proporzione di donne arruolate nel 2008 rimane bassa (25%) in confronto alla loro rappresentazione nella popolazione di pazienti con malattia coronarica. Vi è stato un sostanziale miglioramento nel corso delle ultime due decadi nella mortalità e morbilità per coronaropatía in entrambi i sessi. Tuttavia, sia nei registri che nei trial clinici, le donne sono trattate con farmaci ipocolesterolemizzanti, ace-inibitori, beta-bloccanti e soprattutto indirizzate all'angioplastica primaria in corso di infarto acuto meno degli uomini, pur avendo condizioni cliniche peggiori per la presenza di più ipertensione, più scompenso, più diabete.

In parte queste differenze sono sostenute da una peggiore condizione renale (a causa dell'età più avanzata o per la maggior presenza di diabete) e da maggiori comorbidità (malattie infiammatorie e/o degenerative) nella popolazione femminile. In sostanza assistiamo ad un miglioramento nel trattamento e nella mortalità per coronaropatía e soprattutto per infarto in entrambi i sessi, ma le donne rimangono meno trattate in confronto agli uomini.

D'altra parte, i risultati del trattamento interventistico (angioplastica con Stent) sono simili in ambedue i sessi raggiungendo oggi una percentuale di successo immediato del 98%. I risultati dell'angioplastica a distanza mostrano una incidenza di eventi cardiaci maggiori in particolare necessità di reinterventi o infarti minore nella popolazione femminile. In sostanza le donne, se trattate in modo adeguato, hanno un ottimo risultato a distanza.

L'aspetto anatomico di occlusione del vaso coronarico nella maggior parte dei pazienti è causato dalla rottura di una placca aterosclerotica su cui si forma un trombo in ambedue i sessi. Vi è però un aspetto anatomico specifico, anche se raro, che riguarda la popolazione femminile e che è la dissezione del vaso coronarico che si presenta nell'1% dei pazienti con un infarto ed è causata da una rottura della parete del vaso. Può accadere prevalentemente nell'ultimo trimestre di gravidanza o nell'immediato postpartum o nei pazienti con malattie autoimmuni che si riscontrano più spesso nella popolazione femminile. Questa condizione richiede una valutazione particolare per le difficoltà che vi sono in questa condizione anatomica a procedere con tecniche interventistiche.

Sindrome di "tako-tsubo"

La cosiddetta sindrome del "cuore infranto", detta Tako-Tsubo, dalla forma che prende il cuore tipo anfora per la pesca dei polipi in Giappone per una paralisi della porzione antero-apicale del muscolo cardiaco, è un'altra causa meno comune di presentazione clinica tipo infarto miocardico. In questo caso i pazienti hanno le coronarie normali, i meccanismi e i trigger dell'evento appa-

* Senior Consultant, U.O. Cardiologia clinica e Interventistica, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano

iono sesso-specifici e sono correlati ad un rilascio improvviso di catecolamine e una deficienza estrogenica indotte dallo stress che paralizzano la parte antero-apicale del cuore dove risiedono più recettori catecolaminici. Le donne con un ventricolo sinistro piccolo sembrano più pronte a questa paralisi, indotta da uno stress improvviso (il 90% sono donne). Le donne in postmenopausa sono particolarmente pronte a questa condizione, dovuta a una diminuita sensibilità nel tono vagale e baroflessore, una diminuita risposta dei beta-adrenorecettori.

La dominanza del sistema simpatico sostituisce quella del sistema parasimpatico come principale regolatore del sistema cardiovascolare. Quindi durante uno stress vi è un aumento nella frequenza cardiaca e una vasocostrizione.

Cambiamenti nella densità e sensibilità dei recettori adrenergici dalla base all'apice durante la menopausa possono spiegare la patofisiologia di questa sindrome nelle donne. Un recentissimo studio clinico mostra che la somministrazione di un supplemento estrogenico può prevenire parzialmente le risposte cardiovascolari indotte dallo stress sia per azione indiretta sul sistema nervoso, sia per azione diretta sul cuore.

Patologia valvolare cardiaca

Le malattie che colpiscono le valvole del cuore sono più frequenti nelle donne (5%) che negli uomini (3%). In particolare, la stenosi mitralica reumatica o il prolasso mitralico con insufficienza è due volte più frequente nelle donne, mentre, per esempio, la dilatazione dell'aorta ascendente con insufficienza aortica è più presente negli uomini. Le ragioni per queste differenze sono oggetto di ricerca.

La chirurgia valvolare ha una mortalità e morbilità ancora oggi più alta nelle donne rispetto agli uomini anche dopo correzione per i principali fattori di rischio. La sostituzione valvolare aortica percutanea, che è stata negli ultimi anni introdotta come alternativa alla chirurgia per trattare la stenosi valvolare aortica, mostra crescenti complicanze procedurali (sanguinamenti, complicanze vascolari periferiche, mortalità a 30 giorni) più alta nelle donne. Tuttavia, la mortalità a un anno (in generale a distanza) è maggiore nella popolazione maschile. Il trial PARTNER che comprendeva 1334 uomini e 1231 donne con stenosi aortica trattati con sostituzione percutanea valvolare aortica ha mostrato nei maschi una più alta incidenza di comorbidità (coronaropatia, precedente by-pass aorto-coronarico, malattie vascolari periferiche, insufficienza renale) e prognosi meno favorevole. Come mai quindi se il sesso femminile è un fattore di rischio importante per complicanze vascolari e sanguinamenti maggiori, le donne hanno una prognosi migliore? La ricerca ha dato 3 spiegazioni: 1) sebbene il sesso femminile sia un fattore di rischio di qualche complicazione (come complicanze vascolari maggiori) queste complicanze non sono causa di mortalità; 2) il rimodellamento e la fibrosi cardiaca conseguenti alla stenosi aortica sono meno diffuse e meno severe nelle donne che negli uomini probabilmente correlato alla minore espressione di collagene I, collagene III, metal Matrix proteinase -2, metal Matrix proteinase -9 nelle donne; 3) la stenosi aortica ha delle basi patogenetiche comuni con l'aterosclerosi. Poiché il sesso femminile è un fattore protettivo per l'aterosclerosi questo può avere anche un effetto protettivo sulla stenosi aortica. Un profilo di rischio peggiore e più comorbidità negli uomini possono impattare in modo negativo sulla sopravvivenza.

5. Donne, dieta mediterranea e salute: un sodalizio secolare

*A cura di: Prof.ssa Marialaura Bonaccio, Prof.ssa Licia Iacoviello, Prof. Giovanni de Gaetano, Prof.ssa Maria Benedetta Donati**

Introduzione

Recentemente inserita dall'UNESCO nel patrimonio culturale immateriale dell'umanità, la dieta mediterranea è un'alimentazione tipica delle popolazioni del bacino Mediterraneo. Le sue origini si perdono nella notte dei tempi, ma la sua teorizzazione risale a metà del XX secolo, ad opera del fisiologo americano Ancel Keys che per primo ne descrisse i benefici per la salute (1). Questo tipo di alimentazione è caratterizzato da un diffuso consumo di cibi di origine vegetale, come frutta, verdura e legumi, l'utilizzo di farine non raffinate, pesce fresco, olio extra vergine d'oliva come principale fonte di grasso e un consumo moderato di vino ai pasti principali (2). Carne, latticini e uova vengono invece consumati in moderazione. Tuttavia, nel corso delle numerose indagini scientifiche che si sono susseguite dal secondo dopoguerra ad oggi, è apparso sempre più chiaro che con il termine dieta (dal greco "modo di vivere") mediterranea si indicasse in realtà uno stile di vita ben preciso piuttosto che un semplice modo di alimentarsi e combinare i cibi a tavola. La vita rurale dei contadini del sud Italia era infatti caratterizzata non solo da un'alimentazione parca e bilanciata, ma anche da un'attività fisica considerevole che aveva luogo principalmente nei campi, fonte di sostentamento per la gran parte della popolazione di quel tempo.

Oggi però il paradigma mediterraneo contemporaneo appare profondamente diverso da quello che assicurava lunga vita ai nostri nonni. A cominciare dai prodotti più diffusi, come ad esempio la farina, presente in forma integrale in molti cibi mediterranei, come pasta e pane. Ora la si ottiene con procedimenti più raffinati che di fatto compromettono il contenuto di fibre, che un tempo invece era molto diffuso. Ma, in generale, è il processo di lavorazione industriale e di conservazione dei cibi ad aver cambiato la sostanza della dieta mediterranea.

Ha ancora senso quindi parlare di dieta mediterranea nel XXI secolo?

È la domanda che si è posto anche Jeremiah Stamler, medico statunitense e stretto collaboratore di Keys, tra i fondatori della dieta mediterranea (3). La risposta è positiva. Nonostante i cambiamenti su accennati, questo modello alimentare riesce ancora a confermare il suo ruolo di scudo salvavita, come dimostra tutta una serie di lavori condotti recentemente in diversi contesti epidemiologici (4,5). Uno di questi è lo studio di coorte Moli-sani, che ha reclutato 25mila individui adulti, sia uomini che donne, residenti nella regione Molise, con l'obiettivo di indagare i rapporti tra fattori genetici e ambientali nel mantenimento di una buona salute e nell'insorgenza delle principali patologie croniche, come quelle cardiovascolari, tumorali e neurodegenerative (6). Lo studio ha dimostrato che l'adesione a un modello alimentare di tipo mediterraneo è ancora in grado di fornire notevoli vantaggi per la salute, non solo nella popolazione generale ma anche in soggetti ad alto rischio di malattie cardiovascolari (7,8).

Il progetto Moli-sani

Con i suoi 25mila cittadini reclutati, il progetto Moli-sani è uno dei più importanti studi di popolazione mai realizzati finora (6). Nato con l'obiettivo di indagare il delicato equilibrio che sussiste tra ambiente e genetica nella preservazione della salute e nello sviluppo delle principali malattie cronicodegenerative, come le malattie cardio-cerebro-vascolari e i tumori, lo

* Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed, Pozzilli

studio può contare su una dettagliata mappa delle abitudini alimentari dei partecipanti. E uno dei campi di ricerca più esplorati finora è proprio quello della dieta mediterranea. Questo tipo di alimentazione è infatti al centro di numerosi studi internazionali per via dei suoi effetti benefici sulla salute. “Moli-sani” è una importante miniera di informazione e conoscenza relativa alla dieta mediterranea nel contesto di stili di vita mediterranei.

Dopo una fase di reclutamento che ha richiesto 5 anni di lavoro (2005-2010), ora lo studio Moli-sani si appresta a fornire informazioni importanti per tutta una serie di problematiche. A cominciare dall'alimentazione. Finora, i dati dello studio dimostrano che mangiare mediterraneo consente di mantenere sotto controllo i principali fattori di rischio, dal colesterolo ai trigliceridi, in linea con quanto sostenuto da altri studi internazionali. Per la prima volta, Moli-sani ha dimostrato che la dieta mediterranea contribuisce a mantenere bassi i livelli dell'infiammazione subclinica, una condizione diffusa e fortemente associata al rischio di malattie croniche (7). Gli effetti benefici di questo tipo di alimentazione sono stati osservati anche in sottogruppi ad alto rischio come i diabetici, nei quali un'alimentazione di tipo mediterraneo è risultata protettiva per quanto riguarda la mortalità (8).

Lo studio Moli-sani inoltre è stato il primo ad aver stimato il possibile coinvolgimento della crisi economica nel declino recente dell'adesione alla dieta mediterranea, analizzando una vasta serie di informazioni di carattere socio-economico (9). Dati pubblicati di recente dai ricercatori dell'IRCCS Neuromed, che conducono, sin dall'inizio, lo studio Moli-sani, hanno evidenziato che la crisi economica sta colpendo tutte le fasce di età della popolazione e in misura maggiore i centri urbani, rispetto ai piccoli centri o alle zone rurali: molto probabilmente quest'ultima osservazione è legata al fatto che chi vive in campagna ha più opportunità di garantirsi in proprio prodotti chiave della dieta mediterranea, come frutta e verdura fresca, olio d'oliva e vino. È Moli-sani ad aver anche analizzato il contributo di alimenti “moderni”, come il cioccolato fondente, nella prevenzione cardiovascolare, gettando le basi per un ripensamento della piramide alimentare che tenga conto di stili di vita diversi da quelli dell'Italia del primo dopoguerra (10). Una fotografia accurata della situazione reale del Molise, grazie alla metodica di selezione dei partecipanti, ma anche rappresentativa di tutto il nostro Paese. È quanto Moli-sani offre e continuerà a offrire alla scienza e alle istituzioni internazionali.

Le donne del Moli-sani

Non ci soffermeremo qui sul fatto che ancora oggi, e non solo nel Mediterraneo, le donne sono le maggiori dispensatrici di nutrimento per tutta la famiglia. È attorno ad esse quindi che ruota la salute di intere comunità. Per questo è particolarmente rilevante valutare come le donne si posizionano oggi rispetto alla dieta mediterranea.

Le donne dello studio Moli-sani rappresentano quasi il 52 per cento della popolazione reclutata. Sono oltre 12mila e avevano, al momento del loro ingresso nello studio, un'età compresa tra 35 e 94 anni, il 12% con oltre 70 anni di età. L'inclusione di soggetti anziani nello studio offre la straordinaria possibilità di analizzare dati anche per questa fascia importante della popolazione, in continuo aumento soprattutto nelle società occidentali. Finora, lo studio ha fornito indicazioni importanti per quanto riguarda il binomio alimentazione e salute nelle donne.

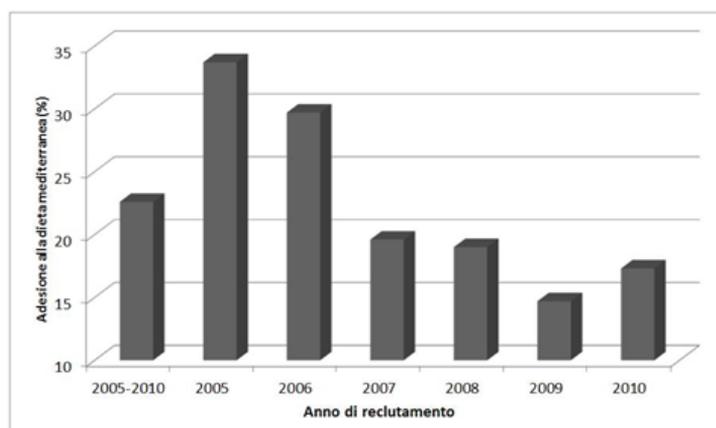
Tab. 1 - Caratteristiche principali della popolazione femminile reclutata nello studio Moli-sani in base al contenuto antiossidante della dieta.

N=12,138	Contenuto antiossidante della dieta			P value
	Primo terzile	Secondo terzile	Terzo terzile	
N, %	4058 (33.5)	3997 (33.0)	4076 (33.5)	-
Età (media, SD)	54.1 (12.7)	54.5 (11.5)	56.0 (10.7)	<.0001
Livello di istruzione alto (n,%)	1800 (44.4)	1878 (47.0)	1963 (48.2)	0.91
Reddito familiare alto (>40,000 euro/anno; n,%)	390 (9.6)	416 (10.4)	486 (11.9)	0.0055
Indice di massa corporea (media, SD)	27.5 (5.4)	27.8 (5.2)	28.2 (5.4)	<.0001
Fumatrici (n,%)	952 (23.4)	799 (20.0)	739 (18.1)	0.23
Attività sportiva (≥2 ore/settimana; n,%)	102 (2.5)	130 (3.3)	185 (4.5)	<.0001
Iperensione (n,%)	2123 (52.3)	2020 (50.5)	1990 (48.8)	0.45
Ipercolesterolemia (n,%)	1341 (33.0)	1224 (30.6)	1283 (31.5)	0.038
Diabete (n,%)	277 (6.8)	270 (6.8)	214 (5.3)	0.011
Malattie cardiovascolari (n,%)	154 (3.9)	116 (2.9)	120 (3.0)	0.29
Tumori (n,%)	155 (3.8)	143 (3.6)	162 (4.0)	0.40
Proteina C reattiva (media, SD)	2.66 (3.31)	2.61 (3.19)	2.66 (3.25)	0.82
Numero globuli bianchi (media, SD)	6.03 (1.62)	5.96 (1.57)	5.89 (1.68)	0.0021
Numero piastrine (media, SD)	261.2 (64.8)	264.9 (66.1)	260.5 (64.7)	0.0063
Neutrofili/linfociti (media, SD)	2.09 (1.32)	2.00 (0.78)	1.93 (0.81)	<.0001

Medie e p value aggiustati per età e calorie giornaliere (Kcal/die). SD = deviazione standard

In una prima serie di analisi, è stato osservato come le donne di Moli-sani aderiscano più degli uomini a un modello di alimentazione di tipo mediterraneo e meno a quello "Western", caratterizzato cioè da un elevato consumo di carne rossa e grassi di origine animale (11). In questo studio, l'alimentazione è stata considerata come pattern *a posteriori*, il che significa che si è tenuto conto di come le persone di Moli-sani avevano realmente combinato i cibi nella loro vita quotidiana. Ma l'alimentazione può essere studiata anche in maniera predeterminata o *a priori*. Quest'ultimo metodo prevede che si assegni un punteggio positivo al consumo elevato di alimenti considerati "salutari"; l'approccio più celebre è stato messo appunto proprio da una donna greca, Antonia Trichopoulou, che da tempo si occupa di alimentazione e salute ed è diventata negli anni un punto di riferimento per gli esperti del settore. In base a questa metodologia, è quindi possibile misurare l'adesione di un individuo alla dieta mediterranea. Questo sistema, con un punteggio da 0 a 9, riesce a ben inquadrare il grado di mediterraneità della dieta anche a livello di una popolazione. In questa analisi, le donne di Moli-sani sono apparse meno virtuose degli uomini: solo poco più dell'8 percento delle signore infatti riportava un'alta adesione alla dieta mediterranea (punteggio superiore a 6) rispetto al 12 percento degli uomini.

Fig. 1 – Adesione alla dieta mediterranea nella coorte dello studio Moli-sano dal 2005 al 2010



Piccole donne crescono: la prevenzione si impara da piccoli

Se è vero che la prevenzione è l'arma più potente che abbiamo per combattere le malattie, è altrettanto vero che bisognerebbe occuparsi della propria salute sin da quando si è piccoli. Ecco perché negli ultimi anni la ricerca ha dedicato molta attenzione alle fasce più giovani della popolazione, bambini e adolescenti. Per quanto riguarda l'obesità, ad esempio, alcuni studi dimostrano che chi ha problemi di peso durante l'infanzia da adulto avrà un rischio cardiovascolare maggiore (12). Anche in questo ambito, l'Italia ha fornito indicazioni importanti. Lo studio CONVERGI, realizzato in due scuole superiori di Campobasso, ha valutato l'efficacia di un sistema di informazione attraverso SMS in due gruppi di ragazzi; uno ha ricevuto informazioni scientifiche generiche, mentre l'altro ha avuto notizie relative alla prevenzione mediante una sana alimentazione (13). Alla fine dello studio di intervento, il gruppo che aveva ricevuto messaggi relativi alla prevenzione e al benessere ha riportato un miglioramento di alcuni parametri biometrici come un ridotto aumento della circonferenza vita. Nelle ragazze è stato inoltre riscontrato un contenimento nella circonferenza fianchi superiore rispetto ai ragazzi e al netto di attività fisica e alimentazione. Ma le donne non sono sempre le prime della classe, come dimostra uno studio di intervento finalizzato a promuovere uno stile di vita mediterraneo in gruppi di donne e uomini canadesi (14). In questo caso, sono stati gli uomini ad aggiudicarsi il plauso dei ricercatori, grazie ad un miglioramento sostanziale della propria dieta molto più ricca di legumi, frutta secca e cibi integrali rispetto alle signore e con notevoli benefici anche in campo metabolico.

Differenze di "genere" sono state riscontrate anche per quanto riguarda l'alimentazione nei più piccoli. A dirlo è lo studio IDEFICS, un progetto di ricerca europeo che raccoglie scienziati provenienti da otto Stati, Italia inclusa, e che ha indagato il rapporto tra stili di vita, sovrappeso e obesità in ragazzi da 2 a 10 anni. In un recente studio, il gruppo europeo ha analizzato proprio l'adesione alla dieta mediterranea nelle diverse nazioni che partecipano al progetto; anche in questo caso, sono emerse delle differenze tra maschi e femmine (15). I bimbi italiani in età prescolare hanno riportato l'adesione più alta al modello mediterraneo, mentre la maglia nera è andata alle bambine spagnole (in età scolare) che hanno registrato la dieta meno mediterranea di tutti. Tuttavia, se si escludono i piccoli italiani, la distribuzione del modello mediterraneo appare piuttosto omogenea in tutti i paesi al punto da spingere i ricercatori a concludere che abitare in un paese mediterraneo non è più un discriminante di buona alimentazione. Anche in termini di peso, le bambine sono risultate meno virtuose dei compagni: sempre IDEFICS ha infatti stimato che le piccole in sovrappeso sono il 21% contro il 18,8% dei bambini. Non solo. È proprio l'Europa del sud ad aggiudicarsi lo scoraggiante primato con il 40% dei bambini obesi o in sovrappeso rispetto al 10% registrato nei Paesi del nord Europa (16).

In salute e in malattia

Per quanto possa apparire singolare, anche lo stato civile rientra tra i determinanti di un corretto stile di vita. Vivere da soli o in coppia diventa quindi cruciale per la salute. A sostenerlo è uno studio italiano che ha analizzato dati relativi a oltre 100mila coppie con l'obiettivo di capire quanto moglie e marito potessero influenzarsi a vicenda in materia di fattori di rischio non genetici (17). Lo studio ha rivelato che i fattori più "contagiosi" riguardano l'abitudine al fumo, il peso corporeo, ma anche livelli di colesterolo, trigliceridi e pressione arteriosa. Vivere sotto lo stesso tetto significa mettere in comune anche i fattori di rischio o protezione, alimentazione inclusa. E anche in questo caso, uomini e donne reagiscono in maniera diversa. In generale, il matrimonio o anche solo la convivenza sono stati associati ad uno stile di vita a tavola più salutare. A cominciare dalla sana abitudine di fare colazione al mattino (18), passando per un più elevato consumo di frutta e verdura (19), fino ad arrivare a una maggiore adesione alla dieta mediterranea (20). Ecco perché le diverse attitudini alimentari potrebbero spiegare le differenze tra sposati, single, divorziati e vedovi in termini di rischio cardiovascolare.

Un tentativo in questa direzione è stato fatto da un gruppo di studiosi greci nell'ambito dello studio ATTICA (21) che ha mostrato come i single (mai sposati) abbiano un'alimentazione caratterizzata prevalentemente da carne rossa, patate, fast-food e caffè, mentre le coppie preferiscono frutta secca a guscio, legumi e pesce. E sarebbero proprio le differenze a tavola a spiegare anche una distribuzione diversa di fattori di rischio come il colesterolo e l'indice di massa corporea. Dalla Francia arrivano indicazioni anche in relazione al consumo di alcol: le donne che divorziano o restano vedove sembrano consumare meno drink alcolici rispetto alle signore coniugate (22), ma il dato appare in controtendenza dal momento che molti studi sostengono l'esatto contrario (23). Lo stato civile è un discriminante anche per quanto riguarda i cibi già pronti: rispetto agli sposati, gli uomini single o divorziati ne consumano molto di più (24). Ma uomini e donne si comportano diversamente anche a parità di stato civile: i celibi infatti spendono in cibi già pronti oltre il 60% in più del budget dedicato alla spesa alimentare rispetto alle nubili. Differenze simili sono state riscontrate anche tra uomini e donne divorziati.

