

Volume LXIII - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2018-2019 304° DALLA FONDAZIONE

2018-2019

N. 1
Gennaio
Marzo
2019

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicis illi
Certe si quæ mentem pingeret, ad
Consilio, eloquio medicæ quantum eminet, arte
Dextera ne poterit reddere, scripta dovent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

www.attidellaaccademia-lancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2018-2019: 304° dalla fondazione
Vol. LXIII – n. 1 – Gennaio-Marzo 2019

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA
Borgo Santo Spirito, 3
00193 Roma
lancisi@aruba.it
www.accademia-lancisiana.it

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Franco Salvati

Comitato Scientifico:

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

Segreteria di Redazione:

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

Redazione

Borgo Santo Spirito, 3
00193 Roma
Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, Borgo Santo Spirito, 3 – 00193 Roma.

INDICE

Seduta Inaugurale

6 novembre 2018

Discorso del Presidente dott.ssa Laura Gasbarrone nella Seduta Inaugurale del 304° anno accademico *I-1*

Prolusione “100 anni di epidemie influenzali, dalla Spagnola ad oggi; ...e domani?” *I-6*
F. Belli

Conferenza

20 novembre 2018

Il Servizio Sanitario Nazionale compie 40 Anni *I-23*
N. Cartabellotta

Conferenza

4 dicembre 2018

Le nuove frontiere del microbiota intestinale in Medicina *I-34*
L. Putignani, F. Del Chierico, A. Onetti Muda, B. Dallapiccola

Simposio

11 dicembre 2018

Ruolo e funzione dei Comitati Etici, alla luce della nuova Normativa Europea

Moderatore: Paola Grammatico

Dalle origini al Nuovo Regolamento Europeo per le Sperimentazioni Cliniche *I-50*
G. Spera, R. Poscia

Privacy: Il Nuovo Regolamento Comunitario e i dati sanitari *I-66*
P. Baglio

Il Consenso Informato: una occasione di educazione *I-77*
A. Dalle Ore

Studio clinico: quale confine tra “interventistico” e “osservazionale”? *I-82*
A. Vestri

Terapia genica

G. Visco

I-86

Simposio

15 gennaio 2019

Trapianto fecale: come, quando e perché

Moderatore: Giovanni Gasbarrini

Trapianto fecale: come, quando e perché

I-97

G. Gasbarrini, T. Dionisi, F. Simeoni, C. Mosoni

La tipologia del Microbiota nel trapianto (Sintesi)

I-111

B. Posteraro, G. Menchinelli

L'azione del Microbiota nel trapianto fecale

I-113

A. Gasbarrini, T. Dionisi, G. Gasbarrini

Il Trapianto nelle Malattie di Fegato (Sintesi)

I-122

F. R. Ponziani, M. Pompili, A. Gasbarrini, G. Gasbarrini

Il Trapianto di Feci nelle malattie infiammatorie croniche intestinali

I-124

G. Cammarota

Seduta Inaugurale

6 novembre 2018

Discorso del Presidente nella Seduta Inaugurale del 304° Anno Accademico.

Accademici, Soci, Signore e Signori,

inauguriamo questa sera il 304° Anno Accademico della Accademia Lancisiana.

Desidero innanzi tutto salutare:

1. Dott. ANGELO TANESE, Direttore Generale ASL Roma 1
2. Dott. ANTONIO MAGI, Presidente dell'Ordine Provinciale di Roma dei Medici e Chirurghi e degli Odontoiatri
3. Dott. PIER LUIGI BARTOLETTI, Vice Presidente OMCeO di Roma, in rappresentanza del Dott. FILIPPO ANELLI, Presidente FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri)
4. Dott.ssa FLORA PARISI, Direttore Biblioteca Medica Statale, Roma.

(dott.ssa Cristina MATRANGA, Direttore Amministrativo della ASL Roma 1).

Hanno inviato messaggi di adesione a questa cerimonia:

1. S.E. il Cardinale Peter KA TURKSON, Prefetto del Dicastero per il Servizio dello Sviluppo Umano Integrale presso la Santa Sede
2. On. VIRGINIA RAGGI, Sindaco di Roma
3. On. DANIELE LEODORI, Presidente Consiglio Regionale Regione Lazio
4. On ALESSIO D'AMATO, Assessore alla Sanità e Integrazione Socio-Sanitaria Regione Lazio
5. Dott. RENATO ALBERTO MARIO BOTTI, Direttore della Direzione Regionale Salute e integrazione Socio-Sanitaria
6. On ALBERTO BONISOLI, Ministro dei Beni e delle Attività Culturali e del Turismo
7. Dott.ssa PAOLA PASSARELLI, Direttore Generale, Direzione Generale Biblioteche e Istituti Culturali, Ministero per i Beni e le Attività Culturali

8. Dott. NICOLA MACRÌ, Dirigente Servizio I Biblioteche e Istituti Culturali, Direzione Generale Biblioteche e Istituti Culturali, Ministero per i Beni e le Attività Culturali
9. Dott.ssa SIMONETTA BUTTÒ, Direttore Istituto Centrale per il Catalogo Unico delle Biblioteche Italiane e per le Informazioni Bibliografiche, Ministero per i Beni e le Attività Culturali
10. On MARCO BUSSETTI, Ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca
11. Prof. EUGENIO GAUDIO, Rettore "Sapienza" Università di Roma
12. Prof. GIUSEPPE NOVELLI, Rettore Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
13. Dott. VINCENZO PANELLA, Direttore Generale Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I
14. Dott. ANTONIO D'URSO, Direttore Generale Azienda Ospedaliera Universitaria, Sassari
15. Dott. MARCELLO FOA, Presidente RAI

Come di consueto Vi riassumerò brevemente l'attività della Accademia dello scorso anno 2017-2018.

Il nostro calendario è iniziato con la Seduta Inaugurale del 7 novembre, nella quale ho tenuto la Prolusione sul tema "Il culto della morte nei secoli: ieri, oggi e forse domani".

Come ogni anno si è poi tenuta la Seduta Commemorativa dedicata a Soci e Accademici scomparsi nel precedente Anno Accademico; si sono poi svolte 14 Sedute Scientifiche (6 Simposi, 8 Conferenze), 1 Comunicazione e 3 Corsi accreditati ECM sui temi "Universo Fegato", "Cuore e Polmone 2018", "Dissezioni aortiche". Tra le Sedute in calendario è stata inserita una giornata di incontro con la Società scientifica "Società Italiana di Medicina Interna" presieduta dal prof. Francesco Perticone.

In occasione della Celebrazione della "Settimana per la Cultura", promossa dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali, l'Accademia ha dedicato una giornata ai Beni Culturali nel corso della quale sono state tenute 2 Conferenze, tenute dai nostri Accademici prof. Fabio Liguori e prof. Roberto Russo, e si è svolta l'Assegnazione del "Premio Giovanni Maria Lancisi". Questo premio, istituito dalla Accademia nello scorso Anno Accademico 2016-2017, premia le migliori tesi di laurea dei giovani medici neolaureati che abbiano partecipato al bando e consiste nella consegna di un diploma, nella iscrizione gratuita per tre anni alla Accademia, nella pubblicazione di un sunto della tesi di laurea sugli Atti della Accademia Lancisiana e nella possibilità di esporre qui in aula una relazione sui contenuti della tesi. In occasione quindi della Celebrazione della "Settimana per la Cultura", gli Autori delle 4 Tesi di Laurea risultate vincitrici hanno svolto qui le loro relazioni per esporre i contenuti delle tesi.

In appendice alla X Seduta scientifica abbiamo ospitato l'Assegnazione del Premio "Cataldo Cassano" da parte della Fondazione "Nuove Proposte Culturali", premio quest'anno attribuito al prof. Francesco Violi, Direttore del Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche dell'Università "Sapienza" di Roma.