Una ricerca condotta negli Stati Uniti ha puntato i riflettori su quella che viene definita "food insecurity" che sta a indicare un basso profilo nutrizionale della dieta dovuto principalmente a difficoltà economiche e fortemente associato con l'eccesso di peso corporeo (25). Utilizzando i dati del popolare studio NHANES, gli autori della ricerca hanno dimostrato che la qualità della dieta era fortemente associata allo stato civile dei partecipanti. Più in dettaglio, gli uomini sposati erano più obesi di quelli con diverso stato civile, mentre i divorziati riportavano una maggiore probabilità di avere una dieta povera da un punto di vista nutrizionale rispetto ai single che non si erano mai uniti in matrimonio. Anche nelle donne, lo stato civile è risultato avere un peso nelle abitudini alimentari. Non solo le signore con una dieta povera erano in generale più in sovrappeso delle altre, ma questa associazione è risultata molto più evidente nelle donne sposate o conviventi rispetto alle nubili.

Antiossidanti, elisir di lunga vita

Ormai familiari anche per i non addetti ai lavori, gli antiossidanti rappresentano una delle possibili risposte alla domanda "perché la dieta mediterranea fa bene". Queste sostanze chimiche sono capaci di rallentare o prevenire la produzione di radicali liberi, che danneggiano le cellule. Molti prodotti della dieta mediterranea, come frutta, verdura e vino rosso, sono ricchi di sostanze antiossidanti che quindi spiegherebbero i benefici osservati. Almeno in parte, perché la dieta mediterranea non è caratterizzata soltanto dalla presenza massiccia di queste sostanze ma anche, ad esempio, da un alto contenuto di fibre che pure gioca un ruolo nella prevenzione di alcune patologie strettamente associate all'alimentazione. Anche in questo campo, Moli-sani ha puntato la lente scoprendo che un maggiore contenuto di antiossidanti nella dieta è responsabile di un migliore profilo cardiovascolare. In pratica, mangiare cibi che contengono grossi quantitativi di queste sostanze, come verdura a foglia larga, pomodori, agrumi e olio di oliva, ha un effetto positivo su alcuni parametri di rischio cardiovascolare, soprattutto per il controllo della pressione arteriosa e dell'infiammazione (26). Ma questo vale soprattutto per gli uomini, perché le donne non sembrano beneficiare molto dalla distinzione tra cibi a basso o alto contenuto antiossidante. Ma se invece si considera il contenuto antiossidante della dieta in generale, i benefici per la salute cardiovascolare sono notevoli (Tabella 1) e in linea con i dati internazionali (27). Un'alimentazione ricca di antiossidanti è infatti associata ad una prevalenza minore di fattori di rischio come il diabete, l'ipercolesterolemia e a tutta una serie di marker infiammatori, come la conta di globuli bianchi e piastrine e rapporto neutrofilo/linfociti, importanti parametri associati all'infiammazione cronica sub-clinica (7).

Un'alimentazione ricca di antiossidanti può influenzare favorevolmente anche la funzione polmonare. In un sotto campione della popolazione femminile di Moli-sani di oltre 5.000 persone, la capacità antiossidante totale della dieta è risultata associata ad una migliore funzione

polmonare (calcolata come un guadagno medio di 3.3 anni di età), soprattutto se le donne erano non fumatrici e in pre-menopausa. Nel corrispondente campione maschile non si osservava alcuna correlazione tra antiossidanti della dieta e funzione polmonare (28).

Donne sull'orlo di una crisi mediterranea

Nonostante le sue comprovate proprietà di scudo salvavita contro le principali patologie croniche, negli ultimi anni questo modello alimentare ha iniziato a perdere colpi, soprattutto nelle zone del Mediterraneo (29). Non lo dice solo la scienza, ma anche i dati di consumo. Meno pesce, meno olio d'oliva, meno frutta, più carne e più prodotti di bassa qualità.

In questo contesto le disuguaglianze socioeconomiche, già presenti nelle relazioni fra alimentazione e salute, rischiano di divaricarsi ancora di più. Se storicamente infatti la dieta mediterranea era l'alimentazione dei più poveri, dati recenti indicano che ora il modello mediterraneo possono permetterselo solo i più facoltosi.

I radicali cambiamenti sociali che hanno scandito la storia degli ultimi decenni hanno di certo contribuito alla perdita di sane abitudini alimentari. Ma forse il problema non ha solo connotazioni di stampo culturale. Da tempo infatti è noto che la qualità della dieta presenta un gradiente non solo culturale, ma anche più strettamente socioeconomico. Mangiare cibi di qualità costa di più (30). E questa relazione si ripropone anche in contesti sociali che non presentano grosse disparità socioeconomiche. Basti pensare che un gradiente materiale è stato riscontrato di recente anche nel sud Italia, dove appunto il gap socioeconomico è certo meno marcato rispetto a zone del Nord Europa o degli USA. Eppure, anche in Molise, ad esempio, un più alto reddito familiare è risultato legato ad una migliore adesione alla dieta mediterranea (31). L'osservazione appare tanto più interessante se si pensa che mangiare mediterraneo, in Italia e specie nel sud del Paese, non dovrebbe essere una questione di scelta bensì quasi una sorta di predisposizione naturale nel rapportarsi all'alimentazione. Evidentemente le cose stanno diversamente e anche in Italia mangiare mediterraneo non è più una questione così scontata, tanto più che negli ultimi anni l'adesione a questo modello alimentare sta precipitando in maniera allarmante. Che non si mangiasse come un tempo non è certo una novità; gli uomini reclutati nell'ambito di Moli-sani che risultano più aderenti alla dieta mediterranea raggiungono un punteggio medio molto simile a quello raggiunto negli Anni Sessanta dagli uomini di Nicotera meno aderenti o da quelli di Pollica mediamente aderenti alla dieta (32). I dati riflettono il declino di questo modello alimentare nella cultura italiana degli ultimi cinquant'anni, per lo meno per quanto riguarda le regioni dell'Italia centro-meridionale. Ma è nel 2007 che si è verificato un vero e proprio crollo. Se nel biennio 2005-2006 circa il 30% della popolazione aderiva a questo modello mediterraneo, dal 2007 l'adesione precipita al 18% circa (9; Figura 1). E qui differenze di genere non esistono. La dieta mediterranea perde terreno senza distinzione alcuna. Sia le donne che gli uomini registrano un calo considerevole di adesione (9) intorno al 13 per cento.

A partire dal 2007 le risorse materiali iniziano ad avere un peso notevole nelle scelte alimentari, cosa che invece non accadeva negli anni immediatamente precedenti, in cui invece un ruolo determinante era giocato dal grado di istruzione o dall'età. In pratica, dal 2007 in poi la dieta mediterranea la seguono i più benestanti (9). Questo fa pensare che il progressivo impoverimento della popolazione possa avere conseguenze importanti anche sullo stato di salute dei cittadini. Rinunciando alla dieta mediterranea, o anche solo riducendo l'adesione ad essa, le fasce più deboli della società rischiano non solo di veder aumentare i loro fattori di rischio, come l'obesità, ma anche e soprattutto di perdere un importante fattore di protezione che da secoli garantisce lunga vita alle popolazioni del Mediterraneo. Parlare dei benefici della dieta mediterranea non basta più. Bisogna capire quali sono i determinanti di una sana alimentazione e intervenire per evitare che siano i più deboli a pagare il prezzo più alto dell'allontanamento da questo modello alimentare.

Bibliografia

1. Keys A. Seven countries. A multivariate analysis of death, coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
2. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S.
3. Stamler J. Toward a modern Mediterranean diet for the 21st century. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23:1159-62.
4. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348:2599-60819.
5. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1189-96.
6. Iacoviello L, Bonanni A, Costanzo S, De Curtis A, Di Castelnuovo A, Olivieri M, Zito F, Donati MB, de Gaetano G and Iacoviello L; MOLI-SANI project investigators. The MOLI-SANI Project, a randomized, prospective cohort study in the Molise region in Italy; design, rationale and objectives. *Italian J Public Health.* 2007;4:110-118.
7. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, Donati MB, Cerletti C, Iacoviello L, de Gaetano G. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: results from the Moli-sani study. *Blood.* 2014;123:3037-44.
8. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, Persichillo M, De Curtis A, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L; on behalf of the MOLI-SANI study Investigators. Adherence to the traditional Mediterranean diet and mortality in subjects with diabetes. Prospective results from the MOLI-SANI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 Feb 3. pii: 2047487315569409.
9. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Bonanni A, Costanzo S, De Lucia F, Persichillo M, Zito F, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L. Decline of the Mediterranean diet at a time of economic crisis. Results from the Moli-sani study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(8):853-60.
10. di Giuseppe R, Di Castelnuovo A, Centritto F, Zito F, De Curtis A, Costanzo S, Vohnout B, Sieri S, Krogh V, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L. Regular consumption of dark chocolate is associated with low serum concentrations of C-reactive protein in a healthy Italian population. *J Nutr.* 2008;138(10):1939-45.
11. Centritto F, Iacoviello L, di Giuseppe R, De Curtis A, Costanzo S, Zito F, Grioni S, Sieri S, Donati MB, de Gaetano G, Di Castelnuovo A; Moli-sani Investigators. Dietary patterns, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in a healthy Italian population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(10):697-706.
12. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med.* 2007;357(23):2329-37.
13. Iacoviello L, De Lucia F, Di Castelnuovo A, Bonaccio M, Olivieri M, Donati MB, de Gaetano G and Bonanni A. Mobile phone short messages service (SMS) related to healthy lifestyle for high school students: The CONVERGI Study. Poster, EGEA Conference, Milan, 2015
14. Leblanc V, Hudon AM, Royer MM, Corneau L, Dodin S, Bégin C, Lemieux S. Differences between men and women in dietary intakes and metabolic profile in response to a 12-week nutritional intervention promoting the Mediterranean diet. *J Nutr Sci.* 2015;4:e13.
15. Tognon G, Moreno LA, Mouratidou T, Veidebaum T, Molnár D, Russo P, Siani A, Akhandaf Y, Krogh V, Tornaritis M, Börnhorst C, Hebestreit A, Pigeot I, Lissner L; IDEFICS consortium. Adherence to a Mediterranean-like dietary pattern in children from eight European countries. The IDEFICS study. *Int J Obes (Lond).* 2014;38 Suppl 2:S108-14.

-
16. Ahrens W, Pigeot I, Pohlabeln H, De Henauw S, Lissner L, Molnár D, Moreno LA, Tornaritis M, Veidebaum T, Siani A; IDEFICS consortium. Prevalence of overweight and obesity in European children below the age of 10. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Sep;38 Suppl 2:S99-107.
 17. Di Castelnuovo A, Quacquarello G, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L. Spousal concordance for major coronary risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2009;169(1):1-8.
 18. Joung IM, Stronks K, van de Mheen H, Mackenbach JP. Health behaviours explain part of the differences in self reported health associated with partner/marital status in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health*. 1995;49(5):482-8.
 19. Friel S, Newell J, Kelleher C. Who eats four or more servings of fruit and vegetables per day? Multivariate classification tree analysis of data from the 1998 Survey of Lifestyle, Attitudes and Nutrition in the Republic of Ireland. *Public Health Nutr*. 2005;8(2):159-69.
 20. Sofi F, Gori AM, Marcucci R, Innocenti G, Dini C, Genise S, Gensini GF, Abbate R, Surrenti C, Casini A. Adherence to a healthful life attenuates lipid parameters among a healthy Italian population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(9):642-8.
 21. Yannakoulia M, Panagiotakos D, Pitsavos C, Skoumas Y, Stefanadis C. Eating patterns may mediate the association between marital status, body mass index, and blood cholesterol levels in apparently healthy men and women from the ATTICA study. *Soc Sci Med*. 2008;66(11):2230-9.
 22. Zins M, Gueguen A, Leclerc A, Goldberg M. Alcohol consumption and marital status of French women in the GAZEL cohort: a longitudinal analysis between 1992 and 1996. *J Stud Alcohol*. 2003;64(6):784-9.
 23. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Yang SJ, Berenson GS. Does food group consumption vary by differences in socioeconomic, demographic, and lifestyle factors in young adults? The Bogalusa Heart Study. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(2):223-34.
 24. Kroshus E. Gender, marital status, and commercially prepared food expenditure. *J Nutr Educ Behav*. 2008;40(6):355-60.
 25. Hanson KL, Sobal J, Frongillo EA. Gender and marital status clarify associations between food insecurity and body weight. *J Nutr*. 2007;137(6):1460-5.
 26. Pounis G, Costanzo S, di Giuseppe R, de Lucia F, Santimone I, Sciarretta A, Barisciano P, Persichillo M, de Curtis A, Zito F, Di Castelnuovo AF, Sieri S, Benedetta Donati M, de Gaetano G, Iacoviello L. Consumption of healthy foods at different content of antioxidant vitamins and phytochemicals and metabolic risk factors for cardiovascular disease in men and women of the Moli-sani study. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(2):207-13.
 27. Yochum L, Kushi LH, Meyer K, Folsom AR. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 1999;149(10):943-9.
 28. di Giuseppe R, Arcari A, Serafini M, Di Castelnuovo A, Zito F, De Curtis A, Sieri S, Krogh V, Pellegrini N, Schünemann HJ, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L; Moli-sani Project Investigators. Total dietary antioxidant capacity and lung function in an Italian population: a favorable role in premenopausal/never smoker women. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(1):61-8.
 29. da Silva R, Bach-Faig A, Raidó Quintana B, Buckland G, Vaz de Almeida MD, Serra-Majem L. Worldwide variation of adherence to the Mediterranean diet, in 1961-1965 and 2000-2003. *Public Health Nutr*. 2009;12:1676-84.
 30. Monsivais P, Aggarwal A, Drewnowski A. Are socio-economic disparities in diet quality explained by diet cost? *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:530-5.
 31. Bonaccio M, Bonanni AE, Di Castelnuovo A, De Lucia F, Donati MB, de Gaetano G and Iacoviello L, on behalf of the Moli-sani Project Investigators. Low income is associated with poor adherence to a Mediterranean diet and a higher prevalence of obesity: cross-sectional results from the Moli-sani study. *BMJ Open* 2012;2:e001685. doi:10.1136/bmjopen-2012-001685
 32. Bonaccio M, Iacoviello L, de Gaetano G, On Behalf Of The Moli-Sani Investigators. The Mediterranean diet: The reasons for a success. *Thromb Res*. 2012 ;129:401-4.

6. I microbi e la salute umana

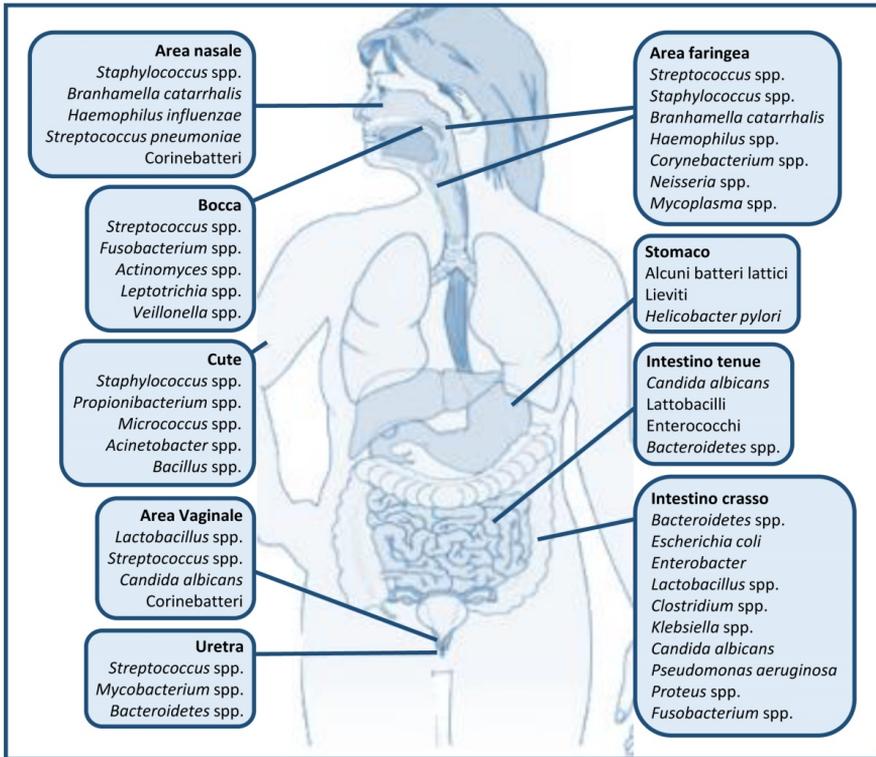
A cura di: Prof.ssa Luigina Romani*

Nell'ultimo decennio il microbiota, l'insieme cioè di microbi presenti nel corpo umano, ha suscitato uno straordinario interesse come fattore ambientale in grado di influenzare la predisposizione verso un crescente numero di patologie umane, soprattutto per quelle in cui non si pensava che la componente microbica avesse un ruolo patogenetico. Molti processi fisiologici dell'uomo dipendono dai microbi che iniziano a colonizzare i vari siti dell'organismo umano (Figura 1) subito dopo la nascita (Tremaroli and Backhed 2012, Robles Alonso and Guarner 2013). In particolare, l'intestino umano ospita un'enorme quantità (dai 900 grammi ai 2 Kg di peso) di microrganismi, approssimativamente 100 trilioni di batteri, superiori in numero alle cellule umane di circa 10 volte (Eckburg, Bik et al. 2005, Cho and Blaser 2012). I microrganismi presenti nell'intestino sono principalmente batteri e appartengono a più di 1000 specie, il 90% dei quali appartengono ai phyla dei Firmicutes e Bacteroidetes (Ley, Peterson et al. 2006, Lozupone, Stombaugh et al. 2012). Ogni persona ha una composizione distinta e altamente variabile di microrganismi intestinali, sebbene si supponga che ci sia un nucleo fisso di microrganismi comune a tutti gli individui (Arumugam, Raes et al. 2011) ed abbastanza stabile nel tempo tanto da rappresentare una sorta di impronta digitale, per così dire, di natura microbica (Franzosa, Huang et al. 2015). In altre parole, il sospetto è che ogni individuo abbia un proprio caratteristico microbioma. La possibilità di identificare una persona solo con il DNA di propri microbi offrirebbe nuove opportunità in ambito di medicina forense non senza problemi relativi alla privacy.

I batteri possono organizzarsi in comunità in cui i singoli individui comunicano tra loro regolando in tal modo il comportamento della comunità batterica nel suo complesso ed in stretta relazione con l'uomo. Questo fenomeno è stato denominato "sociomicrobiologia" (Parsek and Greenberg 2005). Decifrare il lessico usato dai batteri nelle loro conversazioni è diventata pertanto una delle sfide della ricerca medica, non solo in ambito microbiologico ma, e soprattutto, in ambito clinico. Il microbiota dell'intestino (come quello degli altri distretti) può quindi essere considerato un "organo" nell'organo, che co-evolve con l'essere umano per raggiungere una relazione simbiotica che porta ad una fisiologica omeostasi. Nel 2002, il premio Nobel Joshua Lederberg ha coniato il termine "Superorganismo" per descrivere l'insieme di cellule umane e non umane che occupano lo spazio del nostro corpo fisico nonché la loro relazione finalizzata al mantenimento della salute umana (Lederberg 1987). La grande maggioranza dei microbi, infatti, non è pericolosa anzi provvede ad alcune funzioni essenziali come la digestione del cibo, la produzione di alcune vitamine, l'abbattimento di tossine e la lotta contro svariate malattie provocate da altri microbi invasori. Già Ippocrate, intuendo l'importanza dell'omeostasi gastrointestinale e dei fenomeni di disbiosi, affermava che "La morte risiede e origina nell'intestino".

* Professore Ordinario di Patologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Perugia

Fig. 1 – Distribuzione e ricchezza del microbiota (esclusi i virus) umano



Come i microbi possono decidere della nostra salute

La metagenomica -scienza che studia l'insieme dei diversi materiali genetici (detto metagenoma) presenti in un determinato ambiente quale l'uomo (metagenoma umano)- ci ha fornito informazioni utili non solo circa la biodiversità e ricchezza delle specie microbiche dell'uomo (oltre ai succitati batteri, il microbiota umano è infatti costituito da virus, funghi e protozoi), ma anche sulla consapevolezza del ruolo del microbiota non tanto nella malattia quanto nel mantenimento della salute dell'uomo. Come dire, il nostro destino è, per la gran parte, scritto nel nostro intestino. Certo, ognuno di noi ha il suo patrimonio genetico che eredita dai genitori e in cui sono scritte tutte le informazioni che influenzeranno, fra le altre cose, anche la comparsa o la predisposizione a sviluppare determinate malattie; tuttavia la sola genetica non è più sufficiente a spiegare la insorgenza di tante malattie umane. Mentre il genoma umano è per natura statico, il suo metagenoma è dinamico, essendo condizionato dalle modifiche a cui vanno incontro le diverse specie microbiche con cui esso è in simbiosi. Tale dinamismo ha importanti ripercussioni sullo stato di salute e/o malattia dell'uomo, essendo che il microbiota influenza l'espressione delle informazioni contenute nei geni attraverso meccanismi di natura epigenetica.¹ C'è un'esplosione di studi nei due campi strettamente interconnessi: il microbiota e l'epigenetica (Asgari 2014, Shenderov and Midtvedt 2014). Il microbiota rappresenta il prin-

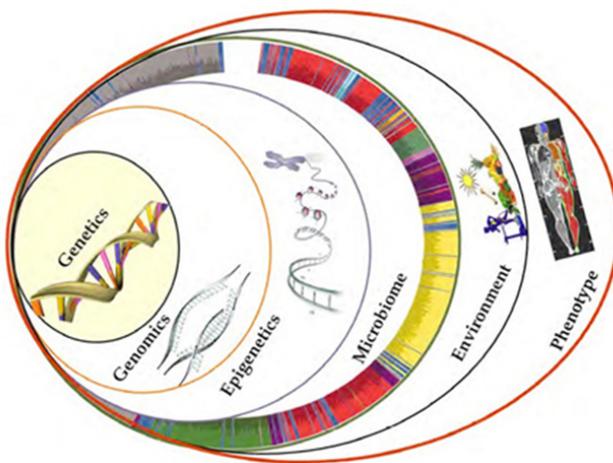
¹ L'epigenetica (dal greco επί = "sopra" e γενετικός = "relativo all'eredità familiare") è la branca della genetica che studia tutte le modificazioni ereditabili che variano l'espressione genica non alterando la sequenza del gene.

cipale centro interno di regolazione epigenetica del nostro genoma, attraverso cui si attua la miglior sinfonia e sintonia tra le due nature dell'essere umano in risposta ai diversi stimoli a cui siamo via via sottoposti (Figura 2). Come dire, "microbiota sano in corpore sano". La sopravvivenza dell'uomo e del microbiota sono interdipendenti e la loro stretta simbiosi crea armonia fisiologica e funzionale.

Ormai abbiamo solide informazioni che suggeriscono che la composizione del microbioma, soprattutto nei primi tre anni di vita, ha una forte influenza sulla maturazione del nostro sistema immunitario al punto di influenzare l'outcome clinico, anche a distanza di anni (Paparo, di Costanzo et al. 2014, Stilling, Bordenstein et al. 2014). Ad esempio, bambini che ad un anno sviluppano una forma allergica a sei mesi hanno un particolare microbioma, come a dire che analizzando il microbioma potremmo essere in grado di predire lo sviluppo di malattie allergiche. Il passo successivo sarà quindi quello di identificare, per quanto possibile, un profilo di batteri costituenti il microbioma che possa prevenire lo sviluppo di determinate malattie. E siccome è sempre più stringente il legame tra composizione del microbiota e sviluppo neuronale nonché salute mentale (Cryan and Dinan 2012), saranno altrettanto interessanti gli sviluppi futuri in questa direzione.

Siamo ancora agli inizi per quanto riguarda una modulazione terapeutica del microbiota che sia selettiva e capace di discriminare i microbi "buoni" da quelli "cattivi" (Jones, Martoni et al. 2014, Valeur 2015). Ciononostante, si profila un ruolo decisamente impensato ed impensabile finora del microbiota umano e della sua biodiversità nella gestione della salute dell'uomo, particolarmente nelle situazioni di bisogno. Da questo punto di vista, è interessante la recente diffusione, anche nel nostro Paese, dell' uso del cosiddetto trapianto di feci sviluppato nel 2003 in Australia come trattamento alternativo nella colite membranosa. Scopo di questa terapia è quello di ripristinare l'ecologia microbica e l'omeostasi del colon, reintroducendo un microbiota umano sano sia attraverso un sondino nasogastrico che per bocca nel caso di preparazioni batteriche liofilizzate e confezionate in pillole (Drekonja, Reich et al. 2015).

Fig. 2 - Salute e malattia: la risposta è dentro di noi



Il microbiota nella salute e malattia umana

Che i microrganismi giocassero un ruolo importante per una digestione sana era noto da tempo, ma che potessero anche correlarsi ad aspetti più ampi della salute, è un sorta di rivoluzione culturale (de Vos and de Vos 2012, Blaser 2014). Ci aveva visto giusto Louis Pasteur, certamente il padre della microbiologia, nell'affermare che gli animali non potrebbero vivere in assenza di microrganismi. Esattamente come, fino a che punto e quali aree della salute umana sono influenzate dai nostri "abitanti" è ancora da stabilire, così come la dimostrazione di come la composizione e/o la funzione del microbiota possa essere manipolata per raggiungere benefici specifici per la salute (Backhed, Fraser et al. 2012). Di certo il microbiota intestinale partecipa al metabolismo dei carboidrati, regola la secrezione degli ormoni, del pH, nonché la produzione di vitamine e composti antimicrobici o batteriocine (Clavel, Desmarchelier et al. 2014, Faith 2015). Attraverso questi ultimi e la competizione per le sostanze nutritive, i batteri residenti o commensali rappresentano una prima linea di resistenza contro l'invasione da parte di microbi esterni, di solito molto più aggressivi, e dell'invasione dei tessuti da parte di agenti patogeni (Sassone-Corsi and Raffatellu 2015). Una funzione metabolica importante del microbiota intestinale è la fermentazione del residuo dietetico non digeribile e dei mucopolisaccaridi endogeni prodotti dall'epitelio intestinale. La fermentazione dei carboidrati (amidi, cellulosa, emicellulosa, pectine e gomme resistenti), rappresenta non solo una fonte di energia importante per microbi e uomo ma genera anche prodotti metabolici finali, quali gli acidi grassi a catena corta (SCFA) che esercitano, nel lume intestinale, una potente azione trofica ed energetica (Patterson, Cryan et al. 2014, Tan, McKenzie et al. 2014). Gli SCFA (acido acetico, propionico, butirrico e isobutirrico) stimolano la proliferazione e la differenziazione delle cellule epiteliali, favorendone l'effetto "barriera" ed hanno un'azione antinfiammatoria. Pertanto, la consuetudine a una dieta povera in fibre e in amidi complessi, che determina una bassa produzione di SCFA, può essere implicata nell'elevata incidenza di patologie infiammatorie intestinali nelle popolazioni più ricche. Anche il metabolismo anaerobico dei peptidi e delle proteine (putrefazione) da parte della microflora comporta la produzione di SCFA ma, allo stesso tempo, genera una serie di sostanze potenzialmente tossiche e in grado di determinare la produzione di gas abbondante endoluminale, quali l'ammoniaca, le poliamine, i fenoli, i tioli e gli indoli (Russell, Hoyles et al. 2013).

Una funzione altrettanto importante del microbiota, e non solo quello intestinale, è la regolazione della risposta immune locale e sistemica (Round and Mazmanian 2009). La precoce colonizzazione microbica è essenziale per lo sviluppo di risposte immuni umorali legati alla produzione di anticorpi IgA secretori nonché di risposte immuni cellulari mediate dai diversi tipi di linfociti T helper (Th) e T regolatori (Treg). L'equilibrio tra le diverse popolazioni di linfociti Th, nonché tra questi ed i linfociti Treg, è cruciale ai fini dell'omeostasi immunologica a livello di cute e barriere mucose. Infatti, il sistema immune di tali distretti deve ottemperare a due funzioni apparentemente contrastanti: essere tollerante nei confronti del microbiota e impedire l'induzione di una risposta immunitaria esuberante e, al tempo stesso, controllarne la crescita eccessiva ed evitare la traslocazione con conseguente disseminazione sistemica. Ebbene, i microbi hanno un ruolo chiave nella regolazione dell'equilibrio Th/Treg a livello di cute e mucose, essendosi, per così dire, divisi i compiti: alcuni sono più capaci di attivare risposte Th infiammatorie, in grado verosimilmente di opporre una sana ed efficace resistenza nei riguardi di una eccessiva ed inopportuna crescita dei microbi stessi, altri sono specializzati nell'attivare linfociti Treg che, a causa della loro spiccata attività anti-infiammatoria ed inibente la risposta immune, realizzano lo stato di tolleranza immunologica necessaria ai fini della simbiosi mutualistica uomo-microbi (Backhed, Ley et al. 2005, Weaver and Hatton 2009).

Non a caso, si conoscono malattie legate alle alterazioni microbiche intestinali (o disbiosi) e tra queste possiamo ricordare: le malattie infiammatorie croniche intestinali (Lederberg 1987, Sartor 2008), compresa la celiachia (Verdu, Galipeau et al. 2015), nonché quelle cutanee, caratterizzate entrambe da una risposta immunitaria anomala nei confronti di antigeni locali e/o del microbiota stesso, responsabile del quadro di flogosi cronica tissutale, le allergie respiratorie ed alimentari, il diabete, l'arteriosclerosi ed altre ancora. Ad esempio, di recente, si è stabilito un legame tra il microbiota intestinale e l'obesità (Janssen and Kersten 2015). L'obesità è ormai un'emergenza globale. L'impatto maggiore sulla salute è dovuto alle comorbidità associate all'obesità, tra cui le più comuni sono ipertensione, diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari. Non tutti gli individui obesi, però, sviluppano queste complicazioni e fra i vari fattori di suscettibilità identificati il microbioma intestinale sembra avere un ruolo importante. Le persone obese tendono ad avere una composizione microbica diversa da quella presente in individui magri (Turnbaugh, Hamady et al. 2009). Si ritiene che il microbiota degli obesi possa aumentare la quantità di energia estratta dagli alimenti, fornendo in tal modo un surplus di energia che predispone all'obesità (Tremaroli and Backhed 2012). I dati ottenuti dalla sperimentazione sui topi indicano che un 'microbiota obeso' può portare ad un aumento dell'obesità e a cambiamenti metabolici sfavorevoli quando viene trasferito a topi magri. La colpa potrebbe essere, almeno in parte, dei Firmicutes, che secondo un recente studio sembrano favorire l'assorbimento dei grassi assunti con la dieta, permettendo così all'organismo di estrarre più calorie dal cibo, almeno nei pesci zebra presi in considerazione (Semova, Carten et al. 2012). Se così fosse, i pazienti ad alto rischio potrebbero essere sottoposti a diete ricche di proteine e fibre che non solo favorirebbero la perdita di peso, ma ricostituirebbero un microbioma intestinale ricco e ridurrebbero il rischio di complicazioni patologiche.

Infine, per quanto interessante possa essere il legame tra microbiota e cancro (Plottel and Blaser 2011), attraverso il meccanismo dell'infiammazione e particolarmente nell'intestino, mancano solide basi scientifiche circa il rapporto preciso tra batteri e neoplasie. Vero è che le donne in postmenopausa con una popolazione di batteri intestinali molto diversificata possono essere "più efficienti" nel degradare gli estrogeni e pertanto essere a ridotto rischio di cancro al seno, come recentemente pubblicato (Fuhrman, Feigelson et al. 2014). Buono a sapersi che una popolazione batterica sana potrebbe proteggerci da certi tipi di tumore!

Cosa influenza il microbiota intestinale?

Sebbene il microbiota si stabilisca precocemente, può modificarsi durante la vita, cambiando con l'età, la dieta, la localizzazione geografica, l'apporto di integratori alimentari e farmaci e altre influenze ambientali. Il microbiota umano si stabilisce precocemente nella vita -il feto nel grembo è sterile (o forse no, vista l'abbondante presenza di microbi nella placenta, Prince, Chu et al. 2015)- e l'esposizione ai microrganismi inizia con la nascita, ad esempio durante il passaggio attraverso il canale del parto e/o l'esposizione ai microbi presenti nell'ambiente. I bambini nati attraverso il parto cesareo hanno un microbiota intestinale differente paragonati a quelli che vengono alla luce attraverso la vagina e lo stesso dicasi per i neonati allattati al seno rispetto a quelli alimentati con latte in formula (Prince, Antony et al. 2014).

La dieta, sia nell'infanzia che in età adulta, è nota per modulare la composizione del microbiota intestinale, anche a lungo termine, rendendo ragione di differenze geografiche nell'insorgenza e distribuzione di svariate patologie umane (Dore and Blottiere 2015). Questo avviene perché la composizione macronutriente della dieta (cioè la proporzione di proteine, carboidrati e grassi) sembra avere un ruolo nella determinazione della composizione microbica, almeno quella intestinale. Le ultime acquisizioni scientifiche hanno definitivamente chiarito che il mi-

crobiota intestinale si modula in quantità e qualità a seconda di quanto e come ci si alimenta. Ad esempio, livelli di assunzione maggiori di certe componenti alimentari possono aumentare il numero di batteri che usano questi specifici componenti come combustibile, il che significa che i cambiamenti nella composizione della dieta possono portare a cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale. Già 400 anni a.C. Ippocrate, padre della Medicina, affermava: “Fa’ che il cibo sia la tua medicina e la tua medicina sia il cibo”. Alias, siamo quello che mangiamo.

Tra gli scienziati che hanno intuito e tracciato le strade di queste scoperte è doveroso ricordare Ilya I. Metchnikoff (1845-1916), considerato il padre dei probiotici, il quale sosteneva che attraverso l'assunzione di batteri lattici acidificanti contenuti nei lattici fermentati si poteva ottenere “Longevity without ageing”. Da questa intuizione si è sviluppata una vasta serie di ricerche sugli effetti dei probiotici nel mantenimento degli equilibri del microbiota intestinale (Petschow, Dore et al. 2013). I probiotici sono organismi vivi che promuovono un ambiente intestinale sano, favoriscono la flora batterica intestinale, supportano il transito intestinale e favoriscono la risposta immunitaria. Contengono probiotici gli yogurt con ceppi probiotici, i lattici fermentati con ceppi probiotici, gelati probiotici, formaggi freschi probiotici, vegetali fermentati. Più recentemente è stato sviluppato il concetto di un alimento in grado di promuovere in modo selettivo lo sviluppo e le attività dei batteri autoctoni benefici che colonizzano il tratto intestinale. Questi sono i prebiotici (ingredienti non digeribili) che stimolano lo sviluppo e le attività dei microrganismi intestinali utili, modulano il transito intestinale e l'attività fermentativa, riducono la produzione di ammoniaca e controllano i disturbi intestinali. Sono rappresentati in particolare dall'inulina (contenuta in cipolla, aglio, cicoria, asparagi, carciofi), dai GOS e FOS. È sempre più evidente dalle ricerche che, per il buon funzionamento del microbiota intestinale, sono necessari gli alimenti funzionali naturali che contengono fibre (cellulosa, emicellulosa, pectine, gomme, lignina), acidi grassi polinsaturi (oli vegetali di semi di lino, zucca, girasole, oliva), acidi grassi omega 3 (pesci, oli di origine vegetale, noci e legumi), carotenoidi, vit. A e luteina (spinaci, broccoli, piselli, lattuga, prezzemolo), licopene (pomodoro, pompelmo rosa, mango, anguria), zeaxantina (vegetali giallo-arancio, ortaggi verde scuro), beta-carotene (carote, zucca, peperoni, albicocche), polifenoli, flavonoidi (olive, cipolla, aglio, cavoli, lattuga, mirtillo, pomodori, mele, albicocche), isoflavonoli (soia e leguminose), antociani (frutti rossi, uva, arance rosse) e flavoni (sedano, olive). Tutti questi composti diventano la chiave di volta del nostro benessere se associati in modo bilanciato al nostro cibo quotidiano; il nostro microbiota si modulerà in quantità e tipo, come detto sopra, e favorirà in modo personalizzato le attività fisiologiche di ognuno di noi. Per dirla con gli americani, quando andiamo a fare la spesa, pensiamo di mettere nel carrello qualcosa anche per i nostri microbi!

Conclusione

Appare chiaro che gli studi sul microbiota apriranno la via alla comprensione del superorganismo umano e al superamento di tanti vecchi paradigmi medici e culturali. Abbiamo un alleato invisibile, il microbiota, che a costo zero è al nostro servizio, felice e performante in buona salute, gradisce il riposo e, perché no, l'attività fisica quotidiana. Che siano seguaci, i nostri microbi, del Regimen Sanitatis Salernitanum, le cui Flos Medicinae Salerni recitavano: “Se non hai medici appresso, farai medici a te stesso questi tre: anima lieta, dolce requie, sobria dieta”. Attenti dunque agli antibiotici (!!) il cui uso sconsiderato ed inappropriato può non solo privarci di preziosi amici che ci proteggono da tante malattie e disfunzioni (Cox and Blaser 2015), ma anche favorire il dilagare di batteri antibiotico resistenti, scenario questo apocalittico

è paragonabile alla peste di manzoniana memoria, come recentemente ammonito dalle autorità inglesi. La recente scoperta che batteri intestinali dei membri della tribù amazzonica degli Yanomani -cacciatori e raccoglitori senza contatto con il resto della civiltà umana- avevano già evoluto diversi geni resistenti agli antibiotici è solo preoccupante, ma affatto singolare: i batteri sono molto più forti e resilienti di quanto non si ritenesse finora: in fondo ci precedono di soli 3, 8 bilioni di anni, anno più, anno meno.

Bibliografia

1. Arumugam, M., J. Raes, E. Pelletier, D. Le Paslier, T. Yamada, D. R. Mende, G. R. Fernandes, J. Tap, T. Bruls, J. M. Batto, M. Bertalan, N. Borruel, F. Casellas, L. Fernandez, L. Gautier, T. Hansen, M. Hattori, T. Hayashi, M. Kleerebezem, K. Kurokawa, M. Leclerc, F. Levenez, C. Manichanh, H. B. Nielsen, T. Nielsen, N. Pons, J. Poulain, J. Qin, T. Sicheritz-Ponten, S. Tims, D. Torrents, E. Ugarte, E. G. Zoetendal, J. Wang, F. Guarner, O. Pedersen, W. M. de Vos, S. Brunak, J. Dore, H. I. T. C. Meta, M. Antolin, F. Artiguenave, H. M. Blottiere, M. Almeida, C. Brechot, C. Cara, C. Chervaux, A. Cultrone, C. Delorme, G. Denariar, R. Dervyn, K. U. Foerstner, C. Friss, M. van de Guchte, E. Guedon, F. Haimet, W. Huber, J. van Hylckama-Vlieg, A. Jamet, C. Juste, G. Kaci, J. Knol, O. Lakhdari, S. Layec, K. Le Roux, E. Maguin, A. Merieux, R. Melo Minardi, C. M'Rini, J. Muller, R. Oozeer, J. Parkhill, P. Renault, M. Rescigno, N. Sanchez, S. Sunagawa, A. Torrejon, K. Turner, G. Vandemeulebrouck, E. Varela, Y. Winogradsky, G. Zeller, J. Weissenbach, S. D. Ehrlich and P. Bork . "Enterotypes of the human gut microbiome." *Nature* 473, 2011, 174-180.
2. Asgari, S. "Epigenetic modifications underlying symbiont-host interactions." *Adv Genet* 86, 2014, 253-276.
3. Backhed, F., C. M. Fraser, Y. Ringel, M. E. Sanders, R. B. Sartor, P. M. Sherman, J. Versalovic, V. Young and B. B. Finlay. "Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications." *Cell Host Microbe* 12, 2012, 611-622.
4. Backhed, F., R. E. Ley, J. L. Sonnenburg, D. A. Peterson and J. I. Gordon. "Host-bacterial mutualism in the human intestine." *Science* 307, 2005, 1915-1920.
5. Blaser, M. J.. "The microbiome revolution." *J Clin Invest* 124, 2014, 4162-4165.
6. Cho, I. and M. J. Blaser. "The human microbiome: at the interface of health and disease." *Nat Rev Genet* 13, 2012, 260-270.
7. Clavel, T., C. Desmarchelier, D. Haller, P. Gerard, S. Rohn, P. Lepage and H. Daniel. "Intestinal microbiota in metabolic diseases: from bacterial community structure and functions to species of pathophysiological relevance." *Gut Microbes* 5, 2014, 544-551.
8. Cox, L. M. and M. J. Blaser. "Antibiotics in early life and obesity." *Nat Rev Endocrinol* 11, 2015, 182-190.
9. Cryan, J. F. and T. G. Dinan. "Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour." *Nat Rev Neurosci* 13, 2012, 701-712.
10. de Vos, W. M. and E. A. de Vos. "Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation." *Nutr Rev* 70 Suppl 1, 2012, S45-56.
11. Dore, J. and H. Blottiere. "The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health." *Curr Opin Biotechnol* 32, 2015, 195-199.
12. Drekonja, D., J. Reich, S. Gezahegn, N. Greer, A. Shaukat, R. MacDonald, I. Rutks and T. J. Wilt. "Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Systematic Review." *Ann Intern Med* 162, 2015, 630-638.

-
13. Eckburg, P. B., E. M. Bik, C. N. Bernstein, E. Purdom, L. Dethlefsen, M. Sargent, S. R. Gill, K. E. Nelson and D. A. Relman. "Diversity of the human intestinal microbial flora." *Science* 308, 2005, 1635-1638.
 14. Faith, J. J. "Bridging the knowledge gap: from microbiome composition to function." *Mol Syst Biol* 11, 2015, 793.
 15. Franzosa, E. A., K. Huang, J. F. Meadow, D. Gevers, K. P. Lemon, B. J. Bohannan and C. Huttenhower. "Identifying personal microbiomes using metagenomic codes." *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, 2015, E2930-2938.
 16. Fuhrman, B. J., H. S. Feigelson, R. Flores, M. H. Gail, X. Xu, J. Ravel and J. J. Goedert. "Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women." *J Clin Endocrinol Metab* 99, 2014, 4632-4640.
 17. Janssen, A. W. and S. Kersten. "The role of the gut microbiota in metabolic health." *FASEB J*. 2015
 18. Jones, M. L., C. J. Martoni, J. G. Ganopoulosky, A. Labbe and S. Prakash. "The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention." *Expert Opin Biol Ther* 14, 2014, 467-482.
 19. Lederberg, J. "Genetic recombination in bacteria: a discovery account." *Annu Rev Genet* 21, 1987, 23-46.
 20. Ley, R. E., D. A. Peterson and J. I. Gordon. "Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine." *Cell* 124, 2006, 837-848.
 21. Lozupone, C. A., J. I. Stombaugh, J. I. Gordon, J. K. Jansson and R. Knight. "Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota." *Nature* 489, 2012, 220-230.
 22. Paparo, L., M. di Costanzo, C. di Scala, L. Cosenza, L. Leone, R. Nocerino and R. B. Canani. "The influence of early life nutrition on epigenetic regulatory mechanisms of the immune system." *Nutrients* 6, 2014, 4706-4719.
 23. Parsek, M. R. and E. P. Greenberg. "Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms." *Trends Microbiol* 13, 2005, 27-33.
 24. Patterson, E., J. F. Cryan, G. F. Fitzgerald, R. P. Ross, T. G. Dinan and C. Stanton. "Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health." *Proc Nutr Soc* 73, 2014, 477-489.
 25. Petschow, B., J. Dore, P. Hibberd, T. Dinan, G. Reid, M. Blaser, P. D. Cani, F. H. Degnan, J. Foster, G. Gibson, J. Hutton, T. R. Klaenhammer, R. Ley, M. Nieuwdorp, B. Pot, D. Relman, A. Serazin and M. E. Sanders. "Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation." *Ann N Y Acad Sci* 1306, 2013, 1-17.
 26. Plottel, C. S. and M. J. Blaser. "Microbiome and malignancy." *Cell Host Microbe* 10, 2011, 324-335.
 27. Prince, A. L., K. M. Antony, J. Ma and K. M. Aagaard. "The microbiome and development: a mother's perspective." *Semin Reprod Med* 32, 2014, 14-22.
 28. Prince, A. L., D. M. Chu, M. D. Seferovic, K. M. Antony, J. Ma and K. M. Aagaard. "The Perinatal Microbiome and Pregnancy: Moving Beyond the Vaginal Microbiome." *Cold Spring Harb Perspect Med* 5, 2015.
 29. Robles Alonso, V. and F. Guarner. "Linking the gut microbiota to human health." *Br J Nutr* 109 Suppl 2, 2013, S21-26.
 30. Round, J. L. and S. K. Mazmanian. "The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease." *Nat Rev Immunol* 9, 2009, 313-323.
 31. Russell, W. R., L. Hoyles, H. J. Flint and M. E. Dumas. "Colonic bacterial metabolites and human health." *Curr Opin Microbiol* 16, 2013, 246-254.
 32. Sartor, R. B. "Microbial influences in inflammatory bowel diseases." *Gastroenterology* 134, 2008, 577-594.

-
33. Sassone-Corsi, M. and M. Raffatellu. "No vacancy: how beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens." *J Immunol* 194, 2015, 4081-4087.
 34. Semova, I., J. D. Carten, J. Stombaugh, L. C. Mackey, R. Knight, S. A. Farber and J. F. Rawls. "Microbiota regulate intestinal absorption and metabolism of fatty acids in the zebrafish." *Cell Host Microbe* 12, 2012, 277-288.
 35. Shenderov, B. A. and T. Midtvedt. "Epigenomic programming: a future way to health?" *Microb Ecol Health Dis* 25, 2014.
 36. Stilling, R. M., S. R. Bordenstein, T. G. Dinan and J. F. Cryan. "Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development?" *Front Cell Infect Microbiol* 4, 2014, 147.
 37. Tan, J., C. McKenzie, M. Potamitis, A. N. Thorburn, C. R. Mackay and L. Macia. "The role of short-chain fatty acids in health and disease." *Adv Immunol* 121, 2014, 91-119.
 38. Tremaroli, V. and F. Backhed. "Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism." *Nature* 489, 2012, 242-249.
 39. Turnbaugh, P. J., M. Hamady, T. Yatsunenko, B. L. Cantarel, A. Duncan, R. E. Ley, M. L. Sogin, W. J. Jones, B. A. Roe, J. P. Affourtit, M. Egholm, B. Henrissat, A. C. Heath, R. Knight and J. I. Gordon. "A core gut microbiome in obese and lean twins." *Nature* 457, 2009, 480-484.
 40. Valeur, J. "GUT in FOCUS Symposium NOBEL FORUM, Karolinska Institutet, February 2nd 2015." *Microb Ecol Health Dis* 26, 2015, 28480.
 41. Verdu, E. F., H. J. Galipeau and B. Jabri. "Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015
 42. Weaver, C. T. and R. D. Hatton. "Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-) evolutionary perspective." *Nat Rev Immunol* 9, 2009, 883-889.