Il 31 maggio l'Accademia è stata sede della inaugurazione della sesta Edizione del Simposio Internazionale italo-francese di chirurgia "Updates on oncological abdominal surgery", patrocinato dalla Accademia e organizzato dal nostro Segretario e Accademico dott. Giuseppe Maria Ettore, Direttore del P.O.I.T. (Polo Interaziendale Trapianti) e della U.O.C. Chirurgia Generale e Trapianti d'Organo della Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini di Roma.

Anche il calendario dell'Anno che stiamo inaugurando è ricco di appuntamenti: prevede infatti, oltre alla odierna Seduta Inaugurale, la Seduta Commemorativa, 15 Sedute Scientifiche, 4 Corsi ECM sui temi "Il mondo sorretto da Atlante. L'importanza delle discipline non chirurgiche nel trapianto di fegato", "Novità in tema di malattia venosa cronica (MVC) degli arti inferiori", "Cuore Polmone 2019", "Infezioni ospedaliere: un problema emergente" ed inoltre la giornata della Celebrazione della Settimana per la Cultura in cui, oltre al tradizionale ciclo di conferenze, verranno presentate e premiate le Tesi di Laurea vincitrici del "Premio Giovanni Maria Lancisi" istituito anche per l'Anno Accademico 2017-2018.

Abbiamo continuato la nostra attività editoriale. Vi ricordo che nell'ottica di una riduzione delle spese a partire dall'Anno Accademico 2015-2016 la rivista "Atti della Accademia Lancisiana" è passata da periodico a stampa a periodico telematico ed è pubblicata esclusivamente online all'indirizzo www.attidellaaccademialancisiana.it, a cui si può accedere direttamente o attraverso il link sul sito della Accademia. Cura la rivista il Direttore Responsabile prof. Franco Salvati, nostro Accademico. Conserviamo nella nostra Biblioteca una copia cartacea, mentre dal Sito è possibile scaricare sia i fascicoli per intero che i singoli articoli. Il Sito viene costantemente aggiornato e vengono eseguiti interventi tecnici per incrementarne le funzionalità. Sono stati pubblicati i 3 numeri dell'annata 2017-2018 ed è in corso di pubblicazione il numero 4.

Come Vi ho già anticipato, anche per l'Anno Accademico 2017-2018, fedele allo scopo del suo fondatore e alle finalità istituzionali di incentivazione della ricerca scientifica, di diffusione della conoscenza delle attività svolte nelle istituzioni sanitarie, di promozione della discussione sugli argomenti sanitari e alla formazione dei giovani medici, l'Accademia ha istituito il "Premio Giovanni Maria Lancisi", rivolto a cinque neolaureati delle Facoltà di Medicina e Chirurgia delle Università romane. Agli Autori delle Tesi selezionate verrà conferito, come avvenuto l'anno scorso, un premio costituito da un attestato della Accademia, l'iscrizione gratuita per tre anni, la pubblicazione on line delle Tesi oggetto del premio e la possibilità di esporle in aula in una seduta dedicata.

È stata confermata l'iscrizione della Accademia nella tabella triennale delle Istituzioni Culturali ammesse al contributo del Ministero dei Beni e delle Attività Culturali per il triennio 2018-2020, come per il triennio precedente 2015-2017, in cui era stata riammessa al contributo dopo l'esclusione per gli anni 2012-2014. L'importo del contributo assegnato nel presente triennio purtroppo è inferiore a quello del triennio scorso in cui era

Discorso del Presidente nella Seduta Inaugurale del 304° Anno Accademico

stato inizialmente decurtato del 50% e poi incrementato del 70% grazie ad un maggiore stanziamento sul capitolo di spesa del Ministero. Purtroppo non sembra che l'attuale momento storico, con l'alibi della "mancanza di risorse", sia favorevole ad incentivare la cultura e la scienza, con il risultato che l'Italia si pone oggi al quart'ultimo posto nella graduatoria della spesa per la cultura relativa ai 14 paesi europei, come se la cultura e la scienza fossero un optional e si chiudessero deliberatamente gli occhi sulla necessità di formazione in questi ambiti.

Come sapete dal 2012 l'Accademia ha acquisito il riconoscimento della "personalità giuridica" dalla Prefettura, per cui può beneficiare di donazioni detraibili dai redditi. Dal 2014 l'Accademia è stata iscritta nell'Elenco dei beneficiari del 5‰ e nel primo anno finanziario ci sono stati erogati, grazie a queste donazioni, € 5.639. Negli anni 2015 e 2016 l'Agenzia delle Entrate, avendo successivamente alla domanda esaminato l'istanza di iscrizione, non l'ha accolta, comunicando i motivi ostativi nella asserita assenza di alcuni requisiti di legge, di cui l'Accademia risultava comunque in possesso, anche se non formalmente espressi nello Statuto. Il Consiglio Direttivo ha quindi ritenuto di dover apportare delle modifiche allo Statuto, che in effetti risaliva all'anno 1992, in modo che i requisiti per l'ammissione nell'elenco dei beneficiari risultassero formalmente evidenti, ma anche per rendere lo Statuto rispondente alle attuali normative, in continua evoluzione.

Il 13 febbraio 2018 l'Assemblea degli Accademici ha deliberato con atto pubblico le modifiche dello Statuto, che è stato adeguato alla normativa degli Enti del Terzo Settore, requisito necessario per l'iscrizione permanente nell'Elenco dei beneficiari del 5‰. Sono state anche apportate alcune modifiche non sostanziali alle disposizioni che regolano i requisiti per l'associazione alla Accademia e per la distribuzione del numero degli Accademici, al fine di rendere la composizione sociale più adeguata alla evoluzione delle discipline e delle specializzazioni professionali mediche: in particolare abbiamo aperto la possibilità di iscrizione ai titolari di laurea magistrale nelle discipline sanitarie. Altre modifiche riguardano alcuni aspetti organizzativi, come ad esempio la modalità di convocazione delle Assemblee che potrà avvenire attraverso posta elettronica e non più solo tramite posta ordinaria.

A settembre scorso l'iter approvativo del nuovo Statuto si è concluso con l'iscrizione nel registro delle persone giuridiche della Prefettura e con il recepimento da parte del Ministero dei Beni e delle Attività Culturali.

È in corso l'adeguamento agli adempimenti previsti dalla normativa europea in materia di protezione dei dati, GDPR 679/2016.

A giugno 2018 si sono svolte le elezioni per il rinnovo del Consiglio Direttivo per il quadriennio 2018-2022. Sono stati eletti, oltre al Presidente, il Vice Presidente Prof. Giovanni Minardi, e i Consiglieri Proff. Augusto Arullani, Pier Luigi Antignani, Raoul Borioni, Andrea Onetti Muda, Pietro Ortensi, Giuseppe Visco.

Dal 2017 è in corso una revisione e aggiornamento dell'Atto di Convenzione che regola i rapporti con la ASL Roma 1. La Convenzione attualmente in vigore è datata; abbiamo elaborato ormai da tempo una bozza che dovrà essere discussa con la Direzione Generale della ASL Roma 1.

Nel corso dell'ultimo Anno Accademico sono stati nominati 4 nuovi Accademici, che hanno fattivamente contribuito alla attività della Accademia:

Giovanni Minisola, Primario Emerito di Reumatologia della Az. Osp. San Camillo Forlanini e Presidente Emerito della Società Italiana di Reumatologia, Membro di numerose Società Scientifiche e Docente presso la Scuola di Specializzazione in Reumatologia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università "Sapienza" di Roma;

Corrado Mollica, che è stato Dirigente della U.O.C. Pneumologia della Az. Osp. San Camillo-Forlanini di Roma e Docente presso la Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università "Sapienza" di Roma;

Andrea Onetti Muda, Direttore del Dipartimento dei Laboratori e Diagnostica di Immunologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, già Magnifico Rettore della Università Campus Bio-Medico di Roma, entrato a far parte del Consiglio Direttivo;

Lucio Pastena, Ufficiale di complemento della Marina Militare e Ricercatore presso il C.N.R., Docente di Neurologia dell'Università "Sapienza" di Roma.