7. Le malattie renali: perchè studiarle

A cura di: Prof.ssa Ariela Benigni*

Le malattie renali croniche colpiscono il 5-7% della popolazione mondiale e provocano circa 830.000 decessi ogni anno. I malati affetti da malattie renali croniche aumentano tanto che nel 1990 queste malattie erano posizionate al 27° posto della classifica tra le più frequenti cause di morte, nel 2010 sono salite alla 18° posizione. È di questi giorni la notizia apparsa su *The Lancet* (1), che in Italia le malattie renali sono al quinto posto tra i fattori di rischio per la salute, in entrambi i sessi, dopo pressione alta, obesità, fumo e glicemia alta, fattori che predispongono al danno renale. La perdita della funzione renale è in genere relativamente lenta, questo consente all'organismo di adattarsi alla ridotta efficienza del rene senza soffrire eccessivamente. Succede che il paziente spesso non si accorga affatto di avere una malattia ai reni fino a quando questa non sia in una fase molto avanzata. L'evoluzione della malattia renale allo stadio terminale porta a doversi sottoporre a dialisi, che riduce la qualità di vita del paziente e rappresenta un costo molto elevato per il Servizio Sanitario Nazionale. Chi è più fortunato, può essere sottoposto a trapianto d'organo, che però non è per sempre. Per evitare il rigetto dell'organo, i pazienti trapiantati devono assumere farmaci immunosoppressori che con il tempo sono tossici e possono provocare infezioni e anche tumori. L'organo trapiantato inoltre, a lungo termine subisce un processo di danno detto rigetto cronico, che porta alla perdita delle funzioni dell'organo in breve tempo. Inoltre la scarsa disponibilità di donatori impedisce che il trapianto sia per tutti. Per questi motivi, la dialisi e il trapianto non sono soluzioni definitive al problema delle malattie croniche. Questo ha spinto i ricercatori in tutto il mondo a cercare nuovi rimedi farmacologici per prevenire le malattie renali o ridurre la progressione.

Per trovare nuove terapie si sono dovuti studiare i possibili mediatori e i meccanismi responsabili della perdita della funzione renale. A questo si è dedicato il gruppo di ricercatori dell'Istituto Mario Negri di Bergamo da oltre 30 anni. La stretta collaborazione dei ricercatori dell'Istituto Mario Negri con i clinici dell'Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII di Bergamo da sempre consente un approccio alla ricerca di tipo traslazionale. Si parte dal problema del paziente, lo si approfondisce in laboratorio per poi ritornare al paziente. Ciò si traduce nell'opportunità per chi è ammalato di godere rapidamente dei benefici delle scoperte e dei progressi ottenuti dalla ricerca.

Alla fine degli anni '80, partendo dall'osservazione sugli animali di laboratorio, i ricercatori hanno dimostrato che un farmaco normalmente usato per abbassare la pressione sanguigna, che appartiene alla classe degli ACE inibitori, proteggeva il rene dal deterioramento della funzione dovuto alla malattia. Ciò ha aperto una prospettiva terapeutica importante per i pazienti, che si è concretizzata nello **studio REIN**, pubblicato nel 1997 sulla rivista scientifica "*Lancet*"(2), che ha coinvolto 352 pazienti per 5 anni. Lo studio ha dimostrato che l'ACE inibitore, se dato in una fase precoce della malattia, protegge il rene e previene la necessità di dialisi nel 50% dei pazienti con malattia renale cronica non diabetica.

Successivamente, i ricercatori hanno applicato un approccio analogo ai pazienti diabetici (diabete di tipo 2), con lo **studio BENEDICT**. Il diabete è una malattia cronica che affligge più di 250 milioni di persone al mondo appartenenti ad ogni fascia di età ed è in aumento. Secondo le

* Biol.Sci.D., PhD, Capo Dipartimento Medicina Molecolare, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Bergamo

stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), i diabetici sono destinati a diventare 370 milioni entro il 2030. È un vero pericolo per la salute perché causa complicanze al cuore e alle arterie, al sistema nervoso, alla vista e anche ai reni. Circa il 30% dei pazienti diabetici sviluppa una malattia renale cronica e prima o poi avrà bisogno della dialisi. Inoltre, i diabetici ammalati di reni sviluppano più facilmente malattie del cuore rispetto ai diabetici senza insufficienza renale. Si prevede che tra vent'anni - se non si fa nulla - il numero di diabetici ammalati di reni sarà così grande che anche i paesi più ricchi saranno in difficoltà a garantire a tutti quanti la dialisi. È importante quindi, prevenire la malattia renale nel diabete prima che appaiano i primi segni. Questo non solo è cruciale per evitare l'evoluzione della malattia verso l'insufficienza renale terminale e la dialisi, ma anche per proteggere il sistema circolatorio, cioè cuore, cervello e arterie.

Lo studio BENEDICT, pubblicato nel 2004 sulla rivista scientifica "New England Journal of Medicine" (3), ha coinvolto 1.200 pazienti della provincia di Bergamo e ha dimostrato che con gli stessi ACE inibitori, i farmaci efficaci nella malattia renale cronica non diabetica (studio REIN), è possibile prevenire il danno renale e cardiovascolare nei pazienti con il diabete di tipo 2.

Proseguendo nelle ricerche, proprio grazie all'approccio traslazionale, gli studi Rein e Benedict condotti contemporaneamente alla ricerca in laboratorio e nell'animale, hanno permesso di capire che usando insieme più farmaci proprio come si fa per curare i tumori, si può arrestare la malattia renale, e in alcuni casi migliorare la funzione del rene. Questi risultati hanno dato avvio alla **Remission Clinic**, una strategia di intervento con più farmaci che ha permesso di far regredire le nefropatie avanzate. È stata ideata dai ricercatori dell'Istituto Mario Negri in collaborazione coi medici dell'Unità di Nefrologia e Dialisi dell'Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII di Bergamo e oggi è applicata da sempre più nefrologi e diabetologi in Italia e all'estero. È necessario utilizzare più farmaci allo scopo di controllare l'ipertensione arteriosa che spesso si accompagna a queste malattie, abbassare il colesterolo e ridurre il più possibile il danno al rene che si traduce in perdita di proteine nelle urine. Bisogna poi diminuire l'assunzione di sale con i cibi, fare attività fisica e calare di peso se si è obesi o sovrappeso. Nei diabetici, è molto importante controllare bene la glicemia. In questo modo, molti pazienti riescono ad ottenere una completa remissione della malattia.

Parallelamente agli studi di efficacia nei pazienti, i ricercatori dell'Istituto Mario Negri hanno voluto capire come i farmaci che proteggono il rene preservino la sua struttura, la sua capacità di filtrare il sangue e siano in grado in alcuni casi di rigenerarlo. Studiando questo meccanismo, è stata scoperta la presenza nel rene di cellule con caratteristiche di cellule staminali che sono state definite **progenitori**. Il rene ha una capacità limitata di rigenerarsi, ma la presenza dei progenitori testimonia la sua capacità di riparare il danno. In questi ultimi anni è stato studiato il comportamento dei progenitori renali sia in condizioni fisiologiche sia durante la progressione delle nefropatie. In condizioni fisiologiche i progenitori renali sono localizzati in una struttura che avvolge il filtro renale, e sono in grado di differenziarsi in cellule mature contribuendo al fisiologico ricambio delle cellule renali. In condizioni di malattia, i progenitori renali perdono la capacità di sostituire le cellule renali danneggiate, e proliferano in maniera incontrollata dando origine a caratteristiche lesioni sia nell'animale da esperimento sia nell'uomo. Il trattamento con ACE inibitore aiuta a mantenere integro o a ripristinare il

filtra il sangue e stimola la capacità delle cellule presenti nel tessuto renale di riparare il danno, limitando la proliferazione e la migrazione dei progenitori renali, riducendo così il numero e l'estensione delle lesioni al rene.

Purtroppo non tutte le malattie renali possono essere curate con farmaci o associazioni di farmaci. Negli ultimi dieci anni, i ricercatori del Mario Negri hanno quindi perseguito tecniche di **medicina rigenerativa** prendendo spunto dalle conoscenze sulle cellule staminali.

Le **cellule staminali** sono cellule non specializzate, dotate di una capacità replicativa illimitata e di un potenziale differenziativo che consente loro di dare origine a cellule adulte più specializzate. Le cellule staminali si dividono in: cellule staminali totipotenti (cellule staminali embrionali) in grado di dare origine a tutte le cellule che compongono un organismo compresi i tessuti extra-embryonari; cellule staminali pluripotenti, in grado di specializzarsi in tutti i tipi di cellule che troviamo in un individuo adulto ma non in cellule che compongono i tessuti extra-embryonari e cellule staminali multipotenti in grado di specializzarsi unicamente in alcuni tipi di cellule (cellule staminali adulte tessuto-specifiche).

Per studiare le cellule staminali, i ricercatori si sono concentrati su una malattia acuta, l'insufficienza renale acuta, che è una perdita improvvisa della funzione renale causata per esempio da traumi, gravi infezioni, complicazioni di interventi chirurgici, e che ha permesso ai ricercatori di capire il potenziale rigenerativo delle cellule staminali adulte.

È stato studiato un modello di insufficienza renale acuta nel topo. Per accelerare la rigenerazione del tessuto renale sono state usate le cellule staminali mesenchimali (provenienti dal midollo osseo, dal cordone ombelicale e dal liquido amniotico) ed è stato osservato che, con una semplice trasfusione le cellule mesenchimali staminali raggiungono il rene danneggiato dove rilasciano alcune proteine che aiutano a generare nuove cellule renali accelerando il processo naturale di riparo del tessuto. In particolare, le cellule del cordone ombelicale hanno dato i risultati più promettenti. Lo studio è stato pubblicato nel 2010 sulla rivista scientifica "Stem Cells" (4) ed è valso all'autore più giovane l'assegnazione del premio *Stem Cells-Young Investigator Award 2010*.

Questi studi per quanto fatti nel topo, hanno implicazioni molto pratiche. Il numero di cellule staminali che si possono isolare dal cordone ombelicale è relativamente piccolo. Ma in laboratorio si possono espandere rapidamente, e ottenerne un numero sufficiente perché siano efficaci a rigenerare in breve tempo le cellule renali danneggiate, riducendo la necessità di dialisi in pazienti con insufficienza renale acuta. Se questi studi si dovessero confermare nell'uomo, in futuro le cellule del cordone ombelicale potrebbero aiutare a risolvere il problema degli ammalati di insufficienza renale acuta e forse anche contribuire a riparare i danni ad altri organi, come il cuore o il fegato, riducendo la necessità del trapianto. In questa direzione sta andando la nostra ricerca.

L'esperienza con le cellule staminali ha suggerito che fosse possibile generare tessuti e organi artificiali in laboratorio, cioè **organoidi** in grado di svolgere alcune funzioni fisiologiche del rene, come la filtrazione del sangue e la produzione di eritropoietina (un ormone prodotto dai reni che induce la produzione di globuli rossi). Attraverso l'utilizzo combinato di organoidi murini e cellule staminali umane, i ricercatori dell'Istituto Mario Negri hanno dimostrato la "possibile convivenza" delle due specie e fatto un passo avanti per la costruzione di tessuti renali a partire da cellule staminali (5). Il passo successivo a questo approccio sarà di ottenere tessuto renale in laboratorio partendo da cellule dello stesso paziente.

Un'altra applicazione legata alle cellule staminali è la rigenerazione del rene in laboratorio. Il progetto su cui stanno lavorando i ricercatori (**progetto RESET**) è iniziato nel maggio del 2011 ed avrà una durata di 5 anni. È un progetto europeo di ingegneria dei tessuti che prevede la sinergia tra il lavoro dei bioingegneri e dei biologi e consiste nel trovare varie strade per rigenerare il rene. Attualmente si sta lavorando con modelli sperimentali. La procedura consiste nel privare il rene malato di tutte le sue cellule, lasciando la struttura esterna che viene successivamente ripopolata con le cellule staminali dello stesso paziente. L'esperienza maturata in questi studi di rigenerazione del rene, consente di ipotizzare che potrebbe essere possibile in un futuro rigenerare i reni danneggiati di un paziente con le sue stesse cellule. Il progetto RESET ha l'obiettivo di rigenerare il rene, ma se i risultati sono positivi sarà possibile applicare la stessa metodica anche ad altri organi.

In questo pezzo sono riassunti i risultati di oltre 30 anni di ricerca. I passi avanti sono stati numerosi ma c'è ancora molto da fare per realizzare il sogno di noi tutti, quello di eliminare finalmente un giorno la dialisi.

Tutto ciò non sarebbe stato possibile senza il sostegno continuo e generoso di tantissimi cittadini, e senza i finanziamenti di enti privati e pubblici (in particolare della Comunità Europea). Ma noi ricercatori non ci accontentiamo mai, e quanto abbiamo realizzato è sempre troppo poco: le scoperte non sono mai definitive, ci fanno sempre intravedere che c'è dell'altro da scoprire. Il lavoro di ricerca è una dolce "ossessione", più vai avanti e più non ne puoi fare a meno, ti coinvolge sempre. È un'attività peculiare perché parti da un'ipotesi e devi essere sempre pronto a rivederla e a percorrere strade che non avresti mai immaginato potessero essere esplorate. Bisogna essere molto umili, più si studia e più si dubita, il dubbio giova a scoprire il vero, così diceva Leopardi, un atteggiamento insolito al giorno d'oggi dove la maggior parte degli individui giudica con certezza.

La ricerca è fatta di tanti giovani che la nostra società non valorizza e in cui crede poco. In Italia manca purtroppo la convinzione che la ricerca sia essenziale per lo sviluppo economico e culturale. Invece, è bello formare giovani e vederli crescere professionalmente; sono loro che con passione ti tirano la giacca, ti stimolano e che alimentano quotidianamente la tua curiosità. Su di loro dobbiamo investire per far progredire la conoscenza e quindi il nostro Paese ed è a loro che deve andare tutto il nostro impegno.

Bibliografia

1. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. *Lancet*. 2015 Sep 10. [Epub ahead of print].
2. P. Ruggenti, A. Perna, L. Mosconi, M. Matalone, G. Garini, M. Salvadori, C. Zoccali, F. Scolari, Q. Maggiore, G. Tognoni, G. Remuzzi (for The GISEN Group). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-1863.

-
2. P. Ruggenti, A. Fassi, A. Parvanova, S. Bruno, I. Iliev, V. Brusegan, N. Rubis, G. Gherardi, F. Arnoldi, M. Ganeva, B. Ene-Iordache, F. Gaspari, A. Perna, A. Bossi, R. Trevisan, A.R. Dodesini, G. Remuzzi for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-1951
 4. M. Morigi, C. Rota, T. Montemurro, E. Montelatici, V. Lo Cicero, B. Imberti, M. Abbate, C. Zoja, P. Cassis, L. Longaretti, P. Rebulli, M. Introna, C. Capelli, A. Benigni, G. Remuzzi, L. Lazzari. Life-sparing effect of human cord blood-mesenchymal stem cells in experimental acute kidney injury. *Stem Cells*. 2010;28:513-522.
 5. C. Xinaris, V. Benedetti, P. Rizzo, M. Abbate, D. Corna, N. Azzollini, S. Conti, M. Unbekandt, J.A. Devies, M. Morigi, A. Benigni, G. Remuzzi. In vivo maturation of functional renal organoids formed from embryonic cell suspensions. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1857-1868.

8. Le differenze di genere nel tabagismo e le malattie associate

A cura di: Prof.ssa Eva Negri*

La prevalenza di fumatori varia in modo marcato a seconda del genere, periodo di calendario e area geografica. Nei paesi ad alto reddito, seppure con sostanziali differenze, la prevalenza di fumatori maschi è aumentata in modo drammatico nel corso del XX secolo per poi iniziare a diminuire. Il picco di prevalenza di fumatori maschi è stato raggiunto tra il 1950 e il 1980 nella maggior parte dei paesi "occidentali", raggiungendo tra 40% e 80% di fumatori correnti nei maschi adulti nei vari paesi.

Le donne hanno iniziato a fumare in massa generalmente alcuni decenni più tardi degli uomini, e la prevalenza di fumo nelle donne ha continuato ad aumentare anche mentre negli uomini era in diminuzione, portando a una convergenza tra due sessi. Negli anni più recenti la prevalenza ha iniziato a diminuire anche nelle donne dei paesi ad alto reddito (Thun, Peto et al. 2012).

È da tempo noto che vi è un intervallo di decenni tra il momento in cui l'abitudine al fumo si diffonde nella popolazione e il momento in cui gli effetti complessivi sulla mortalità di tale abitudine divengono evidenti. Per descrivere l'epidemia legata all'uso delle sigarette nei paesi ad alto reddito Lopez e colleghi nel 1994 (Lopez, Collishaw et al. 1994) hanno proposto un modello a 4 stadi, definiti dai livelli di prevalenza di fumo e della mortalità attribuibile al fumo negli uomini e nelle donne:

- **Stadio 1:** la prevalenza del fumo è relativamente bassa (<20%), coinvolge quasi esclusivamente gli uomini e gli effetti sulla mortalità sono molto limitati.
- **Stadio 2:** durante questa fase, che dura due o tre decenni, si verifica un rapido incremento della prevalenza di fumo negli uomini verso un picco che varia tra 40% e 80%; con una proporzione di ex fumatori limitata. La prevalenza di fumo nelle donne inizia ad aumentare, così come l'epidemia di morti attribuibile al tabacco, che sono ancora dell'ordine del 10% del totale negli uomini e molto più limitate nelle donne.
- **Stadio 3:** si osserva un livellamento o diminuzione della prevalenza di fumo negli uomini e una conseguente convergenza della percentuale di fumatori tra i due sessi, mentre la percentuale di morti attribuibili al fumo aumenta rapidamente, principalmente a carico degli uomini.
- **Stadio 4:** nonostante la prevalenza di fumatori sia in diminuzione in entrambi i sessi, la quota di mortalità attribuibile al fumo continua ad aumentare fino a raggiungere un picco attorno al 30% negli uomini, e una proporzione minore del totale delle morti nelle donne, prima di iniziare a declinare.

A tempi diversi, i paesi ad alto reddito hanno seguito questo modello, con poche eccezioni, tra cui spicca la Svezia che, grazie a una politica di controllo del fumo molto precoce ha evitato una buona parte dell'epidemia legata al fumo di tabacco osservata negli altri paesi. All'inizio degli anni 2000, la prevalenza di fumatori tra gli uomini era molto più elevata tra i 10 "nuovi" paesi che sono entrati nell'Unione Europea nel 2004 (prevalentemente dell'Europa centrale e orientale), rispetto ai 15 che già ne facevano parte, mentre era l'opposto nelle donne (Zatonski, Przewozniak et al. 2012).

* Dipartimento di Epidemiologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Nel 2010, un'indagine condotta con metodologia simile in 18 paesi europei su un totale di 18.000 adulti mostrava che persistono tuttora notevoli differenze nella prevalenza di fumo tra paesi e tra sessi (Gallus, Lugo et al. 2014). Tra i 18 paesi considerati (Albania, Austria, Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Inghilterra, Finlandia, Francia, Grecia, Ungheria, Irlanda, Italia, Lettonia, Polonia, Portogallo, Romania, Spagna e Svezia), nei maschi le prevalenze più alte si registravano in Bulgaria e Grecia (44%), mentre la più bassa era in Svezia (16%) seguita da Italia, Spagna e Inghilterra (25%). Nelle donne le prevalenze più elevate si registravano in Irlanda e Bulgaria (38%) e le più basse in Albania (12%), Lettonia (16%) e Svezia (17%), mentre in Italia era il 19%. Il rapporto tra la prevalenza negli uomini e nelle donne era molto differente tra i vari paesi: inferiore a 1 in Spagna, Svezia e Irlanda, e superiore a 2 in Lettonia e Austria. In Italia dal 2001 al 2014 la prevalenza di fumatori è diminuita in entrambi i sessi (Lugo, Ascitutto et al. 2015): negli uomini sopra i 15 anni è passata dal 35% nel 2001 al 25% nel 2014, e nelle donne dal 24% al 17%. Nei giovani tra i 15 e i 24 anni, le diminuzioni sono state anche più marcate, da 37% a 22% nei giovani uomini e dal 30% al 18% nelle giovani donne. Stimare la prevalenza di fumatori nei paesi a basso e medio reddito è più complicato, data la mancanza di dati validi in molti paesi. Per questa ragione l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha condotto il Global Adult Tobacco Survey (GATS, Sorveglianza Globale del Tabacco negli Adulti) tra il 2008 e il 2010 in 14 paesi a basso medio reddito (Giovino, Mirza et al. 2012).

Negli uomini, la prevalenza di fumatori andava dal 22% in Brasile al 60% in Russia, con una prevalenza globale del 41%. Nelle donne variava dallo 0.5% in Egitto al 24% in Polonia, con una prevalenza complessiva del 5%. In generale, la prevalenza di fumatori è in rapida ascesa negli uomini in molti paesi a basso e medio reddito, mentre in molti di questi paesi la prevalenza nelle donne resta bassa. In Cina per esempio i fumatori correnti erano il 53% negli uomini e il 2.4% nelle donne (Giovino, Mirza et al. 2012). Resta tuttora in dubbio se tra le donne di alcuni paesi molto popolosi, come Cina e India, il fumo di sigaretta avrà in futuro una diffusione comparabile a quella osservata tra le donne dei paesi ad alto reddito.

Il modello a 4 stadi proposto per descrivere l'epidemia legata al fumo nei paesi ad alto reddito non si adatta a molti paesi a basso e medio reddito. È stato proposto di considerare separatamente le epidemie nei due sessi, dato che le prevalenze ancora basse di fumatrici in paesi come India e Cina fanno sperare che le donne non seguano le tracce di quelle dei paesi anglosassoni ed Europei (Thun, Peto et al. 2012).

Differenze di genere nelle malattie fumo-correlate

La grande maggioranza dei tumori del polmone nei paesi ad alto reddito è causata dal fumo di sigaretta. Nell'Unione Europea nel 2005 è stato stimato che il consumo di tabacco abbia causato 164 mila decessi per tumore del polmone su un totale di 182 mila (90%) negli uomini e 44 mila sul totale di 65 mila (68%) nelle donne (Peto, Lopez et al.). I tassi di mortalità per tumore del polmone sono quindi fortemente influenzati dall'abitudine al fumo nella popolazione, e sono stati utilizzati come indicatore dell'esposizione cumulativa al fumo di sigarette in una popolazione.

La tabella 1 riporta, per l'Unione Europea e per i suoi 7 paesi più popolosi, i tassi di mortalità per tumore del polmone negli uomini e nelle donne nei periodi 2000-2004 e 2005-2009 e quello stimato per il 2015, standardizzati per età, corretti cioè per la differente distribuzione per età nei vari paesi e periodi di calendario (Bosetti, Malvezzi et al. 2012, Malvezzi, Bosetti et al. 2013, Malvezzi, Bertuccio et al. 2015).

Tab. 1 - Tassiⁱ di mortalità per tumore del polmone per 100,000 uomini o donne osservati nei periodi 2000-2004 e 2005-2009 e tasso predetto nel 2015 nella Unione Europea e nei 7 paesi più popolosi.

Paese	Uomini			Donne		
	2000-2004 ³	2005-2009 ³	2015 ⁴	2000-2004 ⁵	2005-2009 ⁵	2015 ⁴
Unione Europea²	45	42	36	11	13	14
Francia	45	42	35	8	10	12
Germania	39	35	30	11	13	15
Italia	45	39	31	9	9	10
Polonia	68	62	47	13	15	17
Spagna	46	43	38	5	6	8
UK (Regno Unito)	37	33	27	20	21	20

¹ Standardizzati direttamente per età utilizzando la popolazione mondiale standard

² 27 paesi come da Gennaio 2007 per i tassi 2000-2004 e 2005-2009, e 28 paesi come da Gennaio 2013 per il tasso predetto 2015.

³ Fonte: Malvezzi et al, 2013

⁴ Fonte: Malvezzi et al, 2015

⁵ Fonte: Bosetti et al, 2012

I tassi di mortalità per tumore del polmone sono in diminuzione negli uomini in tutte le aree considerate. Persistono tuttavia notevoli differenze tra i vari paesi, con tassi che variano da 27/100,000 uomini nel Regno Unito a 47/100.000 in Polonia. Nelle donne invece i tassi sono in aumento in tutti i paesi, e oscillano da 8/100.000 donne in Spagna a 20/100.000 donne nel Regno Unito.

Mentre già da lungo tempo negli uomini il tumore del polmone è il tumore che ha i tassi di mortalità più elevati nell'Unione Europea (UE), nelle donne era il secondo, preceduto dal tumore della mammella. A seguito delle recenti diminuzioni della mortalità per tumore alla mammella e degli aumenti di quella per tumore al polmone, è possibile che già nel 2015 il tumore del polmone divenga il tumore con i tassi di mortalità più elevati anche nelle donne della UE (Malvezzi, Bertuccio et al. 2015). Questo si è già verificato da alcuni anni in alcuni paesi come il Regno Unito e la Polonia.

“Smoke like a man, die like a man” (Fuma da uomo, muori da uomo) era il titolo di una revisione della letteratura su sesso, genere e tumore del polmone (Payne 2001), che sintetizza in poche parole le conseguenze del fumo sulla salute delle donne, per quegli aspetti che sono comuni ai due sessi.

Poiché il fumo si è diffuso prima negli uomini, i primi studi si sono focalizzati sul sesso maschile. I primi studi che hanno coinvolto anche le donne sembravano suggerire che queste fossero meno suscettibili ai danni da fumo, a causa del fatto che le donne incluse in questi studi avevano fumato un minor numero di sigarette per meno anni rispetto agli uomini. Tuttavia, gli studi più recenti hanno mostrato che le donne sono suscettibili almeno quanto gli uomini all'aumento causato dal fumo nei rischi di tumore del polmone e altri tumori fumo-correlati, di malattie respiratorie, di patologie cardio- e cerebrovascolari e di tutti gli altri problemi causati dal fumo, come riportato dall'autorevole rapporto del Surgeon General americano dedicato agli effetti sulla salute del fumo nelle donne (Surgeon_General 2001). Una lista di cause associate al fumo nelle donne derivata dal rapporto del Surgeon General è presentata in tabella 2 (Surgeon_General 2001).

Tab. 2 - *Principali patologie associate al fumo di sigaretta nelle donne*

Patologie associate in entrambi i sessi

- Aumento del rischio di morte
- Aumento di rischio per i tumori del polmone, orofaringe e cavo orale, pancreas, fegato, colonretto, vescica, rene, leucemia mieloide acuta
- Possibile diminuzione del rischio di tumore della tiroide
- Aumento del rischio di malattie coronariche, ictus ischemico e emorragia cerebrale subaracnoidea, aterosclerosi carotidea, aterosclerosi vascolare periferica e aneurisma dell'aorta addominale
- Bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), tasso ridotto di crescita del polmone nelle adolescenti e declino prematuro della funzione polmonare nelle donne adulte

Patologie della donna

- Aumentato rischio di tumore della cervice uterina e possibilmente di tumore della vulva
- Possibile aumento di rischio del tumore della mammella e dell'ovaio (solo mucinoso)
- Associazione inversa con il tumore dell'endometrio, limitato alla postmenopausa
- Rischio aumentato di disordini associati alla deficienza di estrogeni
- Possibile aumento di rischio di dismenorrea (mestruazioni dolorose), amenorrea secondaria (assenza di mestruazioni in donne che le hanno avute in precedenza) e irregolarità mestruali
- Diminuzione dell'età di menopausa
- Possibile diminuzione del rischio di fibromi uterini

Eventi riproduttivi

- Aumentato rischio di ritardi nel concepimento e di infertilità primaria e secondaria
- Aumento di rischio di gravidanze ectopiche e aborti spontanei
- In gravidanza aumento di rischio di rottura prematura delle membrane, distacco di placenta, placenta previa, parto prematuro e ridotto rischio di preeclampsia
- I bambini di donne che fumano in gravidanza hanno un aumentato rischio di basso peso alla nascita e mortalità perinatale
- Non vi è apparente associazione con malformazioni congenite

Il Million Women Study, uno studio prospettico condotto nel Regno Unito su oltre un milione di donne di età 50-79 anni, ha fornito una buona quantificazione degli effetti del fumo nelle donne (Pirie, Peto et al. 2013).

La tabella 3 riporta le stime del rischio delle fumatrici e delle forti fumatrici stimati dal Million Women Study (Pirie, Peto et al. 2013) per le principali cause di morte legate al fumo. A parità di età, rispetto a una donna che non fuma, una fumatrice ha un rischio 35 volte maggiore di morire di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), 21 volte maggiore di morire di tumore del polmone, oltre 4 volte maggiore di morire per una patologia ischemica, e circa 3 volte maggiore di morire per una malattia cerebrovascolare. Le stime sono ancora più elevate per le donne che fumano più di 20 sigarette al giorno. Complessivamente, il rischio annuale di morire nelle donne che sono fumatrici correnti è tre volte quello delle non fumatrici. Questo si traduce in una perdita di attesa di vita di circa 11 anni.

Tab. 3 - Stime del rischio relativo di morte¹ per le principali patologie legate al fumo nelle fumatrici e nelle forti fumatrici (>20 sigarette al giorno).

Causa di morte	RR (95% CI) rispetto alle donne non fumatrici	
	Fumatrici	Forti fumatrici
Broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO)	35 (29-43)	61 (50-74)
Tumore del polmone	21 (20-23)	36 (33-39)
Malattie ischenmiche	4.5 (4.2-4.8)	5.9 (5.4-6.4)
Malattie cerebrovascolari	3.1 (2.8-3.3)	3.8 (3.4-4.3)
Tutte le cause	2.8 (2.7-2.8)	3.7 (3.6-3.8)

¹ Fonte: Pirie et al. 2013.

I rischi relativi stimati per le donne nel Million Women Study sono più elevati di quelli già alti stimati negli uomini dallo studio dei Medici Inglesi (Doll, Peto et al. 2004). Questo sembra essere dovuto principalmente al fatto che i rischi nelle donne non fumatrici sono più bassi che negli uomini non fumatori, e quindi in proporzione le donne che fumano hanno di più da perdere rispetto agli uomini.

Come già era stato dimostrato per gli uomini (Doll, Peto et al. 2004), anche nelle donne smettere di fumare è un modo efficace di evitare buona parte dei danni associati al fumo. Smettere di fumare prima dei 40 anni permette di evitare più del 90% dell'eccesso di mortalità osservato nelle donne che continuano a fumare. Le donne che smettono attorno ai 50 anni evitano comunque circa due terzi dell'eccesso di mortalità (Pirie, Peto et al. 2013).

Per quanto riguarda i tumori delle donne, il rischio di carcinoma squamocellulare della cervice uterina era aumentato nelle fumatrici in una analisi collaborativa che ha incluso oltre 13.000 casi (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical, Appleby et al. 2006). Il rischio aumentava al diminuire dell'età in cui le donne avevano iniziato a fumare e all'aumentare del numero di sigarette fumate al giorno: le donne che fumavano 15 o più sigarette al giorno avevano un rischio doppio di sviluppare un tumore della cervice uterina rispetto alle non fumatrici. Anche controllando per infezione da Papilloma virus (HPV) – il maggior fattore di rischio per questo tumore – il rischio associato al fumo persisteva (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical, Appleby et al. 2006). Il fumo non ha un ruolo importante sul rischio di tumore della mammella e dell'ovaio, anche se potrebbe esservi un lieve aumento di rischio di tumore della mammella e di tumore mucinoso dell'ovaio, mentre un'associazione inversa è stata riportata per il tumore dell'endometrio, più forte dopo la menopausa (Surgeon_General 2001).

Inoltre, alcuni studi riscontravano nelle donne un aumento di rischio di dismenorrea (mestruazioni dolorose), amenorrea secondaria (assenza di mestruazioni in donne che le hanno avute in precedenza) e irregolarità mestruali (Surgeon_General 2001). Le fumatrici entrano in menopausa in età più giovane e hanno più sintomatologia legata alla menopausa,

anche se gli studi non hanno evidenziato una chiara associazione della durata di fumo e della dose (numero di sigarette fumate al giorno) con l'età di menopausa (Parente, Faerstein et al. 2008). Le donne che fumano potrebbero avere un rischio diminuito di fibroma uterini (Surgeon_General 2001).

Effetti altamente deleteri del fumo di tabacco specifici delle donne sono quelli legati alla gravidanza. Tutti gli stadi della funzione riproduttiva sono influenzati dal fumo (Dechanet, Anahory et al. 2011). Il fumo aumenta il rischio di molti eventi avversi della gravidanza come gravidanze ectopiche, distacchi di placenta, aborti spontanei, nascite pretermine, basso peso alla nascita e mortalità perinatale. Inoltre le donne fumatrici sono ad elevato rischio di infertilità (Surgeon_General 2001). Nonostante i rischi relativi associati al fumo non siano elevatissimi, il fumo di sigaretta è la causa evitabile più importante di eventi avversi associati alla gravidanza. Gli effetti avversi del fumo si ripercuotono sia sulla donna che sul nascituro, che viene immerso in un ambiente fortemente inquinato ancor prima di nascere. Smettere di fumare prima o durante la gravidanza riduce i rischi di eventi avversi riproduttivi.

Differenze di genere nella lotta al tabagismo

L'industria del tabacco ha condotto ricerche estensive sui pattern di fumo, bisogni e preferenze di prodotti nelle donne, e ha intenzionalmente modificato il design delle sigarette per diffondere l'abitudine al fumo nelle donne (Carpenter, Wayne et al. 2005). Marche di sigarette dirette in modo specifico alle donne sono state messe in commercio. In generale, le sigarette "leggere" e/o "sottili" (eg. Virginia Slim, Capri) sono state dirette principalmente al mercato femminile. Le stesse sigarette Marlboro della Philip Morris negli anni 1920 erano state messe in commercio per le donne e, solo negli anni 1950, per contrapporsi alla concorrenza di altre marche, hanno cambiato radicalmente marketing ed è nato il rude e virile "Marlboro Man".

A titolo di esempio la figura 1 mostra una pubblicità Marlboro del 1927 dedicata alle donne. Nel 1968 la Philip Morris ha messo in commercio una marca di sigarette specifica per le donne, Virginia Slim, che associava il fumo di sigarette ai valori dell'emancipazione femminile in un periodo in cui prendevano piede i movimenti per i diritti delle donne. Lo slogan della Virginia Slim era "You've come a Long Way, Baby" (Baby, ne hai fatta di strada).

Fig. 1 - Pubblicità delle sigarette Marlboro del 1927.

(http://tobacco.stanford.edu/tobacco_main/subtheme.php?token=fm_mt013.php)



La figura 2 mostra una pubblicità del 1977 che chiaramente associa il fumo alla conquista di diritti sul lavoro nelle donne.

Fig. 2 - Pubblicità della Virginia Slims del 1977. Il testo sotto la figura è un gioco di parole "Quando il mondo del business era dominato dagli uomini le donne avevano molto peso in ufficio." (http://tobacco.stanford.edu/tobacco_main/subtheme.php?token=fm_mt013.php)



I produttori di sigarette hanno seguito l'evolversi dei gusti femminili adattando nel tempo le strategie di marketing, tenendo conto delle crescenti preoccupazioni riguardo alla accettabilità sociale e agli effetti sulla salute del fumo di sigarette (Carpenter, Wayne et al. 2005). Una estensiva analisi dei documenti interni dell'industria del tabacco ha evidenziato come la pubblicità delle sigarette rivolta alle donne abbia tenuto conto dei differenti bisogni psicosociali espressi dalle donne di differenti età. Le marche di sigarette rivolte alle donne più giovani pongono l'accento su cameratismo, fiducia in se stessi, libertà ed indipendenza; quelle dirette a donne più anziane si rivolgono al bisogno di piacere, rilassamento, accettabilità sociale e fuga dallo stress del quotidiano (Anderson, Glantz et al. 2005). Queste strategie sono state utilizzate con successo nel passato nei paesi ad alto reddito e vengono ora replicate e adattate per i paesi a medio e basso reddito. Per contrastare il marketing di genere dell'industria del tabacco è necessario considerare le differenze di sesso e genere nella ricerca e nelle politiche dirette alla lotta al tabagismo (Amos, Greaves et al. 2012).

Sono stati sviluppati dei programmi per lo smettere di fumare diretti in modo specifico alle donne. Una preoccupazione che sembra essere più presente nelle donne rispetto agli uomini che vogliono smettere di fumare è quella relativa all'aumento di peso. Per questa ragione sono stati sviluppati interventi per la cessazione che affrontano in modo specifico questo problema. Inoltre, i sintomi di astinenza da nicotina e craving sono più forti nella fase luteale del ciclo mestruale, per cui alcuni interventi hanno pianificato la data di interruzione del fumo rispetto alla fase del ciclo mestruale. Anche gli effetti del fumo e dell'astinenza sull'umore sono stati considerati in interventi diretti alle donne (Torchalla, Okoli et al. 2012).

Durante la gravidanza molte donne smettono spontaneamente di fumare più che in ogni altro periodo della vita. Tuttavia, molte riprendono a fumare dopo la gravidanza. È stato suggerito che la gravidanza possa essere un periodo adatto all'apprendimento, in cui le donne sono più percettive riguardo ai rischi sulla salute e in cui il loro ruolo sociale viene ridefinito. Di conseguenza sono stati sviluppati degli interventi volti allo smettere di fumare specifici per le donne gravide. Una revisione sistematica della letteratura basata su 72 studi clinici e oltre 25.000 donne in gravidanza ha mostrato che vi era una significativa riduzione del fumo nell'ultimo periodo della gravidanza a seguito dell'intervento, pur con eterogeneità tra studi. Inoltre, gli interventi riducevano in modo significativo il basso peso alla nascita e le nascite pretermine. (Lumley, Chamberlain et al. 2009). Un importante aspetto da considerare è di non focalizzare l'intervento esclusivamente sui vantaggi che ne trae il nascituro, ma anche sui vantaggi che ne trae la mamma, per evitare che le motivazioni del non fumare vengano a mancare al momento della nascita.

Conclusioni

In conclusione, le evidenze scientifiche hanno mostrato chiaramente che il fumo di sigaretta è dannoso per le donne almeno quanto lo è negli uomini, e anche di più. Oltre a tutte le patologie associate al fumo in entrambi i sessi, le donne fumatrici hanno anche un rischio aumentato di tumore della cervice uterina, problemi del ciclo mestruale e una anticipata età di menopausa. Inoltre, il fumo aumenta il rischio di infertilità e di molti eventi avversi della gravidanza, che danneggiano non solo la donna, ma anche il nascituro.

La diffusione del fumo, soprattutto tra gli uomini, in molti paesi a basso e medio reddito ha portato a prevedere che, nel XXI secolo il fumo di tabacco potrebbe uccidere nel mondo un miliardo di persone, rispetto ai 100 milioni del XX secolo (Mathers and Loncar 2006, Jha 2009). La lotta al tabagismo resta quindi una priorità a livello mondiale. L'eccesso di mortalità legato al fumo sta ancora aumentando nelle donne dei paesi ad alto reddito, nonostante la prevalenza al fumo sia in diminuzione in molti di questi paesi. È necessario dedicare interventi specifici per aiutare le donne di mezza età a smettere di fumare e evitare quindi la maggior parte dei danni sanitari che si verificherebbero in futuro se dovessero continuare. Le adolescenti e le donne in gravidanza sono altri target importanti per la lotta al tabagismo. Nei paesi a basso e medio reddito dove la prevalenza di fumatrici è per ora bassa è importante impedire ai produttori di sigarette di conquistare anche il mercato femminile, come già hanno fatto in molti paesi con gli uomini.

Bibliografia

1. Amos, A., L. Greaves, M. Nichter and M. Bloch (2012). "Women and tobacco: a call for including gender in tobacco control research, policy and practice." *Tob Control* 21(2): 236-243.
2. Anderson, S. J., S. A. Glantz and P. M. Ling (2005). "Emotions for sale: cigarette advertising and women's psychosocial needs." *Tob Control* 14(2): 127-135.
3. Bosetti, C., M. Malvezzi, T. Rosso, P. Bertuccio, S. Gallus, L. Chatenoud, F. Levi, E. Negri and C. La Vecchia (2012). "Lung cancer mortality in European women: trends and predictions." *Lung Cancer* 78(3): 171-178.
4. Carpenter, C. M., G. F. Wayne and G. N. Connolly (2005). "Designing cigarettes for women: new findings from the tobacco industry documents." *Addiction* 100(6): 837-851.
5. Dechanet, C., T. Anahory, J. C. Mathieu Daude, X. Quantin, L. Reyftmann, S. Hamamah, B. Hedon and H. Dechaud (2011). "Effects of cigarette smoking on reproduction." *Hum Reprod Update* 17(1): 76-95.
6. Doll, R., R. Peto, J. Boreham and I. Sutherland (2004). "Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors." *BMJ* 328(7455): 1519.

-
7. Gallus, S., A. Lugo, C. La Vecchia, P. Boffetta, F. J. Chaloupka, P. Colombo, L. Currie, E. Fernandez, C. Fischbacher, A. Gilmore, F. Godfrey, L. Joossens, M. E. Leon, D. T. Levy, L. Nguyen, G. Rosenqvist, H. Ross, J. Townsend and L. Clancy (2014). "Pricing Policies And Control of Tobacco in Europe (PPACTE) project: cross-national comparison of smoking prevalence in 18 European countries." *Eur J Cancer Prev* 23(3): 177-185.
 8. Giovino, G. A., S. A. Mirza, J. M. Samet, P. C. Gupta, M. J. Jarvis, N. Bhala, R. Peto, W. Zatonski, J. Hsia, J. Morton, K. M. Palipudi, S. Asma and G. C. Group (2012). "Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys." *Lancet* 380(9842): 668-679.
 9. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical, C., P. Appleby, V. Beral, A. Berrington de Gonzalez, D. Colin, S. Franceschi, A. Goodill, J. Green, J. Peto, M. Plummer and S. Sweetland (2006). "Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies." *Int J Cancer* 118(6): 1481-1495.
 10. Jha, P. (2009). "Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking." *Nat Rev Cancer* 9(9): 655-664.
 11. Lopez, A. D., N. E. Collishaw and P. Tapani (1994). "A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries." *Tob Control* 3: 242-247.
 12. Lugo, A., R. Asciutto, R. Pacifici, P. Colombo, C. La Vecchia and S. Gallus (2015). "Smoking in Italy 2013-2014, with a focus on the young." *Tumori* 0(0): 0.
 13. Lumley, J., C. Chamberlain, T. Dowswell, S. Oliver, L. Oakley and L. Watson (2009). "Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy." *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD001055.
 14. Malvezzi, M., P. Bertuccio, T. Rosso, M. Rota, F. Levi, C. La Vecchia and E. Negri (2015). "European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women?" *Ann Oncol* 26(4): 779-786.
 15. Malvezzi, M., C. Bosetti, T. Rosso, P. Bertuccio, L. Chatenoud, F. Levi, C. Romano, E. Negri and C. La Vecchia (2013). "Lung cancer mortality in European men: trends and predictions." *Lung Cancer* 80(2): 138-145.
 16. Mathers, C. D. and D. Loncar (2006). "Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030." *PLoS Med* 3(11): e442.
 17. Parente, R. C., E. Faerstein, R. K. Celeste and G. L. Werneck (2008). "The relationship between smoking and age at the menopause: A systematic review." *Maturitas* 61(4): 287-298.
 18. Payne, S. (2001). "Smoke like a man, die like a man?: a review of the relationship between gender, sex and lung cancer." *Soc Sci Med* 53(8): 1067-1080.
 19. Peto, R., A. D. Lopez, J. Boreham and M. Thun. "Mortality from smoking in developed countries 1950-2005 (or later)." Retrieved 15 Jul 2015, from <http://www.deathsfromsmoking.net>.
 20. Pirie, K., R. Peto, G. K. Reeves, J. Green, V. Beral and C. Million Women Study (2013). "The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK." *Lancet* 381(9861): 133-141.
 21. Surgeon_General (2001). *Women and Smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA).
 22. Thun, M., R. Peto, J. Boreham and A. D. Lopez (2012). "Stages of the cigarette epidemic on entering its second century." *Tob Control* 21(2): 96-101.
 23. Torchalla, I., C. T. Okoli, J. L. Bottorff, A. Qu, N. Poole and L. Greaves (2012). "Smoking cessation programs targeted to women: a systematic review." *Women Health* 52(1): 32-54.
 24. Zatonski, W., K. Przewozniak, U. Sulowska, R. West and A. Wojtyla (2012). "Tobacco smoking in countries of the European Union." *Ann Agric Environ Med* 19(2): 181-192.



La ricerca innovativa

9. Immunoterapia dei tumori umani: la cura è dentro di noi

*A cura di: Prof.ssa Licia Rivoltini**

Quando, fresca di laurea in Medicina, cominciai come borsista nella Divisione di Immunologia dei Tumori dell'INT di Milano, diretta da Giorgio Parmiani, certamente non immaginavo di dover aspettare quasi trent'anni per vedere dei concreti successi. Venendo però a conoscenza, nel corso di questi lunghi studi, di quanto sia in realtà intricata la convivenza del tumore col nostro organismo e di quali incredibili strategie le cellule malate siano in grado di usare per sopravvivere, mi apparve sempre più chiaro quanto questo percorso sarebbe stato difficile, e molto. Eppure, grazie al lavoro costante e convinto di tanti ricercatori che hanno continuato strenuamente a credere in quella meravigliosa risorsa che è il sistema immunitario, si è finalmente arrivati negli ultimi anni a un vero e proprio punto di svolta. Quel che è successo è che è stato identificato quale "tasto" vada premuto perché le nostre difese reagiscano con efficacia contro le cellule tumorali. Il primo dei molti tasti che la ricerca sta continuando a scoprire e che speriamo ci portino nel breve futuro a poter aiutare sempre più pazienti.

Stiamo quindi assistendo a una reale rivoluzione nel campo delle cure oncologiche: non più solo farmaci che colpiscono in modo più o meno selettivo direttamente le cellule malate, come accade per la maggior parte dei trattamenti sinora utilizzati, ma da adesso anche una stimolazione delle nostre stesse difese immunitarie, perché prevalgano sulla crescita del tumore. Quindi, la cura può essere "dentro di noi", dobbiamo solo attivarla!