Inoltre è stato nominato Accademico Emerito il prof. Angelo Acconcia, Libero Docente di Urologia e Clinica chirurgica, che per molti anni è stato attivo organizzatore di Eventi in Accademia.

Come sapete, ormai da anni al fine di attuare una riduzione delle spese stampiamo in sede inviti delle sedute e calendari dell'anno accademico e abbiamo quasi completamente sostituito l'uso della posta ordinaria con quello della posta elettronica.

Tutto questo sempre grazie alla attività dell'Ufficio di Segreteria, ovvero alla dott.ssa Valentina Carelli, che ringrazio per il lavoro che svolge, e come sempre alla costante collaborazione della sig.ra Chiara Abruzzini, nostra memoria storica, a cui va il mio particolare e affettuoso ringraziamento, e alla collaborazione e sostegno del Consiglio Direttivo.

Nonostante le difficoltà degli ultimi anni speriamo di poter continuare la nostra attività, sempre in memoria e in applicazione di quello che Giovanni Maria Lancisi voleva fosse il compito di questa Accademia, la formazione alla cultura medica, la diffusione delle conoscenze e la promozione della discussione sugli argomenti trattati.

Passiamo ora alla parte più importante di questa seduta inaugurale, alla Prolusione, che quest'anno abbiamo affidato all'Accademico prof. Francesco Belli, già Dirigente Medico di Microbiologia e Virologia della Az. Osp. San Camillo-Forlanini di Roma, Docente di Immunologia del Corso di Laurea in Biotecnologie dell'Università "Sapienza" di Roma. Il tema, per quanto cominci dal passato, sarà anche una proiezione nel futuro: "100 anni di epidemie influenzali, dalla Spagnola ad oggi; ... e domani?"

Ringrazio tutti Voi per essere intervenuti questa sera e Vi aspetto puntualmente alle prossime sedute in calendario.

Laura Gasbarrone

Presidente della Accademia Lancisiana

Discorso del Presidente nella Seduta Inaugurale del 304° Anno Accademico

Prolusione

100 anni di epidemie influenzali, dalla Spagnola ad oggi; ...e domani?

F. Belli

*«È solo questione di poche ore prima che la morte arrivi
È orribile. Si può reggere alla morte di una, due o venti persone,
ma vedere questi poveri diavoli morire come mosche
Siamo nella media di 100 decessi al giorno
La polmonite significa in quasi tutti i casi morte sicura
Abbiamo perso un grande numero di infermiere e dottori.
Il trasporto dei morti richiede l'uso di treni speciali.
Per diversi giorni non ci sono state bare disponibili
e i corpi sono stati accatastati grossolanamente”.*

Testimonianza del Dr. R. Grist, in servizio nell'autunno 1918 a Camp Devens, presso Boston e pubblicata nel 1979 sul "*British Medical Journal*"¹

Le malattie infettive cambiano costantemente: è un modello evolutivo con un fortissimo impatto sulla salute pubblica delle popolazioni, a livello mondiale². Negli ultimi anni, siamo stati testimoni di un mix di eventi biologici, quali la comparsa o la (ri)comparsa di microrganismi cosiddetti "emergenti", mutazioni di vecchi e nuovi agenti patogeni, sviluppo di resistenze che consentono a batteri, virus e funghi di non soccombere ai trattamenti terapeutici, nonché di eludere il sistema immunitario dell'ospite. Tutto questo si inserisce, e in quest'ambito va considerato e interpretato, nel quadro della cosiddetta "globalizzazione", che coinvolge l'economia, le contese, usi e abitudini individuali e di massa, viaggi e migrazioni, i drammatici cambiamenti climatici³.

Ma, allo stesso tempo, si sono verificati tre eventi considerevolmente positivi: 1) Creazione e implementazione di un network di sorveglianza infettivologica internazionale, nei riguardi di patologie vecchie e nuove, a carattere sporadico, endemico e pandemico, anche e soprattutto per prevedere, prevenire e contenere queste ultime. 2) Clamorosi progressi nella diagnostica molecolare e nelle tecniche di sequenziamento che offrono nuove, importanti possibilità nel controllo di numerose malattie infettive: diagnostica di base e avanzata, monitoraggio delle resistenze, comparsa di mutazioni, etc.⁴ (Un esempio: dalla prima coltura in tessuti del coronavirus sospettato di essere l'agente causale della SARS al sequenziamento del genoma, nel 2003, passarono solo 3 settimane! E oggi si può fare ancor prima⁵. Tutto questo è la base per preparare vaccini specifici). 3) Prevenzione e terapia: allestimento di nuovi vaccini, miglioramento di quelli già disponibili, preparazione di ulteriori farmaci anti-virali. Rimane il problema della diffusione e della disponibilità degli uni e degli altri a livello planetario.

L'influenza si diffonde nel mondo in epidemie stagionali che causano, annualmente, oltre 5 milioni di casi gravi e da 250.000 a 500.000 morti. Nelle aree temperate le epidemie si presentano soprattutto in inverno, mentre nei paesi tropicali ed equatoriali possono diffondersi in ogni stagione. Le grandi pandemie di influenza sono meno frequenti; dati certi, prima dell'ottocento, non ve ne sono, perché diverse epidemie influenzali vennero sicuramente scambiate per altre patologie e viceversa. A fine '800 se ne registrarono due, assai gravi e devastanti. Nel XX secolo se ne sono verificate tre: l'influenza spagnola nel 1918, l'influenza asiatica nel 1958, l'influenza Hong Kong nel 1968. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato la diffusione di un nuovo tipo di influenza A/H1N1 come "pandemia" nel giugno 2009. Le epidemie come quella del 1918 si verificano quando un virus infetta direttamente l'uomo, passando dagli uccelli, o si modifica e infetta altre specie, come i maiali, per poi passare agli uomini. La più grave rimane comunque "La Spagnola", definita come "il più grande olocausto medico della storia, al pari della Peste Nera!".

L'influenza provoca una serie di costi diretti e indiretti, conseguenti alla perdita di produttività, ai trattamenti medici specifici, alla ricerca, all'adozione di misure preventive (campagne vaccinali); negli USA ha un costo di oltre 10 miliardi di dollari l'anno e si stima che affrontare una pandemia potrebbe richiedere centinaia di miliardi di dollari. L'impatto economico delle pandemie passate non è stato studiato. Sono state ipotizzate le conseguenze finanziarie di una pandemia grave come "la spagnola" nell'economia americana: con l'infezione del 30% dei lavoratori, il 2,5% dei decessi e un periodo di malattia di 20 giorni/pro capite, il PIL diminuirebbe del 5%. Il trattamento medico di un numero variabile da 18 a 45 milioni di persone costerebbe 700 miliardi di dollari. Per prevenire l'aviaria, G.W. Bush ottenne dal Congresso nel 2005 7 miliardi di dollari; > 10 miliardi di dollari furono spesi e più di 200 milioni di volatili abbattuti per tentare di contenere la stessa influenza aviaria.

Note di virologia.

I virus dell'influenza sono classificati in 3 gruppi: A, che può infettare l'uomo e diversi animali e provocare epidemie e pandemie; B e C, che infettano solo l'uomo e sono responsabili di piccole epidemie e forme cliniche relativamente lievi. Ci occuperemo pertanto delle epidemie da virus A, di solito specie-specifico anche se alcuni ceppi possono infettare diverse specie animali. Le mutazioni, soprattutto dell'emoagglutinina H e neuraminidasi N di superficie, dei ceppi che infettano gli uccelli (in particolare i migratori), il maiale e l'uomo hanno possibili ricadute in patologia umana.