In questo breve capitolo, vorrei portarvi a conoscere un po' di più il meraviglioso e complesso mondo del sistema immunitario, come riconosce le cellule tumorali, quali modi trovano quest'ultime per sfuggire dal riconoscimento, e i recenti sviluppi della ricerca che stanno portando ad una nuova strategia per la cura di questa malattia.

Come funziona il nostro sistema immunitario

Se veniamo in contatto con un germe, ad esempio il virus del morbillo, inizialmente ci ammaliamo ma nel giro di qualche giorno siamo in grado di eliminarlo. Gli iniziali segni (la febbre, le macchie sulla pelle, e altro...) sono dovuti al fatto che, mentre il virus ci attacca, il nostro sistema immunitario sta organizzandosi per reagire e mettere in atto la sua risposta. Ma la sua è una reazione complessa, perché deve essere diretta solo contro il virus e non deve aggredire i tessuti sani dell'organismo. In questo le nostre difese sono portentose, si sono evolute per riconoscere anche piccolissime alterazioni delle nostre cellule, e per intercettare qualcosa di "estraneo" anche tra miliardi di cellule normali (figura 1).

¹¹ Direttore, Struttura di Immunoterapia dei Tumori Umani, Istituto Nazionale Tumori, Milano

Fig. 1 - Il sistema immunitario può identificare una cellula malata tra le molte altre sane (Foto di Enzo Viggiano – all rights reserved)



Fig. 2 - Le nostre difese crescono con noi, adattandosi ai germi che fanno parte del nostro habitat. (Foto di Enzo Viggiano – all rights reserved)

Quindi, dopo qualche giorno, la risposta immunitaria è pronta a distruggere il virus, ma non dimentica l'accaduto. Ricorderà per molto tempo di aver già incontrato quel virus, e lo eliminerà prontamente nel caso di un secondo contatto. Diventiamo perciò immuni. Questo capita con diverse malattie virali (pensiamo a tutti gli esantemi che abbiamo fatto da bambini, ad esempio, o all'influenza stagionale), molte delle quali vengono eliminate a volte senza che neanche ce ne accorgiamo. Difatti, il nostro sistema immunitario si sviluppa negli anni, crescendo con noi e attrezzandosi contro i vari germi che fanno parte del nostro habitat (figura 2).



Come accade tutto questo?

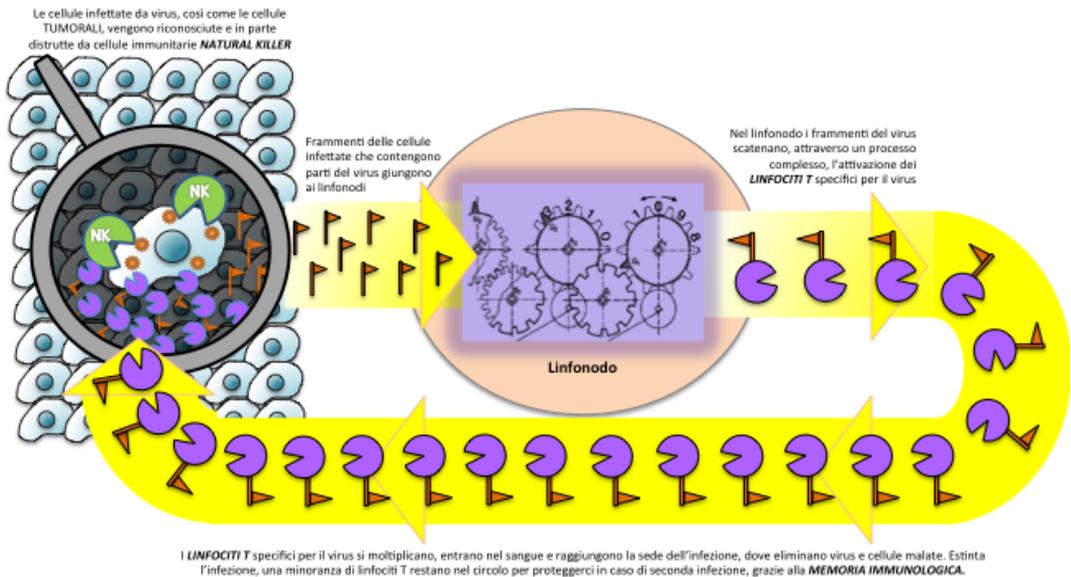
Il nostro sistema immunitario è una macchina estremamente complessa ma al tempo stesso molto efficiente, basata su migliaia di connessioni perfettamente sincronizzate, e che lavorano in concerto (figura 3).

Fig. 3 - Il nostro sistema immunitario è basato su migliaia di connessioni complesse (Foto di Enzo Viggiano – all rights reserved)



Il processo, che prevede quindi diversi passaggi, è semplificato nella figura 4. In presenza di cellule infettate da un virus (continuando il precedente esempio), entrano inizialmente in azione delle difese di “prima linea” (come cellule dal minaccioso nome di NATURAL KILLER), che cercano prontamente di contenere l’infezione eliminando le prime cellule malate. Il processo porta alla liberazione di materiale di origine virale, che viene trasportato, tramite sangue e linfa, ai linfonodi più vicini. I linfonodi sono una vera e propria centralina immunologica, dove risiedono i vari elementi (cellule e sostanze stimolatorie) necessari perché la risposta immunitaria si attivi. È nei linfonodi che la reazione immunitaria ha inizio. Sarebbe complicato spiegare nel dettaglio di cosa si tratti, ma basti sapere che l’evento finale di tali complesse interazioni è l’attivazione di una popolazione speciale di cellule immuni, i LINFOCITI T. In seguito quindi all’arrivo dei frammenti della cellula infettata dal virus, che contengono l’ANTIGENE virale (ANTIGENE, dal greco: anti- e genesis, ovvero che genera una reazione contro se stesso, cioè stimola il sistema immunitario), nel linfonodo si “accendono” e si moltiplicano i linfociti T in grado di riconoscere quello specifico antigene, un esercito di cellule attivate, pronte a svolgere la propria funzione di distruggere il bersaglio. E lo fanno molto bene!

Fig. 4 - Come si sviluppa la risposta immunitaria



Attraverso il flusso sanguigno e grazie alla loro specificità, raggiungono il luogo dell’infezione, riconoscono le cellule contenenti il virus, e rilasciando sostanze che formano veri e propri fori nella loro membrana (figura 5), ne causano la morte.

A questo punto, la risposta immunitaria si spegne spontaneamente e nei linfonodi restano solo alcuni linfociti T della MEMORIA, pronti a ripartire, questa volta in maniera molto più immediata, se lo stesso virus dovesse rifarsi vivo.

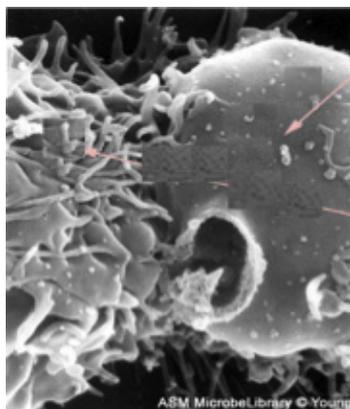


Fig. 5 - Linfocita T, a sinistra, che provoca fori sulla membrana della cellula bersaglio

La risposta del sistema immunitario in presenza di un tumore

Da molti anni sappiamo che le cellule tumorali sono riconosciute dalle nostre difese tramite gli stessi meccanismi con cui vengono riconosciute le cellule infettate da un virus. Questo perché il processo che porta alla trasformazione delle cellule normali in cancerose causa numerose alterazioni che i linfociti T sono in grado di vedere. Infatti, il tumore cresce rapidamente e, involontariamente, introduce errori nella sua struttura, “mutazioni” che il sistema immunitario identifica come anomale. Quindi, come abbiamo visto accadere per i virus, frammenti di cellule tumorali contenenti gli antigeni giungono nei linfonodi vicini a dove il tumore si sta sviluppando, e attivano i linfociti T specifici (ora quelli specifici per il tumore), che a loro volta raggiungono il tessuto malato e cercano di eliminare le cellule maligne.

Nei topi da esperimento, tanto preziosi in questi studi perché il loro sistema immunitario è incredibilmente simile al nostro, è molto chiaro che questo processo avviene. Infatti, in assenza di linfociti T, gli animali sviluppano molti più tumori e in forma più aggressiva, a dimostrazione del ruolo di SORVEGLIANZA che il sistema immunitario svolge nei confronti del cancro.

Nell'uomo pensiamo possa avvenire la stessa cosa, sulla base di molte evidenze raccolte in numerosi anni di ricerca. Innanzitutto, in molti tumori troviamo, insieme alle cellule cancerose, dei linfociti T e che quando questi linfociti sono attivati o sono numerosi (figura 6), la malattia ha un decorso più favorevole, a suggerire la risposta immunitaria qualcosa stia facendo. In secondo luogo, dal tumore, dai linfonodi e dal sangue di pazienti affetti da questa malattia, possiamo isolare linfociti T in grado di riconoscere le cellule cancerose, se opportunamente stimolati. Questi linfociti, fatti crescere in laboratorio e iniettati negli stessi pazienti, possono distruggere il tumore in maniera a volte impressionante. Infine, sappiamo da tempo, anche se la comunità medica lo sta riconoscendo solo negli ultimi anni, che l'immunoterapia (cioè la stimolazione dell'immunità anti-tumore, attraverso diverse modalità) è in grado di essere di beneficio ad alcuni pazienti.

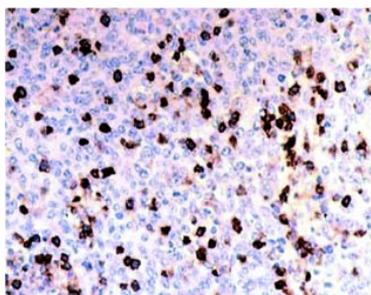


Fig. 6 - Un tumore del colon infiltrato da linfociti T (le macchie marroni)

È ovvio però che se le nostre difese fossero davvero efficienti nel sorvegliare l'organismo e nell'eliminare sin dall'inizio le cellule trasformate, non dovremmo ammalarci di tumore. La spiegazione a questo paradosso è emersa chiaramente grazie alla ricerca dell'ultimo decennio: le cellule cancerose sviluppano una serie di meccanismi con cui vanno a spegnere la risposta immunitaria, rendendola progressivamente inefficace.

La grande fuga: come il tumore evade la sorveglianza immunologica

La cellula che si trasforma in tumore acquisisce principalmente la capacità di crescere in maniera incontrollata a causa di una serie di mutazioni nel suo DNA. Per cui, il sistema immunitario si trova di fronte ad un "bersaglio mobile", che reagisce, cambia e soprattutto si moltiplica a ritmi molto superiori rispetto a quelli di qualsiasi cellula normale. Una situazione di certo più complessa che trovarsi di fronte un semplice virus del morbillo! Nonostante ciò, le nostre difese reagiscono, ma la lotta è spesso impari.



Fig. 7 - La continua stimolazione causata dal tumore finisce per sfiancare il sistema immunitario (Foto di Enzo Viggiano – all rights reserved)

La cellula tumorale, per sopravvivere nell'organismo e continuare a crescere indisturbata, utilizza vari stratagemmi, nasconde gli antigeni, produce sostanze immunosoppressive o richiama come alleati altre cellule in grado di bloccare l'attività dei linfociti T. Ma il problema principale è dato dal fatto che, continuamente stimolato, il sistema immunitario a un certo punto tende ad esaurirsi. La sua natura è infatti quella di attivarsi, eliminare l'agente estraneo e poi spegnersi, rapidamente. Ma con le cellule maligne non riesce spesso ad avere la meglio e va incontro a una stimolazione ininterrotta. E questa costante attivazione finisce per sfiancarlo (figura 7).

Anni fa, studi di diversi laboratori hanno dimostrato che, se continuamente sollecitati, i linfociti T sono programmati per mettere uno STOP ed entrano in una situazione di "letargo", in attesa di rinforzi. Insomma, non mollano ma riducono la fatica al minimo, comprendendo che la lotta sarà lunga. Questa strategia usa un linguaggio molecolare molto ben definito (figura 8): un sistema complesso di RECETTORI (ovvero una struttura capace di reagire a sollecitazioni specifiche, sviluppando una reazione), presenti sulla superficie della cellula, che ne regolano finemente l'attività. Oltre ai recettori attivatori, che percepiscono l'allarme e scatenano la reazione, il linfocita T ha un terzo interruttore, un segnale che blocca immediatamente le funzioni.

Fig. 8 - Tre principali segnali regolano la funzione dei linfociti T, due di attivazione e uno di blocco.



Questo segnale, cruciale nello spegnere la risposta anti-tumore, è trasmesso da due importantissime molecole: CTLA4 e PD-1. I linfociti T specifici che rileviamo nella massa tumorale, nei linfonodi e nel sangue dei pazienti esprimono in buona parte CTLA4 e PD-1 sulla loro superficie, mostrano quindi un blocco funzionale, ma sono in grado di recuperare la propria attività se gli STOP vengono eliminati. Vedremo tra poco come l'aver identificato queste molecole abbia cambiato in maniera drastica l'efficacia dell'immunoterapia dei tumori.

Riprendere il controllo attraverso l'immunoterapia

La tradizione vuole che il primo a tentare di curare i tumori tramite la stimolazione del sistema immunitario fu il dottor William B. Coley (Figura 9). Occupandosi di osteosarcoma (un cancro delle ossa), osservò che il tumore aveva un comportamento meno aggressivo nei pazienti che sviluppavano un'infezione (gli ospedali allora non brillavano per igiene!). Così, nel 1881 questo intraprendente chirurgo americano decise di somministrare a un paziente affetto da sarcoma inoperabile un estratto di germi (nello specifico di un batterio, lo streptococco), e sorprendentemente ottenne una riduzione quasi completa della massa tumorale. In maniera di certo inconsapevole, aveva stimolato l'immunità anti-cancro come "effetto collaterale" della reazione immunitaria contro i batteri. Nei quarant'anni successivi, in qualità di primario del reparto di Tumori Ossei del Memorial Hospital di New York, Coley trattò oltre 1000 pazienti con il suo prodotto batterico, ottenendo risultati eccellenti per il tempo. Purtroppo però il momento non era maturo. In quei tempi stavano infatti nascendo la chemioterapia e la radioterapia, e quindi il trattamento noto come "tossina di Coley" (troppo "misterioso" nei suoi meccanismi di azione) venne progressivamente abbandonato. Poco si conosceva allora del sistema immunitario, ancora non era stato scoperto nulla, quindi molto scetticismo e tanta incredulità accompagnavano quei primi passi. Ma per fortuna l'idea venne mantenuta viva a livello di ricerca, grazie anche alle cruciali informazioni sulla natura della risposta immune, le sue componenti e il ruolo nel controllo dei tumori, che emersero progressivamente nel corso del ventesimo secolo, fino alla fine degli anni '80. A questo punto le conoscenze precliniche sembravano pronte perchè l'immunoterapia venisse ritentata su basi più scientifiche e razionali.



Fig. 9 - Il Dr William B. Coley curò un paziente con tumore inoperabile tramite un estratto di batteri, per stimolare la risposta immunitaria.

Difatti, nel 1991 fu scoperto il primo antigene tumorale e negli anni a seguire venne messa in luce la capacità del sistema immunitario di riconoscere i tumori con gli stessi meccanismi con cui interagiva con i virus.

Quindi, per analogia, la prima idea che venne in mente fu di usare dei VACCINI anti-tumore, non tanto per prevenire il cancro (come si fa con le malattie infettive, figura 10) ma per curarlo.

A posteriori, possiamo dire che si trattava di un'impresa realmente ardua: si doveva infatti cercare il modo di stimolare una risposta immunitaria in presenza della stessa malattia, e in pazienti che avevano già ricevuto tutti i tipi di terapie convenzionali (come solitamente è previsto per i trattamenti sperimentali), e che quindi non sempre erano in buone condizioni generali. In più, non esistevano altri esempi in medicina di vaccini TERAPEUTICI, ovvero usati come terapia.

Fig. 10 - Il Dr Edward Jenner effettua la sua prima vaccinazione contro il vaiolo il 14 maggio 1796 (dipinto di Ernest Board)



Tentativi di vaccini “rudimentali”, basati sull'utilizzo di cellule tumorali disattivate, ottenute dallo stesso paziente o da linee cellulari, erano già stati sperimentati a partire dagli anni '70 in pazienti con melanoma, un tumore della pelle potenzialmente molto aggressivo, che purtroppo ai tempi non aveva terapie mediche efficaci. Negli anni '90, l'identificazione molecolare dei primi antigeni tumorali, ancora nel melanoma, consentì di abbandonare le cellule tumorali (non molto efficaci nella stimolazione immunitaria) e di passare a vaccini più definiti, composti da alcuni antigeni tumorali o frammenti di essi, di origine sintetica. Varie forme di immunizzazione furono testate, anche in pazienti con tumori diversi dal melanoma.

Centinaia di studi clinici, effettuati anche presso il nostro Istituto, permisero di comprendere alcuni aspetti cruciali dell'immunoterapia, e in particolare che: 1. era possibile, anche in condizioni così “estreme”, indurre un aumento della risposta immunitaria anti-tumore; 2. qualche paziente mostrava un blocco della crescita della malattia per periodi anche molto lunghi, o addirittura poteva risultare guarito (ed ogni ricercatore che si sia occupato di questa sperimentazione ha almeno un paio di pazienti che probabilmente devono la vita ai vaccini anti-cancro); 3. Il beneficio però subentrava dopo diverse settimane di trattamento (il tempo necessario perché si realizzassero nell'organismo tutti i vari

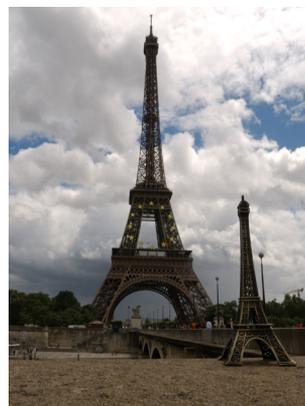


Fig. 11 - I vaccini anti-cancro inducono un'attivazione limitata rispetto alle reali potenzialità della risposta immunitaria (Foto di Enzo Viggiano – all rights reserved)

passaggi richiesti per l'attivazione della risposta immunitaria); 4. l'efficacia riguardava però solo una piccola minoranza di pazienti mentre nella maggior parte, nonostante la stimolazione vaccinale, il tumore continuava a crescere indisturbato.

Questi studi, per quanto considerati deludenti dalla maggior parte dell'opinione medica, spianavano inconsapevolmente la strada a una nuova strategia di cura dei tumori basata sulla modulazione delle difese immunitarie del paziente stesso, una sorta di cura "endogena", che aveva la sua base nelle risorse dell'organismo. Una terapia selettiva (difatti, non si osservavano effetti collaterali significativi) perché colpiva solo le cellule tumorali, secondo i meccanismi che abbiamo visto precedentemente. Una terapia che poteva portare a una cura duratura, un reale cambio nella vita di quei benché pochi pazienti, grazie alla memoria immunologica. A causa dei risultati poco conclusivi, solo uno dei numerosi vaccini testati ha completato il percorso di sviluppo clinico e nel 2010 è stato approvato (negli Stati Uniti) per la terapia del tumore della prostata. Si tratta comunque di un vaccino a efficacia limitata, di certo ben lungi da quella che una risposta immunitaria pienamente attivata sia in grado di mediare.

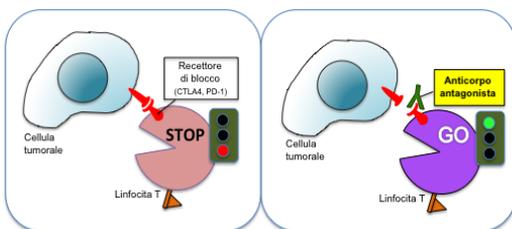
Nel suo insieme, l'immunoterapia dei tumori basata sui vaccini mostrava quindi un'efficacia clinica marginale perché limitata a un numero molto piccolo di pazienti. Andava quindi drasticamente migliorata, ma come?

Il vero punto di svolta

Un aspetto che era stato inizialmente sottovalutato era la capacità del tumore di sfuggire dal riconoscimento dei linfociti T. Si pensava che bastasse stimolare la risposta immunitaria e non si immaginava che le cellule cancerose fossero in grado di vanificare ogni sforzo una volta che i linfociti T, attivati dai trattamenti, fossero arrivati faccia a faccia col tumore. Quindi, alla fine, quello che si riusciva ad ottenere con i vaccini era solo una sparuta schiera di cellule immunitarie, in netta minoranza rispetto a una massa composta da miliardi di cellule cancerose ben organizzate e resistenti.

Il vero punto di svolta venne dalla scoperta dei recettori di blocco, gli STOP che abbiamo già visto essere responsabili dello spegnimento delle risposte immunitarie in caso di stimolazione cronica. Nei topi da esperimento (di nuovo cruciali in questa ricerca) si osservò che, se questi recettori di blocco venivano messi fuori uso (ad esempio con degli ANTICORPI ANTAGONISTI) (figura 12), gli animali sviluppavano una potente immunità, a dimostrazione della funzione di "freno" che questi recettori esercitavano sulla risposta.

Fig.12 - Come funzionano gli anticorpi antagonisti contro i segnali di STOP dei linfociti T



Si trattava ora di provare nei pazienti. Sapendo quanto questi meccanismi fossero cruciali nel blocco dell'immunità anti-tumore, le probabilità che la strategia funzionasse sembravano fondate. Il primo studio con un anticorpo antagonista del CTLA4 nei pazienti con melanoma avanzato lasciò però tutti un po' delusi: usando i criteri per valutare l'efficacia delle terapie oncologiche convenzionali, ovvero la riduzione volumetrica della massa del tumore (come normalmente accade in tempi rapidi durante la chemioterapia), non si vedevano grandi risultati. Eppure i ricercatori avevano la netta sensazione che alcuni pazienti andassero inspiegabilmente bene! Ai tempi, il melanoma metastatico non lasciava, purtroppo, più di qualche mese di vita, mentre un gruppo di pazienti che avevano partecipato allo studio sembrava sopravvivere molto più a lungo. Insieme alle ditte farmaceutiche che stavano sviluppando questi farmaci, venne promossa un'intensa attività di confronto e di studio, i dati furono analizzati e rianalizzati molte volte... e si giunse finalmente ad un'unica conclusione: andava modificato il criterio di valutazione, considerando quindi più importante che i pazienti vivessero più a lungo, piuttosto che mostrassero una vera e propria diminuzione della massa tumorale: con questi nuovi criteri si osservò che il 20% dei pazienti trattati con gli anticorpi anti-CTLA4 era vivo diversi anni dopo l'inizio della terapia, un risultato inaudito se pensiamo che da decenni non si ottenevano miglioramenti della sopravvivenza nei pazienti con melanoma.

C'erano però degli aspetti peculiari di questa nuova terapia, che la comunità medica avrebbe dovuto imparare presto a gestire: innanzitutto il fatto che a volte bisognasse aspettare diverse settimane per vedere chiaramente l'effetto terapeutico del trattamento; poi non si poteva prevedere chi avrebbe risposto al trattamento; infine, a differenza dei vaccini anti-tumore, questa volta la terapia aveva importanti e inusuali effetti collaterali, dato che il sistema immunitario veniva "sbloccato" nel suo insieme e quindi aggrediva, oltre al tumore, anche alcuni tessuti sani (la cosiddetta AUTOIMMUNITÀ ovvero risposta immunitaria contro se stesso). Una tossicità soggettivamente meno fastidiosa per i pazienti rispetto a quella mediata dalla chemioterapia, ma comunque rilevante.