I virus dell'influenza appartengono agli *Orthomyxoviridae*, contengono RNA a singolo filamento segmentato a polarità negativa, posseggono un involucro lipidico o pericapside derivato dalla cellula ospite in cui sono infisse le due glicoproteine H ed N (in rapporto 4,5:1), codificate da 2 geni specifici; gli altri geni codificano per le proteine M1, M2, NS, NP e polimerasi. L'instabilità genetica è massima proprio per H ed N, soggette a mutazioni minori o drift, alla base delle epidemie stagionali e maggiori o shift, per riassortimento, a monte invece delle gravi pandemie periodiche⁶.

H lega il virione al recettore (acido sialico) presente sulla superficie della cellula bersaglio, in seguito al taglio delle due sub unità H1 e H2 da parte di specifiche proteasi cellulari. H favorisce la fusione del virus alla membrana delle vescicole endocitiche,

agglutina le emazie, stimola la produzione di anticorpi protettivi. Se ne conoscono 18 varietà antigeniche (H1/H18).

N è una glicoproteina ad attività enzimatica che scinde l'acido sialico presente nelle glicoproteine del muco sulla superficie delle cellule respiratorie infettate, facilitando il rilascio del virus. E' il bersaglio di farmaci quali Oseltamivir e Zanamivir. Se ne conoscono 11 varianti (N1/N11)⁷.

Le proteine M1, M2 e NP sono tipo-specifiche e vengono impiegate per la tipizzazione virale; i virus A e B sono classificati in sottotipi secondo la struttura antigenica delle glicoproteine di superficie; nel virus A dell'influenza umana sono state riscontrate solo 6 H (H1-2-3-5-7-9) su 18 e 2 N (N1-2) su 11. I sottotipi sono definiti e classificati in base a 5 criteri: tipo, luogo e anno dell'isolamento, numero del ceppo, tipo di H ed N; ad esempio, A/Singapore/1/57/(H2N2), il virus responsabile dell'Asiatica.

La variabilità genetica dei virus influenzali è da imputare alla particolarità del genoma, costituito da un RNA segmentato e dalla mancanza di attività "proof reading" della RNA polimerasi; inoltre il virus A ha un ampio spettro d'ospiti. Le mutazioni puntiformi dei geni che codificano per H ed N generano nuovi ceppi o varianti virali: sono correlati geneticamente alle varianti già in circolazione in una data popolazione e possono infettare chi è stato infettato dallo stesso sottotipo. È quanto avviene nelle epidemie stagionali in seguito ad un drift antigenico. Il riassortimento (shift antigenico) dei geni che codificano per H ed N avviene quando una cellula è infettata da 2 o più virus diversi e segmenti di RNA di un virus sono inseriti nel nucleocapside dell'altro. Gli 8 segmenti di RNA di 2 virus possono dar luogo a 256 ipotetiche combinazioni; questo fenomeno è alla base di una pandemia periodica ed occasionale⁸.

Tutte le specie aviarie sono suscettibili di infezione: gli uccelli sono il crogiolo evolutivo di origine di tutti i virus influenzali che si sarebbero adattati nel corso di milioni di anni. Il maiale possiede recettori sia per i virus aviari che umani: può svolgere un ruolo di incubatore evolutivo e di anello di trasmissione interspecifica, essendo il responsabile e la "sede" del riassortimento genetico. E' ormai dimostrato che il maiale può essere infettato con pari efficienza sia da virus influenzali umani che aviari.

Pandemie influenzali.

Perché si abbia una pandemia non basta la comparsa di un virus diverso da quelli già circolanti, ma si devono verificare necessariamente 3 situazioni: il sottotipo virale emerso è nuovo soprattutto immunologicamente, cioè non è riconosciuto dagli anticorpi che la popolazione già possiede; si deve replicare nell'uomo; deve crearsi una elevatissima diffusibilità interumana.

Nel corso dell'ultimo secolo sono avvenuti diversi shift antigenici: sono apparse 3 H e 2 N che l'orologio molecolare ha dimostrato essere dapprima assenti. Per quanto riguarda le 3 pandemie maggiori del XX secolo, l'origine e la trasmissione dei virus responsabili sono stati differenti. H1N1 della "Spagnola" passò (sembra) direttamente dagli uccelli all'uomo, anche se la sua storia è ancora in parte misteriosa e forse il gene H1 era

già presente tra gli umani; H2N2 della “Asiatica” originò per riassortimento tra ceppo aviario e ceppo umano, con 3 segmenti aviari (geni per H, N e PB1) e 5 umani; H3N2 di “Hong Kong” anch’esso per riassortimento fra ceppo aviario e umano, con 2 segmenti del primo (H e PB1) e 6 del secondo⁹. Anche il focolaio avvenuto nel 1997 a Hong Kong fu causato da un virus (A/H5N1), trasmesso dagli uccelli all’uomo, ma fortunatamente quest’ultimo sottotipo non è poi riuscito a rimescolarsi e ad acquisire la capacità di trasmettersi efficacemente da uomo a uomo.

Riassumendo le caratteristiche del virus A, rileviamo come sia il responsabile di pandemie ed epidemie, delle forme cliniche più severe, provenga da serbatoi animali (uccelli selvatici, perlopiù), passi direttamente all’uomo o mediante ospiti intermedi (suini), il suo genoma, segmentato in 8 frammenti genici, sia soggetto a fenomeni di drift e shift (riassortimento); infine, è sensibile ad amantadina, rimantadina e inibitori della neuraminidasi.

Il pattern completo di sottotipi H ed N è stato ritrovato solo nelle specie aviarie, mentre l’uomo e altri animali ne ospitano solo alcuni: pertanto sono gli uccelli i serbatoi naturali del virus A, in particolare i volatili acquatici selvatici, che occasionalmente lo trasmettono alle altre specie e possono essere la causa di focolai devastanti nel pollame domestico oppure di pandemie nell’uomo.

Ha scritto R. Ghirardi: *“Tutte le grandi pandemie precedenti e susseguenti la Spagnola originarono probabilmente in Asia, in quell’area vasta compresa tra Russia siberiana e Cina occidentale, gli ampi spazi silenti descritti da A.G. Clifford e D. Gill in “The Genesis of Epidemics” (1928); ...È nella sterminata campagna cinese che, in condizioni igieniche precarie, si verifica la stretta coabitazione tra pollame, suini e uomo,...li sono insorte le più rilevanti pandemie influenzali; non trascurando il ruolo svolto dagli uccelli, migratori e non, il modo di diffusione della malattia pandemica e il contagio interumano diretto”*¹⁰.

Spagnola¹¹.

Una delle più gravi calamità sanitarie di cui si abbia memoria, in epoca storica, sia per morbilità che per mortalità, colpì quasi tutto il mondo fra il 1918 e il 1919. 560 milioni sarebbero stati gli infettati dal virus (1/3 della popolazione mondiale); dati incerti sui decessi, fra i 40 e gli 80 milioni di persone, a fronte dei 17 milioni di morti per la guerra; però il 7.1 - 14.2% degli infettati, fra il 2.3 e il 4.6% della popolazione mondiale¹². L’epidemia fu chiamata Spagnola perché la Spagna, tra i primi, ma non il primo paese europeo coinvolto dall’influenza “importata” dagli Stati Uniti, era senza censura, in quanto non belligerante e i giornali locali ne riportarono la diffusione. I paesi in guerra cercarono, inizialmente, di minimizzare l’entità dell’epidemia, nascondendo e riducendo i dati epidemici mediante la censura della stampa.

La Spagnola è stata definita “la madre di tutte le pandemie” e H1N1 “il virus patriarca”. Quella del 1918 è conosciuta come “la generazione perduta”: milioni furono gli “orfani dell’influenza” in tutto il mondo per la perdita dei genitori in giovane età¹. E. Rostand, poco prima di morire di Spagnola, simboleggiò i due pericoli che incombevano sull’umanità nel 1918, guerra e pandemia, in una colomba malata.

Ancora oggi rimane sconosciuta l'origine del virus: 3 ipotesi, Cina, Francia o USA (Kansas)? Già nell'estate del 1917, sul fronte francese, alcuni soldati erano deceduti per complicanze polmonari di una forma influenzale che aveva provocato una piccola epidemia: le autopsie evidenziarono polmoni congesti, fortemente infiammati e con emorragie più o meno estese, il quadro che caratterizzerà un anno dopo la Spagnola. Orologio molecolare e ricostruzione dell'albero genealogico del virus evidenziano che 7 degli 8 geni erano simili a quelli degli uccelli migratori del nord-America che frequentano anche diverse aree del Kansas. Invece H1 circolava da tempo tra gli umani nella forma del virus del 1918; il virus della Spagnola sarebbe stato una ricombinazione tra quest'ultimo gene e gli altri 7 di derivazione aviaria: resta solo un'ipotesi, che indicherebbe comunque un'origine "americana" della pandemia.

La pandemia colpì in più ondate, la prima nella primavera del 1918, la seconda, peggiore della prima, nella tarda estate e in autunno-inverno del 1918: rimangono poco chiari i rapporti fra i 2 (?) ceppi virali, il 2°, mutato, più letale del 1°. Ondata primaverile: i primi focolai insorsero probabilmente in Nord-America, fra il 4 e l'11 marzo 1918, nei campi di addestramento reclute a Camp Funston e Fort Riley, Kansas, ove il virus, in precedenza passato dagli uccelli selvatici a quelli d'allevamento, sarebbe stato trasmesso da questi (forse anche tramite i maiali) ai militari; accompagnando le truppe americane, l'influenza si diffuse, tra aprile e giugno, progressivamente, in Francia, Gran Bretagna, Spagna e Italia, poi invase l'est europeo e il sud-est Asiatico. Seconda ondata: fra agosto e settembre 1918 la "nuova" influenza cominciò a diffondersi, dapprima in Francia, Africa, USA, fra i reduci tornati dal fronte e ben presto fra i civili. Europa e Asia furono ancora pesantemente colpite, il sud-America quasi risparmiato. Il tributo maggiore lo pagarono, in entrambe le ondate, i giovani fra i 15 e i 45 anni, l'80% dei deceduti, mentre gli >50 erano risparmiati o si ammalavano meno gravemente, forse perché, si disse allora, parzialmente immunizzati dalle epidemie di fine '800, come la "russa", anche se oggi sappiamo che i ceppi virali erano diversi¹³.

Il virus colpì migliaia di soldati di tutti gli schieramenti, ma infierì particolarmente tra le truppe dell'esercito austro-ungarico, ove si registrò il triplo di morti rispetto agli italiani (il contrario avvenne tra i civili degli stessi paesi): ciò fu dovuto sia alle sanzioni imposte dagli alleati francesi, inglesi e italiani, con conseguente carenza di approvvigionamenti alimentari, sia ai diversi fronti ove combattevano e maggiori possibilità di contagio. Gli Imperi Centrali hanno attribuito a lungo (qualche storico ancor oggi) la causa della sconfitta alla pandemia influenzale e non alla disfatta militare. Reduci dal fronte contribuirono, al ritorno, a diffondere il virus tra i civili in tutto il mondo, durante la seconda ondata.

*"La guerra, come una grande Idra, assorbì e asservì a sé ogni risorsa e provvedimento legislativo, depauperando soprattutto la sfera sanitaria; l'organizzazione sanitaria, già precaria, ne fu pesantemente condizionata, specie per la popolazione civile. La guerra richiamò a sé le energie migliori di personale, di congegni, di mezzi, in difesa di interessi superiori"*¹. Ad esempio, la riduzione delle vaccinazioni, dal 1914 in poi, ebbe gravi conseguenze: a guerra conclusa, vi fu un'epidemia di vaiolo, importato dai reduci provenienti dai Balcani, che causò la morte di 17.000 bambini nel 1919-20, non vaccinati.

Proprio negli ultimi mesi del conflitto, forse quando già si assaporava il traguardo della vittoria, irruppe la pandemia e anch'essa richiese il suo tributo di morti. Scrisse il Presidente del Consiglio dei Ministri, V.E. Orlando: *“Non è esagerazione dire che in questo momento il paese è più depresso per l'epidemia che per la stessa guerra. La gioia che la strepitosa vittoria degli alleati contro i teutonici ha provocato dappertutto, tra gli italiani è stata amareggiata dall'epidemia che imperversa in tutta Italia¹⁴”*. Il 1918 rimane, nella memoria collettiva, l'“*annus horribilis*”.

In Italia l'epidemia esordì alla fine della primavera del 1918, con un decorso relativamente benigno; ben più devastanti furono la seconda ondata, in autunno e una terza, durante tutto l'inverno 1918: sin da agosto diversi casi si registrarono nell'esercito, ma le autorità civili e militari sottovalutarono la situazione, ritardando o non attuando misure di contenimento e isolamento dei malati¹⁵. L'Italia è stato il paese europeo a pagare il tributo maggiore in fatto di malati, 6/7 milioni (1/5 della popolazione) e di vittime, 600.000, come i caduti in tutta la guerra 1915-18, ma anche tra i primi al mondo.

La censura adottata in tempo di guerra, in Italia ma anche nella maggioranza dei paesi belligeranti, riguardava il privato, corrispondenza da e per il fronte, ove si ritrovano solo accenni generici all'epidemia influenzale, ma soprattutto i giornali: mai le notizie sull'influenza riuscirono a “bucare” le prime pagine (tant'è che E. Tognotti parla di “Spagnola censurata”¹⁶), facendosi largo a fatica *“tra resoconti di battaglie, bollettini e proclami provenienti dai luoghi più noti o lontani di un mondo in guerra”*¹. Il “Corriere della Sera” fu censurato poiché pubblicava giornalmente i dati sui decessi e, secondo le autorità civili, spargeva il panico nella popolazione. A vittoria conseguita, poi, l'epidemia sparì dai giornali, soppiantata da titoli cubitali e articoli che celebravano il successo militare e la fine del conflitto.

La maggioranza dei decessi avveniva per complicanze respiratorie, estensione dell'infezione al parenchima polmonare e alla pleura, sovrapposizioni batteriche, broncopolmoniti emorragiche¹⁷. All'epoca, la comunità scientifica era divisa sull'agente causale dell'epidemia: chi sosteneva come responsabile fosse un batterio (*H. influenzae*), chi un virus sconosciuto. I veri agenti causali dell'influenza, i virus della famiglia Orthomyxoviridae, furono scoperti da R. Schope solo nel 1931. L'isolamento del virus nell'uomo fu opera di P. Laidlaw nel 1933. Un'attendibile registro autoptico dell'Università di Pisa evidenziava come la causa del decesso fosse, nel 56% dei casi, l'estensione del processo flogistico a livello bronco-polmonare a carattere emorragico. B. De Vecchi, anatomopatologo bolognese, notava l'“*intensa congestione polmonare con essudazione alveolare e lesioni endoteliali vascolari*”¹⁸.

Oggi conosciamo assai bene le caratteristiche molecolari del virus H1N1 responsabile della “spagnola”, anche grazie alla ricostruzione del suo genoma^{19, 20} e di diversi prodotti proteici, dopo averlo recuperato da biopsie di soldati deceduti nel 1918 e da scheletri ben conservati delle vittime di 100 anni fa. Sappiamo così che il virus del 1918 era sostanzialmente nuovo per l'umanità: rapidamente apparve, rapidamente (ma non del tutto, vedi oltre) scomparve tra il 1919 e il 1920²¹.