Nonostante queste problematiche, l'indiscutibile efficacia dell'anticorpo anti-CTLA4 portò nel 2010 all'approvazione del trattamento per i pazienti con melanoma negli Stati Uniti, mentre l'autorizzazione in Italia venne rilasciata nel 2013.

Era chiaro che stesse iniziando una nuova era.

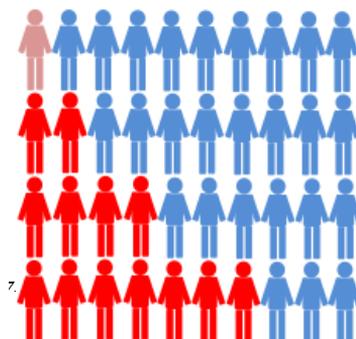
La cura è dentro di noi

La prestigiosa rivista scientifica *Science* intitolava il suo numero del 20 dicembre del 2013 "Scoperta fondamentale dell'anno 2013: immunoterapia del cancro, i linfociti T all'attacco", indicando i nuovi risultati dell'immunoterapia dei tumori come una delle più importanti scoperte biomediche dell'ultimo decennio. A entusiasmare non era solo il vedere finalmente una speranza reale per i pazienti con melanoma metastatico, da sempre orfani di una vera cura, ma il comprendere che questa terapia si basava su una risposta che era già presente nell'organismo del paziente, andava solo liberata dall'influenza negativa del tumore.

CTLA4 era solo uno dei meccanismi di freno usati dalle cellule cancerose; si conoscevano ormai molti altri STOP, che potevano ora essere usati come nuovo bersaglio terapeutico. Con una rapidità realmente senza precedenti, la stessa strategia è stata applicata PD-1, l'altro recettore utilizzato dal tumore per bloccare la risposta immunitaria. I risultati nei pazienti con

melanoma si sono rivelati persino superiori a quelli ottenuti con anti-CTLA4, con circa un 40% di casi che rispondono al trattamento. Gli effetti collaterali sembrano questa volta minori, sia perché nel frattempo si è imparato a gestire i disturbi legati all'aumento dell'immunità, sia perché PD-1 sembra essere un recettore più specifico del microambiente tumorale, meno coinvolto nell'immunità generale (figura 13).

Fig. 13 - Efficacia terapeutica (omino rosso) dell'immunoterapia nel melanoma: vaccini (prima riga), anti-CTLA4 (seconda riga), anti-PD-1 (terza riga) e anti-CTLA4+anti-PD-1 (quarta riga).



Quanto ottenuto nei pazienti con melanoma ha aperto la strada alla sperimentazione in altri tumori, che storicamente erano stati considerati meno immunogenici: il tumore del polmone, per esempio. Anche in questo ambito, l'immunoterapia con anti-PD-1 ha mostrato una netta superiorità rispetto alla chemioterapia, almeno in alcuni sottotipi di questa neoplasia. Negli ultimi mesi, le pubblicazioni riguardo all'efficacia di questa terapia in altre tipologie di tumori, il cancro del rene, del pancreas, i linfomi, le neoplasie del sistema nervoso, esplodono letteralmente. Non passa settimana che non esca una nuova notizia positiva in merito. Sembra che l'attivazione delle risorse immunitarie dell'organismo sia in grado di indurre un controllo della malattia tumorale, indipendentemente dall'organo colpito e dal tipo di neoplasia.

La rivista Science nell'aprile del 2015 dedica per la seconda volta la copertina all'immunoterapia del cancro, con il titolo "la promessa mantenuta", a dimostrazione del grande entusiasmo che la comunità scientifica e medica mostra verso questa nuova terapia immunologica. Qualche mese fa l'uso dell'anti-PD-1 è stato approvato negli Stati Uniti per il tumore del polmone, e se ne sta attenendo l'autorizzazione anche in Italia.

Attualmente, l'attività di sperimentazione è estremamente intensa in tutto il mondo e in molte neoplasie. Anche in Italia, sono numerosi i centri che partecipano agli studi clinici con questi farmaci, tanto che il NIBIT, (Network Italiano per la BioImmunoterapia dei tumori, che da anni promuove questa area di ricerca a livello nazionale), ha aperto un sito dedicato a pazienti e medici, per fornire una situazione aggiornata in merito ai protocolli clinici in corso e ai centri coinvolti (www.immunoncologia.it).

Molta strada ancora da fare

Non dobbiamo farci tradire dall'entusiasmo, come in tutte le cose. Anche se è vero che riempie il cuore poter finalmente vedere pazienti che sopravvivono a una malattia fino a poco tempo fa molto aggressiva, la strada da fare ancora è tanta (figura 14). Così come sono molteplici le domande cui dobbiamo rispondere nel breve futuro e i problemi da affrontare. Innanzitutto, perché solo un gruppo di pazienti risponde al trattamento? È vero che la terapia combinata con anti-CTLA4 e anti-PD-1, ancora in pazienti con melanoma, sembra portare a circa il 70% di risposte, ma in altri tumori l'efficacia non è ancora ottimale. I ricercatori hanno tante ipo-

tesi a riguardo, e numerosi studi sono in corso, ma sicuramente c'è bisogno di un grande sforzo perché lo scenario diventi un po' più chiaro. Possiamo combinare l'immunoterapia con gli altri trattamenti più convenzionali, per ottenere risposte sempre più frequenti e durature? Possiamo rendere più immunogenici i tumori poco responsivi, magari combinando questa nuova terapia con i vaccini anti-tumore? Questi e altri ancora sono i molteplici quesiti che la sperimentazione clinica, coordinata dai massimi esperti nel settore e dalle principali ditte farmaceutiche che stanno sviluppando questi nuovi farmaci, sta al momento valutando.

Fig. 14



Sul versante economico e organizzativo, i problemi non sono poi da meno. Per quanto gli enti regolatori dei vari paesi (inclusa l'Italia) stiano davvero facendo del loro meglio per accelerare al massimo le procedure burocratiche, sono richiesti comunque tempi piuttosto lunghi (soprattutto nell'ottica dei pazienti) prima che i farmaci vengano approvati all'uso, e possano essere esportati al di fuori degli Stati Uniti. Un altro aspetto rilevante, che potrebbe mettere a duro repentaglio i vari Servizi Sanitari pubblici, sono i costi molto elevati di queste nuove molecole. La loro progressiva diffusione e il loro uso in diversi tumori potrebbe in futuro contribuire a ridurre i costi, ma una soluzione, magari basata su una migliore razionalizzazione delle risorse, andrà di certo trovata una volta che questa terapia si dimostrerà efficace ad ampio spettro.

Ad ogni modo, la vera e propria rivoluzione cui stiamo assistendo negli ultimi anni, che vede le nostre difese immunitarie al centro di una nuova cura dei tumori, è destinata a cambiare il panorama delle terapie oncologiche e di certo anche la nostra visione di questa malattia e delle potenzialità del nostro organismo.

Ringraziamenti

Molte delle foto contenute in questo articolo sono state scattate da mio marito Enzo Viggiano, uomo generoso e medico brillante, purtroppo scomparso poco tempo fa. Colgo l'occasione per ringraziarlo per avermi sempre sostenuto nel mio lavoro durante i quasi 30 anni di vita insieme. Sono debitrice ai tanti miei collaboratori, che dedicano tempo ed energie alla ricerca, con abilità e passione. Non avrei potuto fare nulla senza i nostri pazienti e la loro disponibilità, ricordo tutti con profonda gratitudine. Infine un grande riconoscimento a chi sostiene finanziariamente la nostra ricerca, il nostro Istituto, il Ministero della Salute, e soprattutto l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, che da anni rappresenta il vero pilastro dell'attività di molti ricercatori italiani.

10. Infiammazione e tumori

A cura di: Prof.ssa Paola Allavena*

È ormai stabilito che esiste una connessione tra infiammazione cronica e tumori. Studi epidemiologici, clinici e sperimentali hanno dimostrato che il rischio di sviluppare tumore è più elevato se esistono condizioni di infiammazione cronica, che dura nel tempo. Inoltre, il tumore stesso attiva una risposta infiammatoria nell'ambiente circostante. Il micro-ambiente tumorale, quindi, è ricco di cellule e di mediatori solubili dell'infiammazione. Questo stato di infiammazione cronica associata alla neoplasia, favorisce la crescita delle cellule tumorali, la loro capacità di dare metastasi a distanza, e indebolisce le difese dell'organismo, causando uno stato di forte immuno-soppressione. Nel complesso, l'infiammazione cronica promuove la malattia e il tumore stesso diventa resistente alle terapie cliniche. Prevenire questo stato infiammatorio o bloccarne gli effetti negativi è una delle sfide del futuro, al fine di migliorare l'efficacia delle terapie e le risposte anti-tumorali dei pazienti.

I tumori e il loro ambiente circostante

Negli ultimi tre decenni, gli studi di genetica molecolare dei tumori hanno confermato come la mutazione di alcuni geni specifici, denominati oncogeni, siano la principale causa di trasformazione maligna dei tessuti. Queste ricerche hanno in parte spiegato come cellule normali riescano ad acquisire la capacità di replicarsi in modo illimitato, resistendo ai normali controlli fisiologici e riuscendo a disseminarsi a distanza, come nelle metastasi. Tuttavia, più recentemente, è emerso che queste mutazioni genetiche non sono sempre sufficienti a causare un tumore francamente maligno. Infatti, è ormai stabilito che la progressione del tumore non dipende solo dalla capacità autonoma delle cellule di proliferare, ma dipende in gran parte da stimoli esterni alla cellula neoplastica e presenti nell'ambiente circostante. (1)

Il microambiente tumorale è popolato da diversi tipi di cellule non-neoplastiche; ad esempio i fibroblasti dello stroma che fungono da supporto al tessuto tumorale, la rete dei vasi sanguigni che veicola ossigeno e nutrienti e diversi tipi di leucociti, o globuli bianchi, ovvero cellule del sistema immunitario. Queste ultime, come vedremo, hanno un rapporto complesso con il tumore, poiché, se alcuni tipi di globuli bianchi cercano di bloccare la proliferazione del tumore, altri tipi, come le cellule infiammatorie, in realtà favoriscono la progressione della neoplasia. (2)

Circa 150 anni fa, il patologo tedesco Rudolf Virchow osservò al microscopio che i tumori contenevano numerose cellule infiammatorie, e suggerì che la loro presenza nei tessuti neoplastici fosse il riflesso dell'origine del cancro nelle sedi di infiammazione cronica. Era la prima osservazione di un possibile legame fra infiammazione cronica e cancro. Oggi questa connessione è ben stabilita, sebbene restino ancora diversi punti da chiarire.

L'infiammazione è la risposta immunologica che il nostro organismo mette in atto per difenderci dagli agenti patogeni o per riparare tessuti danneggiati. L'infiammazione acuta è limitata nel tempo ed è una reazione necessaria e protettiva di difesa per ripristinare l'omeostasi. L'infiammazione cronica, invece, è prolungata nel tempo (mesi/anni), non si risolve mai completa-

*Direttore, Dipartimento Immunologia e Infiammazione, Istituto Clinico e Ricerca Humanitas, Rozzano (Milano)

mente ed è sempre nociva per il corpo, con conseguente danno tissutale, e allo stesso tempo è una fonte continua di stimoli per la rigenerazione tissutale.

Relazione tra infiammazione cronica e tumore

Studi epidemiologici e sperimentali degli ultimi 15 anni hanno stabilito un nesso importante tra infiammazione cronica, predisposizione ad alcuni tipi di cancro e progressione tumorale. Si stima che circa il 15% dei tumori siano associati ad agenti infettivi che sostengono un'infiammazione persistente (Tabella 1). Esempi noti sono l'infezione da virus dell'epatite B e C che predispongono al tumore del fegato; il virus del Papilloma, che favorisce l'insorgenza del tumore della cervice uterina; l'infezione da *Helicobacter Pylori* che può causare tumori allo stomaco, e l'infezione parassitaria da *Schistosoma* per il tumore della prostata.

Tabella 1 - Esempi di associazione fra rischio di cancro e infiammazione

TUMORE	CONDIZIONE O STIMOLO INFIAMMATORIO
Vescica	Schistosomiasi
Cervice uterina	Virus del papilloma
Stomaco	Gastrite da <i>Helicobacter pylori</i>
Linfoma gastrico	<i>Helicobacter pylori</i>
Esofago	Metaplasia di Barrett
Colon-retto	Malattia infiammatoria intestinale (Crohn, colite ulcerosa)
Fegato	Epatite (virus B e C)
Polmone	Silicio, asbesto, fumo da sigaretta
Mesotelio	Asbesto
Sarcoma di Kaposi	Herpesvirus 8 (HHV8)

Altre condizioni infiammatorie non-infettive, associate ad un aumentato rischio di patologia maligna, sono alcune malattie infiammatorie croniche, causate ad esempio da auto-immunità o indotte da agenti chimici e fisici. Tra questi ultimi, il fumo da sigaretta e l'asbesto. Anche disfunzioni metaboliche, come ad esempio l'obesità, sono associate ad uno stato di lieve infiammazione cronica e ad aumentato rischio di tumori.

Tuttavia, anche in assenza di una sottostante condizione infettiva o di una infiammazione cronica, il micro-ambiente tumorale è caratterizzato dalla presenza di numerosi mediatori infiammatori e, come accennato sopra, è popolato da molti tipi di cellule normali, tra le quali i più abbondanti sono i leucociti, che comprendono le cellule dell'infiammazione.

BOX - Caratteristiche dei tumori maligni

I tumori hanno proprietà uniche: 1) hanno una capacità replicativa illimitata; 2) inducono lo sviluppo di nuovi vasi (angiogenesi); 3) sono resistenti all'apoptosi; 4) sono autosufficienti per i fattori di crescita; 5) non rispondono agli inibitori della crescita; 6) invadono i tessuti circostanti e metastatizzano; 7) creano un microambiente infiammatorio persistente.

Recenti ricerche hanno dimostrato che anche gli eventi genetici trasformanti (attivazione di oncogeni o inibizione di geni soppressori) attivano nelle cellule tumorali la produzione di mediatori infiammatori. Quindi, possiamo riconoscere due vie che legano l'infiammazione e il cancro: una via estrinseca, causata da infezioni e malattie infiammatorie croniche (dove la condizione infiammatoria precede lo sviluppo della neoplasia), e una via intrinseca alle stesse cellule neoplastiche, dove l'infiammazione è attivata dagli oncogeni che causano la trasformazione maligna.

È importante sapere che entrambe le vie, intrinseca ed estrinseca, convergono nell'amplificazione di una cascata infiammatoria che è regolata da specifici fattori di trascrizione, principalmente il fattore NF-KB, e da citochine infiammatorie, dove le più importanti sono l'Interleuchina 1 (IL-1), il Fattore di Necrosi Tumorale (TNF) e Interleuchina 6 (IL-6). Questi fattori controllano la produzione di altri mediatori dell'infiammazione che a loro volta richiamano in loco leucociti infiammatori, amplificando l'infiammazione con effetto a cascata.

Si ritiene, quindi, che l'infiammazione e il cancro si influenzino a vicenda. Le citochine attivano nei leucociti, e nelle cellule tumorali, la produzione di altri mediatori importanti, ad esempio fattori di crescita per il tumore e per i vasi sanguigni ed enzimi proteolitici che degradano la matrice dello stroma. Questi processi concorrono a promuovere la crescita del tumore, favoriscono la mobilitazione delle cellule neoplastiche e la loro capacità di invadere i tessuti circostanti e di metastatizzare a distanza.

La Tabella 2 elenca in modo sintetico le evidenze epidemiologiche e sperimentali che connettono l'infiammazione cronica alla progressione tumorale.

Tabella 2. Evidenze di un ruolo pro-tumorale dell'infiammazione

- Le malattie infiammatorie croniche fanno aumentare il rischio di sviluppare alcuni tipi di tumori
- I farmaci anti-infiammatori non steroidei riducono il rischio di sviluppare alcuni tumori (colon e mammella) e ne riducono la mortalità
- Le vie di segnale che agiscono a valle delle mutazioni di oncogeni che causano i tumori, attivano la cascata infiammatoria
- Le cellule infiammatorie (globuli bianchi), e i mediatori solubili dell'infiammazione (citochine, enzimi) sono presenti nel microambiente del tumore già dai primi stadi di sviluppo.
- L'inibizione di alcuni mediatori infiammatori (citochine quali TNF α e IL-1), riduce l'incidenza e la disseminazione dei tumori sperimentali
- Il trasferimento di cellule infiammatorie o la sovra-espressione di citochine infiammatorie promuove lo sviluppo dei tumori sperimentali

Cellule infiammatorie nei tumori

Tra le cellule infiammatorie che popolano il micro-ambiente tumorale, i macrofagi costituiscono, nella maggior parte delle neoplasie, la componente più numerosa. I Macrofagi Associati ai Tumori (TAM) derivano dai leucociti circolanti nel sangue e sono richiamati all'interno della massa tumorale da fattori denominati chemochine. Le cellule tumorali producono diverse chemochine, e attraggono quindi i leucociti, in particolare i monociti (macrofagi ancora immaturi), perché queste cellule infiammatorie producono sostanze utili alla cellula tumorale, ad esempio fattori di crescita per il tumore.

Vari studi hanno dimostrato che la quantità di macrofagi (TAM) all'interno dei tumori è un indicatore importante per la prognosi dei pazienti: un abbondante infiltrato di TAM è in genere associato ad una progressione rapida di malattia e prognosi infausta.

I macrofagi sono cellule dell'immunità e il loro ruolo sarebbe quello di proteggere l'organismo contro le infezioni e i tumori; perché invece i macrofagi favoriscono la progressione tumorale?

In realtà si è capito che i macrofagi sono una popolazione eterogenea di leucociti, che comprende sia cellule in grado di uccidere il tumore (macrofago di tipo 1, o M1) che cellule M2 (macrofagi di tipo 2) che in condizioni normali proteggono l'integrità dei tessuti e aiutano il riparo delle ferite. Nei tumori, i macrofagi sono prevalentemente di tipo 2, e quindi "proteggono" il tessuto tumorale invece di distruggerlo.

Un macrofago immaturo, per trasformarsi in un macrofago differenziato di tipo M1 o M2, deve riconoscere nell'ambiente in cui si trova alcuni stimoli specifici. Ad esempio, la presenza di microbi e di citochine immunostimolatorie come gli Interferoni, favorisce la conversione a macrofagi M1, i quali hanno la capacità di uccidere cellule estranee (batteri, ma anche cellule tumorali). Tuttavia nel tessuto tumorale non sono di regola presenti citochine immunostimolanti, al contrario sono abbondanti citochine immunosoppressive, che favoriscono lo sviluppo di macrofagi M2, con attività pro-tumorale.

I macrofagi presenti nei tumori, o TAM, svolgono diverse attività che aiutano la progressione del tumore: infatti producono diversi fattori di crescita per le cellule tumorali e per i vasi sanguigni, che favoriscono la proliferazione delle cellule neoplastiche e l'angiogenesi tumorale. Inoltre i TAM sono grandi produttori di enzimi proteolitici che "digeriscono" lo stroma tumorale, favorendo la mobilità delle cellule tumorali, e quindi la loro capacità di dare metastasi.

L'ipotesi della "bilancia macrofagica", ovvero la distinzione tra macrofagi di tipo M1 e M2, esprime questa ambivalenza e ambiguità del ruolo dei macrofagi nel controllo della crescita neoplastica. La "bilancia macrofagica" può avere effetti netti diversi in stadi diversi della crescita del tumore o in specifici contesti terapeutici. Si pensa che nei primi stadi della trasformazione neoplastica (cancerogenesi), le risposte immunologiche abbiano la meglio contro i tumori, e svolgano un ruolo di sorveglianza efficace che elimina le cellule neoplastiche. Quando il tumore è ormai stabilizzato e le cellule tumorali sono sfuggite al controllo immunologico, l'infiammazione cronica e persistente sostenuta dai TAM e dal micro-ambiente tumorale, porta ad uno stato di immuno-soppressione, favorisce la formazione di macrofagi M2, la crescita delle cellule tumorali, l'angiogenesi e la metastatizzazione. Nelle strategie terapeutiche bisogna quindi tenere presente il duplice potenziale che i macrofagi hanno nelle diverse fasi della crescita del tumore.

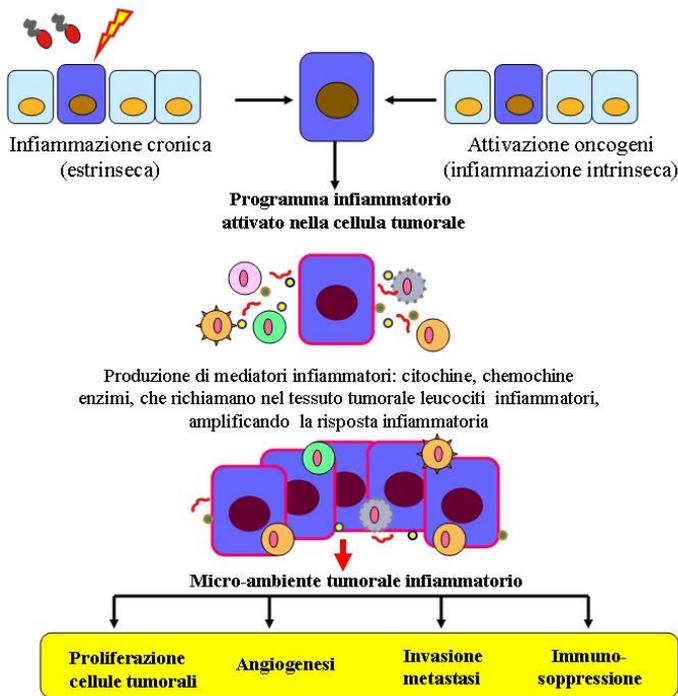
Mediatori solubili dell'inflammatione

Nel microambiente dei tumori sono presenti molti mediatori infiammatori, ad esempio le citochine infiammatorie, le chemochine, diversi tipi di enzimi e i fattori di crescita. Al contrario, le citochine coinvolte nella stimolazione dell'immunità specifica (es. IL-2, Interferoni) sono raramente espresse nei tumori.

Numerose evidenze indicano che le citochine infiammatorie (TNF, IL-1 e IL-6) e le chemochine, prodotte dalle cellule tumorali e dai leucociti stessi, possano contribuire alla progressione neoplastica.

Il TNF, un mediatore fondamentale dei processi infiammatori, è dotato di attività diverse: da un lato favorisce la distruzione cellulare e tissutale, e dall'altro promuove la ricostruzione dei tessuti. Infatti, TNF induce apoptosi e danno dei tessuti, ma è anche un fattore di crescita per i fibroblasti.

Fig.1 - Connessioni tra infiammazione e cancro.



L'inflammatione e il cancro si influenzano a vicenda, attraverso fattori estrinseci (condizioni infiammatorie, infezioni) ed intrinseci (eventi genetici: oncogeni). Entrambe le vie portano all'attivazione e amplificazione di una risposta infiammatoria presente nel micro-ambiente tumorale con espressione di mediatori solubili dell' inflammatione (citochine, chemochine, enzimi) che richiamano cellule infiammatorie dell'immunità. L'inflammatione persistente associata alla neoplasia favorisce crescita del tumore.