Perché la “Spagnola” fu così devastante e provocò un altissimo numero di morti, soprattutto fra i giovani? Mutazioni dell'H1^{22, 23} permettevano al virus di aderire alle cellule

dell'epitelio respiratorio più facilmente, di penetrarvi e di provocare lesioni che conducevano al danneggiamento dell'epitelio stesso e a copiose emorragie, fra le prime cause di decesso degli infettati. Presto infatti i clinici si accorsero che molti pazienti morivano con i polmoni "infarciti di sangue". E' ormai dimostrato che il virus della pandemia del 1918/20 penetrava, si replicava e provocava lesioni emorragiche non solo a carico delle cellule delle alte e medie vie respiratorie, come la maggior parte dei virus influenzali, ma anche delle basse vie e in particolare degli alveoli, attraverso le cui pareti, danneggiate, fuoriusciva sangue che inondava le cavità alveolari. È stato individuato e codificato un insieme di tre geni (PA, PB1 e PB2) che, in combinazione con un quarto gene chiave, NP, codificava per l' RNA polimerasi specifica, necessaria per la replicazione del virus, ma anche per una serie di varianti proteiche che, insieme ad H1 mutata, permetteva al virus di colonizzare le cellule dei polmoni. Infine, NS1 e H1, ma non N1, ricostruiti del 1918, sono risultati in grado di inibire IFN e di iperstimolare i geni tissutali preposti alle reazioni infiammatorie e all'apoptosi, mediante una "cytokine storm", che si traducevano in esteso danno polmonare, più accentuato nei giovani nei quali le reazioni immunitaria e infiammatoria sono più complete e pronte.

Come già ricordato, molti decessi furono causati dalle complicanze e sovrainfezioni batteriche, per le quali non vi erano ancora antibiotici a disposizione, cosa che ha permesso di calmierare la gravità delle epidemie influenzali e limitare il numero dei morti dopo il 1940: l'asiatica del 1957-58, il cui virus H2N2 non era meno letale di quello del 1918, la cinese H3N2 del 1968-69 e la variante H1N1 del 1977-78¹². Anche per questa situazione la biologia molecolare ci viene in soccorso: è stata scoperta una proteina e il gene che la codifica, comune a tutti i virus dell'influenza A, spagnola e aviaria incluse, denominata PB1-F2, la quale aumenta la patogenicità in modelli animali (furetti) dell'infezione e potrebbe avere un ruolo nelle infezioni batteriche secondarie, mediante interferenze tra virus e batteri, i cui meccanismi molecolari rimangono peraltro sconosciuti. L'espressione di PB1-F2 aumenta l'incidenza della polmonite batterica in un modello murino e l'esposizione a forme di polmonite assai più gravi.

Asiatica.

Si diffuse dalla Cina all'inizio del 1956 e durò 3 anni; Il ceppo originò da una mutazione avvenuta nelle anatre selvatiche in combinazione con un ceppo umano già esistente. Il virus era già stato identificato per la prima volta nel 1954 nella provincia cinese di Guizhou. Raggiunse Singapore nel febbraio 1957, Hong Kong ad aprile e gli Stati Uniti a giugno; ultima, l'Europa. Le stime mondiali di decessi variano tra 1 e 4 milioni. In contrasto a quanto osservato nel 1918, le morti si verificarono soprattutto nelle persone affette da malattie croniche, anziani e bambini piccoli, defedati e immunodepressi; meno colpiti da forme gravi furono i soggetti sani. Lo stesso virus dell'Asiatica si dimostrò fortemente anergizzante e tale da causare immunodeficit. A seguito dell'isolamento e dell'identificazione del virus, fu preparato un vaccino che contenne, in parte, l'epidemia. Il virus dell'Asiatica (H2N2) era destinato ad una breve permanenza tra gli esseri umani e scomparve dopo soli 11 anni, soppiantato dal sottotipo A/H3N2 Hong Kong.

Particolarmente letali si dimostrarono le associazioni fra influenza e morbillo nei bambini e fra influenza e tubercolosi sia in età pediatrica che fra gli adulti²⁴: le patologie

menzionate potevano agire in sinergia, tutte fortemente immunodepressive, ognuna aumentando la suscettibilità verso le altre. Tuttavia i quadri clinici e anatomo-patologici erano assai differenziati e, per completezza, riportiamo le osservazioni e le conclusioni delle ricerche all'epoca eseguite presso il Centro Studi del "Forlanini", a Roma²⁵, illuminanti ancor oggi. *"Il virus ha un'azione lesiva diretta, oltre che sulle pareti dell'epitelio respiratorio, alveoli inclusi, anche sulle pareti vascolari, per cui si verificano fenomeni plasmorragici, un'intensa e diffusa essudazione endo-alveolare siero-ematica, raramente fibrinosa, talora esclusivamente emorragica, nel qual caso gli alveoli appaiono zaffati solo da globuli rossi....Da un lato è ben precisato il carattere interstiziale congestizio primitivo ed emorragico, dall'altro appaiono chiarificati i rapporti che intercorrono tra "influenza" e lesioni tubercolari, distinguendone l'azione nulla o scarsa sui focolai tubercolari sicuramente guariti e lo stimolo riattivante sui focolai biologicamente ancora attivi, sia pure in fase involutiva, stimolo risultante proporzionale all'entità delle medesime, concomitanti lesioni tubercolari. L'essudazione siero-emorragica o siero-fibrino-monocitaria opera un rivolgimento nelle condizioni biologiche locali e quindi sul metabolismo dei micobatteri ivi contenuti, con trapasso definitivo in forme di broncopolmonite caseosa....La netta impronta emorragica va attribuita al ben noto angiotropismo del virus A, le cui conseguenze emorragiche nel parenchima polmonare erano state messe in evidenza da Goodpasture nell'epidemia del 1918-19: si parlava di polmonite emorragica influenzale o red lung pneumonia"²⁶. A commento possiamo aggiungere che il mix letale, biologico e clinico, fra virus e micobatteri si palesava soprattutto qualora fosse presente un substrato polmonare già lesionato e devastato dalla tubercolosi, riemergendo in tal modo quei quadri di polmonite emorragica fatale che avevano caratterizzato anche la spagnola.*

Influenza di Hong-Kong.

È stata provocata da un ceppo del sottotipo H3N2 derivato dall'H2N2, tramite il meccanismo dello spostamento antigenico: i geni di diversi sottotipi si possono riassortire per formarne uno nuovo. La pandemia, che si svolse tra il 1968 e il 1969, infettò milioni di persone con una mortalità più contenuta rispetto alle pandemie precedenti (circa 1.000.000 di decessi), forse per una parziale immunità acquisita nel tempo; negli USA furono infettate 50 milioni di persone e 33.000 perirono. L'epidemia si trasmise inizialmente in Asia, con gravità variabile da zona a zona e nel tempo, ad es. in Giappone fu modesta per tutto il 1968, più letale l'anno successivo. Il virus fu poi introdotto nella costa occidentale degli USA con significativi tassi di mortalità, contrariamente all'esperienza dell'Europa dove l'epidemia, nel 1968-1969, si dimostrò assai meno letale. In Italia vi furono circa 20.000 decessi, perlopiù per complicanze polmonari.

Altre epidemie dell'800 e '900.

"Russa" (1889-92): si ritiene sia stata causata da un virus A, sottotipo H2N2, ma le prove non sono conclusive. È stata la prima pandemia influenzale di cui sono disponibili dati epidemiologici e clinici: causò oltre 1 milione di morti.

Altra epidemia infierì nel 1900-01 e sembra sia stata causata da un virus A/H3N8, di origine aviaria.

Sebbene non classificate come pandemie, tre importanti epidemie si verificarono anche nel 1947, nel 1976 e nel 1977. I discendenti del virus H1N1 della "Spagnola" circolano ancora oggi nei maiali e, forse, hanno continuato a circolare anche tra gli esseri

umani, causando epidemie stagionali fino agli anni '50, quando si fece strada il nuovo ceppo pandemico A/H2N2 che diede luogo all'Asiatica del 1957. I virus imparentati a quello del 1918 non diedero più segnali di sé fino al 1977, quando il virus del sottotipo H1N1 riemerse negli Stati Uniti causando un'epidemia importante nell'uomo.

I virus più recenti: aviaria, suina, altri attuali ed emergenti.

Influenza "aviaria" (1997), virus H5N1, "*a Nasty beast*", dotato di altissima letalità, ma scarsissima diffusibilità interumana. Il ceppo HPAI A(H5N1), altamente patogeno, adattato da quello aviario ma non generato da riassortimento, è endemico in molte popolazioni di uccelli, dal sud-est asiatico si è poi diffuso a livello globale. È epizootico e panzootico, ha ucciso decine di milioni di volatili e ha provocato l'abbattimento di centinaia di milioni di altri volatili per controllare il propagarsi dell'infezione. Attualmente non ci sono prove che dimostrino una trasmissione efficiente da uomo a uomo del virus. In quasi tutti i casi le persone infettate hanno avuto contatti fisici con volatili infetti: tuttavia, in futuro, l'H5N1 potrebbe mutare o subire un riassortimento in un nuovo ceppo in grado di trasmettersi efficacemente da uomo a uomo. A causa dell'elevata mortalità, virulenza, presenza endemica e vasta gamma di ospiti, il virus H5N1 è considerato la minaccia pandemica maggiore nel mondo, tale da imporre un adeguato piano di prevenzione e monitoraggio su scala internazionale.

A livello virologico, distinguiamo, tra i virus aviari, quelli a bassa (LPAI) o alta (HPAI) patogenicità: i primi infettano le cellule epiteliali degli apparati respiratorio e digerente dei volatili (sottotipi da H1 a H16), i secondi le cellule epiteliali di quasi tutti gli organi (sottotipi H5 e H7, i più letali). Sottotipi H5 e H7 possono mutare da LPAI a HPAI.

L'uomo non ha un'immunità valida verso H5N1, il quale dal 1997 ha acquisito la capacità di replicarsi nei mammiferi (suini); infine alcuni ceppi di H5N1 e H7N7 sono stati trasmessi all'uomo.

L'influenza "suina" fu provocata dal virus 2009 S-OIV H1N1, dotato di scarsa letalità ma altissima diffusibilità: un quadruplo riassortante di 2 ceppi suini, uno umano e uno aviario. In particolare, i segmenti genici H, NP e NS sono di un virus suino classico, N e M provengono da un riassortante suino "avian-like" Eurasian, PB1 da un virus H3N2 umano, PA e PB2 da un ceppo aviario nord-americano. Denominata inizialmente "suina", perché trasmessa da questo animale all'uomo, ha avuto origine in Messico nel marzo 2009, estendendosi in breve tempo a più di 80 Paesi²⁷. L'OMS ha deciso di considerarla una pandemia Influenzale, non tanto per la sua gravità (ha comunque causato 203.000 morti), ma per la difficoltà di contenere il virus responsabile, essendo facilmente trasmissibile. Rimane la possibilità che questo nuovo agente patogeno si combini con altri ceppi dell'influenza stagionale, o peggio con altri virus aviari, con l'eventualità di creare un nuovo riassortante fortemente virulento. Il periodo di massima allerta è durato circa 1 anno. Da maggio a ottobre 2009 in Italia si sono avuti 16.000 casi definiti "*Influenza Like Illness*": il 19% è stato confermato dai test molecolari come influenza suina. 4 i decessi.

Infine, i virus sotto osservazione in quanto ritenuti possibili responsabili di prossime pandemie, se, dopo riassortimento con altri virus influenzali umani o animali, aumenteranno in patogenicità e capacità di diffusione interumana, sono²⁸:

- H5N1, già minaccia pandemica nel 1997/98;
- H7N7, che ha un potenziale zoonotico;
- H1N2, endemico negli umani e nei suini;
- H9N2, H7N2, H7N3 e H10N7.

Considerazioni epidemiologiche, oggi.

Negli ultimi 20 anni numerosi microrganismi, conosciuti, nuovi o emergenti, hanno causato epidemie in diverse zone del pianeta o rappresentato una minaccia pandemica: tra questi, come ricordato, alcuni virus influenzali, H5N1 dell'avaiaria nel 1997, la variante "suina" H1N1 nel 2009, un altro virus degli uccelli, H7N9, nel 2013, senza dimenticare il coronavirus responsabile della SARS nel 2003. Le misure di sorveglianza adottate, la collaborazione internazionale, i nuovi mezzi diagnostici e terapeutici hanno permesso di evitare, in questi casi e per altri patogeni, l'estendersi di una epidemia a livello globale.

Un dato è incontrovertibile: la quasi totalità dei virus influenzali, oggi come ieri, ha origine nel sud-est asiatico e in Cina, da cui le epidemie muovono i primi passi e iniziano la diffusione. E la SARS non ha fatto eccezione. Il che vuol dire che quelle condizioni (su cui torneremo) di scarsa igiene negli allevamenti e nei mercati, di possibilità di contatti fra animali selvatici e domestici, di promiscuità tra questi e gli umani, di vendita diretta di bestie vive e non macellate, in sostanza di abitudini ataviche ben lontane da standard igienico-sanitari di un paese moderno, insistono e persistono, anzi talora si aggravano con l'introduzione nella dieta di nuove specie (furetti!). Ad esempio, è stato dimostrato che in Cina, dal 2013, vi è un rapporto diretto tra casi di infezione da H7N9 e carica virale da una parte, numero di mercati e quantità di volatili vivi dall'altra. Tutto questo non può non favorire l'incontro fra virus diversi, il riassortimento fra i loro genomi e il pericolo di generazione e contagiosità di ceppi virali patogeni e diffusivi anche tra gli umani, in definitiva la base per l'insorgenza di una pandemia su scala mondiale (virus nuovo e aggressivo, mancanza di copertura immunitaria, diffusione inter e intra-umana).

Al tempo in cui treni e aerei non esistevano, i viaggi sulle lunghe distanze avvenivano via mare: germi e malattie entravano con le navi nei porti, classico punto d'ingresso delle epidemie. I lazzeretti erano costruiti nei pressi dei moli o in isole al largo. La Spagnola si diffuse mediante le navi che portavano i reduci, ma anche al seguito delle truppe che viaggiavano nelle "tradotte". In Africa e in Asia centro-orientale fu il treno il principale vettore del virus. Oggi tutto questo è stato sostituito dagli aerei e sono i grandi "hub" internazionali le porte d'ingresso di possibili pandemie, come già accaduto per SARS e H5N1.

Accennavamo nell'introduzione alla globalizzazione che ormai coinvolge ogni aspetto della nostra vita: in riferimento a infezioni che possono diffondersi a carattere epidemico-pandemico, non possiamo non sottolineare quei fattori, anch'essi "planetari", in grado di favorirle o quanto meno di interferire con la loro estensione; ci riferiamo innanzitutto ai cambiamenti climatici e ai fenomeni demografici e migratori, entrambi interconnessi. Ma vi è tutta un'ampia tipologia di eventi che, sovrapponendosi a vario titolo, ad un tempo causa e/o conseguenza l'uno dell'altro, agiscono sulla mancata eliminazione di vecchi patogeni, la (ri)emersione di nuovi, la diffusione degli uni e degli altri. Abbiamo individuato almeno 4 gruppi di fenomeni: 1) urbanizzazione, modificazione del clima, inquinamento da attività umane; 2) crescita della popolazione, povertà e/o

disuguaglianze sociali ed economiche, malnutrizione, carenza idrica; 3) organizzazione socio-sanitaria deficitaria, guerre, migrazioni di milioni di individui, rifugiati e creazione di campi profughi permanenti; 4) viaggi, comportamenti a rischio, uso improprio di antibiotici e antivirali, invecchiamento della popolazione. L'insieme di questi fattori provoca la modificazione degli ecosistemi, lo sviluppo di nuovi patogeni e di malattie emergenti^{29,30}.