Ancora, il TNF è in grado di danneggiare la rete vascolare ma, al tempo stesso, di indurre la produzione di fattori dell'angiogenesi.

Dipende dalle concentrazioni di TNF che sono disponibili. Nelle malattie neoplastiche, la somministrazione locale di TNF ad alte dosi causa un danno vascolare con un quadro di necrosi emorragica selettiva dei tessuti neoplastici. Tuttavia, quando prodotto in modo cronico e continuo a basse concentrazioni, come nel micro-ambiente tumorale, il TNF agisce come un fattore di promozione della crescita neoplastica, contribuendo al rimodellamento tissutale e allo sviluppo della stroma necessario per la crescita e la disseminazione neoplastica.

IL-1 e IL-6, sono le citochine principali dell'infiammazione, benché molte altre citochine siano ormai note e rilevanti. IL-1 promuove direttamente la crescita di alcune cellule tumorali e ne favorisce la metastatizzazione. Importante è il ruolo di IL-1 e, in particolare di IL-6, nella promozione della crescita di alcuni tipi di tumori ematologici, come il mieloma multiplo, e nella loro resistenza alle terapie.

Questioni aperte sul legame tra infiammazione e cancro

In conclusione, un numero crescente di studi ha dimostrato che le cellule e i mediatori solubili dell'infiammazione favoriscono la progressione e le caratteristiche di malignità della malattia neoplastica. Sebbene la relazione tra infiammazione e cancro sia ormai ben stabilita, restano ancora diversi punti non risolti.

Innanzitutto non è chiaro se l'infiammazione sia sufficiente per far sviluppare il tumore, cioè se possa causare la neoplasia in assenza di un agente cancerogeno esterno. Recenti evidenze suggeriscono che uno stato infiammatorio cronico sia una condizione favorente l'instabilità genetica e conseguentemente l'alterazione del DNA (es. danni ai meccanismi di riparo del DNA o alterazioni dei controlli della proliferazione cellulare). La frequenza di mutazioni del DNA nei tessuti normali è bassissima, ma è elevata nei tessuti cronicamente infiammati. Le specie reattive dell'ossigeno sono state proposte come possibili "cancerogeni endogeni".

Un secondo punto riguarda l'eterogeneità dei mediatori infiammatori. L'infiammazione è differente in tumori diversi, dipende cioè dal tipo di cellule e fattori infiammatori presenti nel micro-ambiente tumorale; è quindi necessario definire quali siano le componenti cellulari e molecolari comuni che favoriscono il tumore e quali invece siano quelle specifiche di particolari tessuti e tumori.

Il terzo punto è la comprensione della bilancia macrofagica, che sono le cellule maggiormente responsabili del mantenimento dell'infiammazione.

Infine, il punto più importante è se sia possibile utilizzare le conoscenze attuali sulla relazione infiammazione-tumori per prevenire, fare diagnosi e curare il cancro. Le cellule tumorali sono "bersagli mutevoli" che diventano resistenti anche alle terapie mirate più sofisticate. Si può pensare che una terapia combinata che colpisca sia le cellule tumorali che "l'altra meta" della massa tumorale (cioè leucociti infiammatori, vasi e stroma) possa essere più efficace e duratura nel tempo.

Nuove strategie terapeutiche

La nostra comprensione del complesso microambiente infiammatorio dei tumori ha rivelato grandi opportunità terapeutiche che potrebbero essere utili nel contesto clinico. L'infiammazione tumore-relata, è un parametro clinico di nuovo interesse e un bersaglio importante di futuri approcci terapeutici.

Molti degli effetti pro-tumorali dell'infiammazione cronica possono essere prevenuti con l'uso di farmaci anti-infiammatori. Diversi studi osservazionali, che considerano un numero elevato di pazienti, hanno dimostrato che l'uso a lungo termine di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), come l'aspirina, riduce significativamente il tasso di morte per cancro. L'esempio più significativo è un effetto protettivo nel tumore del colon-retto, ma una recente analisi ha mostrato un rischio ridotto di circa il 20% anche per il tumore della mammella. Nel cancro del colon-retto c'è evidenza che i FANS danno benefici anche nei tumori già avanzati.

È probabile che il potenziale di altri agenti anti-infiammatori, come opportunità per prevenire la malattia, sarà chiarito nel prossimo futuro. (3)

Le strategie terapeutiche che tentano di colpire specifici circuiti infiammatori associati al cancro, si basano sul presupposto che può essere utile ridurre i livelli delle principali citochine e chemochine infiammatorie. Questo concetto è stato ampiamente dimostrato nei tumori sperimentali in laboratorio.

Oggi sono disponibili diversi farmaci che agiscono da inibitori per le citochine infiammatorie tipo TNF, IL-6, IL-1 o varie chemochine. Questi inibitori dei mediatori solubili dell'infiammazione sono stati utilizzati in studi clinici sperimentali in pazienti con diversi tipi di tumori, e sono state osservate risposte parziali o stabilizzazione della malattia in alcuni pazienti. Sebbene il razionale scientifico per l'utilizzo di inibitori di specifiche citochine infiammatorie sia molto forte, l'attuale rilevanza clinica nella terapia dei tumori è ancora da confermare, trattandosi di studi in fase sperimentale. (4)

Inoltre, sono in fase di studio strategie mirate a colpire non solo il tumore ma anche il microambiente circostante. Una modalità importante di intervento è cercare di bloccare l'attività dei macrofagi tumorali (TAM) che promuovono la progressione dei tumori, e di ridurre o normalizzare la rete vascolare con agenti anti-angiogenici.

C'è una forte evidenza sperimentale che ridurre il numero dei macrofagi nei tumori porti a un positivo effetto anti-tumorale. Sono state utilizzate due principali strategie: l'uccisione diretta dei macrofagi, o l'inibizione del loro richiamo nei tumori, e la modulazione della loro attività funzionale per ripristinarne un potenziale effetto anti-tumorale.

Un approccio efficace per ridurre il richiamo dei macrofagi nei tumori è l'uso di inibitori del recettore per M-CSF. M-CSF è il principale fattore che regola la maturazione dei macrofagi, e il suo recettore è selettivamente espresso da queste cellule. Negli ultimi anni diversi studi hanno riportato che gli inibitori del recettore di M-CSF riducono effettivamente la quantità dei macrofagi nei tumori e hanno efficacia terapeutica, specialmente se combinata con la chemioterapia. Inoltre, la combinazione di inibitori dei macrofagi con inibitori dell'angiogenesi, come l'anti-VEGF, ha mostrato maggior efficacia anti-tumorale. Infatti la resistenza ai trattamenti anti-angiogenici è spesso dovuta alla produzione di altri fattori dell'angiogenesi (diversi da VEGF e angiopoietina) da parte dei macrofagi tumorali.

Di grande interesse è un farmaco chemioterapico, trabectedin, già registrato per i sarcoma dei tessuti molli e il tumore dell'ovaio. Si è scoperto recentemente che questo composto ha effetti sorprendenti sul microambiente tumorale, essendo altamente citotossico per i macrofagi e inibendo la produzione di mediatori infiammatori specifici e fattori angiogenetici. Questo farmaco, quindi, non agisce soltanto sulle cellule neoplastiche, bloccando la loro proliferazione,

ma anche sulla totalità del tessuto tumorale (macrofagi, vasi sanguigni) con effetti specifici sulla cascata infiammatoria. (5)

Una strategia alternativa si propone non di eliminare i macrofagi dentro ai tumori, ma di re-educarli nella direzione giusta che una cellula dell'immunità dovrebbe seguire, cioè uccidere il tumore e proteggere l'organismo. Una molecola cruciale per attivare i macrofagi a diventare effettori anti-tumorali di tipo M1 è la proteina di membrana CD40. Farmaci stimolanti la molecola CD40 hanno dato risultati positivi nei modelli sperimentali e sono ora in fase di studio in pazienti con melanoma, tumore del pancreas e linfomi.

BOX - Vaccini preventivi contro i tumori

I vaccini contro agenti infettivi che causano tumore, come i virus dell'epatite e il Papilloma della cervice uterina, proteggono contro l'insorgenza della neoplasia. Attualmente, due sono i vaccini anti-cancro in commercio: il primo, già in uso da anni, è quello contro il virus dell'epatite B. Infatti, l'infezione con questo virus predispone al carcinoma epatico e i dati disponibili, come atteso, indicano un effetto protettivo della vaccinazione. L'eventuale sviluppo di un vaccino anti-epatite C avrà un impatto ancora maggiore. Il secondo vaccino, di recente introduzione, è quello contro il virus del papilloma, agente causale del carcinoma della cervice uterina.

Questi studi, nel loro insieme, mostrano come sia possibile coinvolgere le cellule del sistema immunitario, in particolare i macrofagi, nella lotta contro il tumore. Questi approcci terapeutici sono perseguiti con grande interesse e rappresentano una sfida per possibili future terapie.

In conclusione, si è ormai stabilito che le terapie anti-tumorali dirette non solo alle cellule neoplastiche proliferanti, ma anche al micro-ambiente tumorale nella sua totalità possono dare una migliore possibilità di successo e ottenere risposte anti-tumorali durature. La sfida da affrontare è capire quale combinazione di trattamenti convenzionali e nuove terapie biologiche sia l'approccio migliore, e anche come identificare quei pazienti che hanno maggiori probabilità di trarre beneficio da ogni specifico tipo di trattamento.

Sebbene queste conoscenze non siano ancora state tradotte con successo nella pratica clinica, numerosi studi sperimentali volti a colpire i TAM e le citochine infiammatorie hanno dato risultati incoraggianti, e gli studi clinici iniziali sono promettenti. Ci auspichiamo che in un prossimo futuro gli approcci terapeutici che tengono in considerazione anche l'infiammazione associata alla neoplasia possano costituire un valido complemento alle terapie anti-tumorali convenzionali.

Bibliografia

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
2. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24; 454 (7203):436-44.
3. Andrew T. Chan, M, Shuji Ogino, and Charles S. Fuchs. Aspirin and the Risk of Colorectal Cancer in Relation to the Expression of COX-2 *N Engl J Med* 2007; 356:2131-2142 May 24, 2007.
4. Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jun 30. 1-13.
5. Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, Anselmo A, Pesce S, Liguori M, Erba E, Uboldi S, Zucchetti M, Pasqualini F, Nebuloni M, van Rooijen N, Mortarini R, Beltrame L, Marchini S, Fuso Nerini I, Sanfilippo R, Casali PG, Pilotti S, Galmarini CM, Anichini A, Mantovani A, D'Incalci M, Allavena P. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. *Cancer Cell*. 2013 Feb 11;23(2):249-62.



Come donna e come Direttore Generale di Farindustria, sono sempre stata orgogliosa di collaborare sin dalla sua nascita con Onda, per sostenere quel cambiamento culturale che è fondamentale per accrescere la sensibilità di genere e migliorare così il processo di ricerca e sviluppo dei farmaci a misura di donna.

Le relazioni qui raccolte affrontano alcune delle patologie che colpiscono l'universo femminile, ponendo anche attenzione alle frontiere concrete della speranza e cioè all'innovazione che, per fare solo un esempio, con l'immunoterapia sta rivoluzionando la cura dei tumori. Ed è importante che parallelamente vadano crescendo anche in Italia le residenze dedicate e gli ospedali all'avanguardia nell'assistenza delle pazienti.

Ed è giusto che sia così. Perché applicare un approccio di genere significa riconoscere che le differenze non si riferiscono soltanto a determinanti biologici, ma anche a fattori sociali e culturali che, influenzando le condizioni e la qualità di vita, incidono sulla salute.

La donna, con il suo corpo e la sua mente, si muove all'interno della relazione complessa con l'ambiente fisico e sociale.

Deve essere, quindi, osservata nella sua vita multitasking, spesso connotata dall'essere moglie e madre, regista delle cure di cui hanno bisogno i familiari, e professionista impegnata per gran parte della giornata nella propria attività lavorativa.

Le imprese del farmaco, che considerano la salute della donna un'area di intervento sulla quale cooperare con Istituzioni pubbliche e private, rappresentano un chiaro esempio di parità di genere: il 44% del totale degli occupati è costituito da donne, rispetto al 25% del resto dell'industria. La maggiore presenza femminile rispetto alla media dell'industria si riscontra in tutte le categorie occupazionali, ma è più evidente tra i dirigenti e i quadri (rispettivamente il 27% e il 39% del totale nella farmaceutica rispetto al 13% e al 24% del totale dell'industria).

L'impegno dell'Osservatorio, visibile anche grazie alle numerose pubblicazioni che analizzano le condizioni di salute delle donne e l'assistenza sanitaria erogata sul territorio, è sempre più apprezzato dalla Comunità scientifica e dalle Istituzioni per il suo rigore e la passione tipicamente femminile che lo contraddistingue.

Questo convegno ne rappresenta un ulteriore e chiaro esempio.

Enrica Giorgetti
Direttore Generale, Farindustria





Adriana Albini

Direttore Scientifico della Fondazione MultiMedica Onlus e Direttore Laboratorio di Biologia Vascolare ed Angiogenesi IRCCS MultiMedica.. Da aprile 2012 ad agosto 2015 è stata Direttore di Struttura Complessa "Laboratorio di Ricerca Traslazionale" e Direttore del Dipartimento Ricerca -Statistica (I-RS) dell' Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS di Reggio Emilia. È stata fino al 2006 Vice Direttore per la Ricerca, Responsabile del Dipartimento di Oncologia Traslazionale e Direttore del Laboratorio di Oncologia Molecolare dell' IST-IRCCS (Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro) di Genova. Ha presieduto la SIC, Società Italiana di Cancerologia ed è Editor di riviste internazionali. Si occupa di ricerca oncologica, in particolare di microambiente tumorale e angiogenesi, della tossicità cardiovascolare di farmaci antineoplastici e di prevenzione farmacologica e con derivati alimentari. Ha realizzato oltre 300 pubblicazioni scientifiche e con H-index= 76 (Google Scholar) è tra le scienziate italiane più citate nel mondo e tra le prime 3 nel campo della ricerca sul cancro. È Presidente del Comitato Tecnico Scientifico dell' Osservatorio nazionale sulla salute della donna (Onda) e membro del Comitato Tecnico Scientifico di AIRC. È stata finalista in numerose competizioni nazionali di scherma master e Argento Europeo 2015 di Spada.



Paola Allavena

Nata a Milano dove si è laureata in Medicina e Chirurgia nel 1980. Si è sempre dedicata alla ricerca scientifica di base in immunologia e tumori. Dopo una esperienza al National Institute of Health di Washington (USA) ha lavorato per molti anni all' Istituto Mario Negri, nel Dipartimento di Immunologia e Infiammazione. Dal 2005 lavora all'Istituto Clinico e di Ricerca Humanitas a Milano dove dirige il laboratorio di Immunologia Cellulare. Il suo maggior interesse è di comprendere il ruolo dell'immunità innata nella patologia tumorale. In particolare, ha contribuito alla comprensione dei meccanismi infiammatori mediati dalle cellule macrofagiche che favoriscono la progressione tumorale. È autrice di 225 articoli scientifici pubblicati in riviste internazionali.



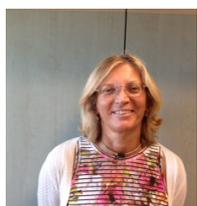
Ariela Benigni

Laureata in Scienze Biologiche all'Università di Milano, con un Dottorato di Ricerca presso l'Università di Maastricht in Olanda, Ariela Benigni dal 1991 è Segretario Scientifico e dal 2000 è a capo del Dipartimento di Medicina Molecolare, dell'Istituto Mario Negri di Bergamo. Ha trascorso periodi di formazione presso varie istituzioni internazionali, a Strasburgo, a Londra e a Boston. Al suo team sono dovute importanti scoperte scientifiche come l'aver chiarito i meccanismi responsabili dell'insorgenza e della progressione delle malattie renali. La dott.ssa Benigni è stata tra i primi studiosi a utilizzare con successo la terapia genica per prevenire il rigetto del trapianto nell'animale senza ricorrere a farmaci. Attualmente si occupa di medicina rigenerativa con l'obiettivo di studiare come le cellule staminali possano curare le malattie renali e di comprendere come il rene sia capace di rigenerarsi. Ha fatto parte di comitati editoriali di numerose riviste scientifiche internazionali ed è attualmente Editor in Chief di Nephron. Il suo nome figura ai primi posti della classifica dei Top Italian Scientists, i ricercatori più citati al mondo nella letteratura scientifica. È autrice di oltre 250 pubblicazioni su riviste internazionali. Nel 2012, è stata insignita della benemerita civica dal Comune di Bergamo a riconoscimento della sua attività di ricerca in campo internazionale.



Maria Benedetta Donati

Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università Cattolica di Roma, specialista in Ematologia, PhD conseguito all'Università di Lovanio in Belgio. Rientrata in Italia su invito di Silvio Garattini, fonda e dirige il Laboratorio di Trombosi dell'Istituto Mario Negri di Milano. Nel 1987 è tra i fondatori, poi Coordinatore Scientifico e Capo Dipartimento di Farmacologia e Medicina Vascolare del Consorzio Negri Sud di Santa Maria Imbaro (Chieti). Coordinatore Scientifico dei Laboratori di Ricerca dell'Università Cattolica di Campobasso, prima di trasferirsi presso l'IRCCS Neuromed di Pozzilli, dove dirige il Laboratorio di Medicina Traslazionale del Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione. Due lauree honoris causa presso l'Università di Debrecen (Ungheria) e di Bialystok (Polonia). Oltre 700 pubblicazioni, circa 26.000 citazioni, H-index 73. Studi pionieristici sui rapporti fra trombosi e tumori, genetica dei fattori della coagulazione e infarto cardiaco, dieta mediterranea nella protezione cardiovascolare e tumorale (Progetto "Moli-sani"). Premio Minerva Donna e Menzione speciale Oréal-Unesco Donna.



Eva Negri

Capo del Laboratorio di Metodi Epidemiologici dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano. I suoi campi d'interesse sono il disegno, conduzione e analisi di studi epidemiologici sui tumori ed altre patologie croniche, l'analisi dei pattern geografici e temporali della mortalità per tumori ed altre patologie croniche, la prevalenza di utilizzo e conseguenze sulla salute di tabacco, alcool, fattori dietetici e altre esposizioni ambientali, la conduzione di revisioni sistematiche e di ri-analisi collaborative di studi epidemiologici e la conduzione di studi di farmaco-epidemiologia sulla base di database amministrativi sanitari. Eva Negri ha pubblicato oltre 900 articoli su riviste "peer-reviewed" nel campo dell'epidemiologia e ha collaborato a numerosi progetti di ricerca sia nazionali che internazionali.



Patrizia Presbitero

Nata a Ivrea, laureata e specializzata in Cardiologia presso l'Università di Torino. Esordisce in campo professionale prima come cardiologa clinica, poi lavora come Research Fellow a Londra presso il National Heart Hospital per 3 anni sotto la guida di alcuni dei padri della cardiologia clinica. Quindi diventa assistente e poi aiuto sempre a Londra presso il Sick Children Hospital dove diventa un'esperta nelle cardiopatie congenite di bambini e adulti come testimoniano le numerose pubblicazioni.

Nello stesso Ospedale inizia il trattamento interventistico percutaneo delle cardiopatie prima congenite, poi valvolari e infine, al suo rientro in Italia coronariche. Affina questa metodica prima come primario di cardiologia all'Ospedale Giovanni Bosco di Torino, poi al Research Hospital Humanitas di Milano dove ha diretto per anni i laboratori di cardiologia interventistica e l'unità di terapia intensiva coronarica. Ancora oggi il campo di ricerca che la vede più impegnata è quello del trattamento percutaneo delle più importanti malattie cardiologiche in particolare valvole e coronarie. Ha a lungo studiato le differenze tra i sessi nelle malattie cardiache sia congenite che coronariche e valvolari e soprattutto le differenze nei trattamenti e nei risultati a distanza, studi culminati nella pubblicazione nel 2014 del libro "Il cuore della donna: differenze di sesso o di genere?".



Walter Ricciardi

Professore Ordinario di Igiene, è Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità dove è stato Commissario dal luglio 2014 al luglio 2015. Ha ricoperto il ruolo di Direttore del Dipartimento per l'assistenza sanitaria di Sanità Pubblica del Policlinico Universitario "A. Gemelli" ed è stato Presidente dell'European Public Health Association (EUPHA) dal 2010 al 2014. È Membro del Panel Europeo sull'efficacia degli investimenti in Sanità – Commissione Europea – DG Sante da maggio 2013 e dal 2003 è Direttore dell'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane (Rapporto Osservasalute - Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane).



Licia Rivoltini

Si occupa da quasi trent'anni di studiare le interazioni tra sistema immunitario e tumori, e la possibilità di curare questa malattia attraverso l'immunoterapia. Laureata in Medicina e Chirurgia a Milano, e specializzata poi in Oncologia Medica, Licia comincia il suo percorso di ricerca nel 1987, come borsista presso la Divisione di Immunoterapia dell'Istituto Nazionale dei Tumori, diretta da Giorgio Parmiani. Dal 1992 al 1996 si trasferisce al National Cancer Institute di Bethesda, negli Stati Uniti, dove partecipa agli studi che porteranno alla scoperta dei primi antigeni tumorali e ai primi tentativi di immunoterapia in pazienti affetti da melanoma. Dal 2007 dirige la Struttura di Immunoterapia dei Tumori Umani presso l'IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, con la principale finalità di identificare nuove strategie per la diagnosi e la cura del cancro basate sull'analisi e la stimolazione delle difese immunitarie.



Luigina Romani

Professore Ordinario di Patologia presso il Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università degli Studi di Perugia. Luigina Romani è esperta internazionale nel settore della risposta immune ai microbi, siano essi commensali dell'uomo o patogeni, con particolare enfasi al ruolo sia dell'infiammazione cronica che della disbiosi in patologie infettive e/o causate da disordini immunitari. Ha partecipato come Responsabile Scientifico a diversi progetti comunitari ed è attualmente Responsabile Scientifico e Coordinatore del progetto FUNMETA, nell'ambito del prestigioso Progetto Europeo ERC. La Prof.ssa Romani ha prodotto più di 350 pubblicazioni su riviste internazionali (Indice-H 74 - Google Scholar Universal Gadget for Scientific Publication Citation Counting; Total Impact factor 1677772 - ISI Web of Knowledge) ed è risultata vincitrice di diversi premi Internazionali di prestigio, tra i quali il premio "Abraham White Scientific, Humanitarian, and Public Service Award", Washington DC, USA (2012) e, più recentemente, il premio "Lucille George" dall'International Society for Human and Animal Mycology. Diverse molecole da lei studiate (PTX3, Timosina a1, Chinurenine ed il derivato indolico IAld), sono state brevettate per terapie d'uso in diverse patologie umane.



Tiziana Sabetta

Responsabile Area dell' "Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane" dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. Dal 2004 è responsabile del coordinamento redazionale del "Rapporto Osservasalute - Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane" giunto alla dodicesima Edizione di cui cura anche la videoimpaginazione ed il sito dedicato. Dal 2007 ha seguito come Autrice e come responsabile del coordinamento editoriale una serie di Libri bianchi e di Libri verdi sulla salute della donna e vari Report su specifiche tematiche (bambini, anziani, città metropolitane). Ha collaborato a diverse attività di ricerca commissionate all'Università Cattolica del Sacro Cuore dal Ministero della Salute (tra cui SIVEAS). Insegna al Master di II Livello in Epidemiologia e Biostatistica.



Si ringrazia