E già cominciano ad affacciarsi problemi nell'uso di antivirali per il virus dell'influenza A³¹. Alcuni ceppi possono presentare vari gradi di resistenza agli antivirali in uso (Oseltamivir, Zanamivir), ma è impossibile prevedere quale grado di resistenza potranno presentare in futuro gli stessi e altri ceppi virali. Anche il virus H5N1 dell'avaiaria, inizialmente sensibile agli inibitori della Neuraminidasi, ha sviluppato presto in diversi infetti resistenza all'Oseltamivir: è conseguenza dell'uso/abuso che ne è stato fatto, soprattutto in Cina. La resistenza all'amantadina e alla rimantadina in America dell'H3N2 è incrementata al 91% già nel 2005, mentre il virus H1N1 della "suina" non ha evidenziato resistenza all' Oseltamivir. La riproduzione sintetica di H1N1 della Spagnola ha consentito di stabilire che sia l'amantadina che l'Oseltamivir sarebbero stati, almeno in teoria, efficaci contro questo virus.

...e domani?

Per il prossimo futuro una pandemia influenzale devastante costituisce sempre una minaccia realistica: se da una parte vi sono elementi che permetteranno di prevederla e contenerla (misure igienico-sanitarie efficaci, possibilità di studio del "nuovo" virus in tempi stretti e, conseguentemente, allestimento di vaccini, disponibilità di farmaci anti-virali, rete di allarme a livello planetario, misure farmacologiche nei confronti delle complicanze), dall'altra dobbiamo temere una diffusione rapida e totale in un'epoca in cui tutto è globalizzato, viaggi e spostamenti di popolazioni, mezzi di trasporto, nonché la persistenza in numerose aree del mondo di sistemi sanitari inefficienti o deficitari. E' stato calcolato che un virus aggressivo, con le stesse caratteristiche molecolari dell'H1N1 della spagnola oggi sarebbe potenzialmente letale per non meno di 60 milioni di persone, se si diffondesse con la stessa rapidità di un secolo fa, nonostante le nostre attuali conoscenze e un miglior armamentario profilattico e terapeutico.

In caso di epidemia influenzale, 6 "steps" necessariamente rapidi e precoci devono essere attuati, secondo una sequenza-base che proponiamo: 1) Precoce ricognizione dell'epidemia; 2) e 3), contemporaneamente: identificazione rapida e accurata del microrganismo responsabile, identificazione degli aspetti epidemiologici e delle modalità di trasmissione; 4) interventi e adozione di misure precoci, rapide e appropriate; 5) controllo effettivo dell'epidemia; 6) prevenzione di future epidemie. Rapidi e precoci sono gli attributi che ricorrono più frequentemente per ogni misura, due qualifiche imprescindibili se si vuole fermare un'epidemia sul nascere o prima che apporti guasti fuori controllo.

Strategie di prevenzione a breve termine sono state messe a punto dal "Council on Foreign Relations"³²; se l'influenza resta confinata tra gli animali e la trasmissione da uomo a uomo è limitata, non costituisce ancora una pandemia, ma è comunque un rischio. Per evitare la trasformazione in pandemia, sono previsti:

- 1) La vaccinazione e/o la soppressione degli animali.
- 2) La vaccinazione delle persone che lavorano a contatto con gli animali contro l'influenza comune (< le possibilità di riassortimento tra virus).
- 3) La limitazione dei viaggi nelle zone a rischio (ZI, zone infette, ZP, zone protette).
- 4) L'incremento della disponibilità dei vaccini ad uso veterinario e la riduzione dei costi.
- 5) Allevamenti: miglioramento delle norme igieniche, pessime in Cina e sud-set asiatico; riduzione /proibizione dei contatti tra il pollame allevato, i volatili selvatici e altri animali potenziali "reservoir" del virus (suini); modifica delle norme di allevamento intensivo; modifica delle norme per la vendita di pollame incoraggiando l'acquisto di carni già macellate e confezionate al posto di animali vivi.

Nel 2015 l'OMS ha pubblicato le previsioni sull'aumento di patogenicità dei virus dell'influenza aviaria, gli scenari futuri di trasmissione inter e intra-umana e i rischi di pandemie a breve/medio termine³³. In sintesi: il rischio di pandemia è grande e persisterà, in particolare per H5N1; l'evoluzione del virus non può essere predetta; il sistema di primo allarme è ancora debole; l'intervento preventivo con vaccini specifici è possibile ma non ancora testato; una drastica riduzione della morbosità e della mortalità durante una eventuale, prossima pandemia richiederà interventi medici che si prospettano inadeguati ancora per lungo tempo, soprattutto in Asia, Africa e sud-America. L'OMS ha pubblicato un "Piano di preparazione" contro l'Influenza globale: definisce le responsabilità delle autorità locali e mondiali. È la prima volta che si progettano opportune contromisure, da attuare ancor prima di una pandemia o in una fase precocissima, tentando di impedirla o evitando che *"una scintilla diventi incendio"* (Ghirardi) e organizzandosi nel caso la prevenzione venga a mancare; a focolaio epidemico accertato, ritardandone la diffusione e permettendo che le società civili continuino a funzionare il più normalmente possibile.

I laboratori di virologia e biologia molecolare hanno e avranno un ruolo sempre più determinante. Sia nei test individuali che negli screening di massa, gli accertamenti vanno eseguiti preferenzialmente su campioni ottenuti con manovre poco invasive e mediante accessi di semplice disponibilità: sangue ed espettorato, ad es., lasciando BAL e studio del polmone profondo alle indagini di conferma e di approfondimento. Step essenziale è oggi l'isolamento del virus e l'individuazione e il sequenziamento degli acidi nucleici virali; in ogni caso, vanno utilizzati in modo appropriato i test disponibili nel corso della manifestazione epidemica: la biologia molecolare si propone per una rapida identificazione e caratterizzazione del virus, mentre la sierologia e l'immunologia, non altrettanto validi nella diagnosi precoce, assumono un ruolo considerevole nella diagnostica di conferma e nella successiva sorveglianza. Passo ulteriore è la valutazione della risposta immune umorale e cellulare dell'ospite. Richiamo doveroso riguarda l'impiego di laboratori BSL3/4 per tutte le procedure di identificazione del virus.

Tuttavia, siamo ancora lontani da standard ottimali nelle procedure diagnostiche e di monitoraggio praticate nei laboratori: nel 2017, tra i centri europei EUPH partecipanti al programma di sorveglianza EMERGE JA, non più del 71% era in grado di effettuare test molecolari per l'identificazione degli Orthomyxovirus, ancor meno praticava saggi sierologici di tipizzazione degli Orthomyxovirus o per discriminarli da virus di nuova

identificazione quali Arenavirus, MERS, Nipah e Hendra. In altri Continenti la situazione è ancor più deficitaria³⁴.

I dati prodotti dalla sorveglianza integrata sono fondamentali per la messa a punto, e il successivo aggiornamento, dei modelli matematici che forniscono le informazioni necessarie alla definizione degli interventi da adottare. Esistono diversi networks di sorveglianza e allerta internazionali, elettronici e telematici: ad es., il “*Global Outbreak and Alert Response*”, cui fanno capo i singoli sistemi nazionali e locali, come il “*Global Public Health Intelligence Network*” canadese³⁵, cui si devono i primi rilievi (eseguiti in Cina, Vietnam e Hong Kong) nel 2002 dei casi successivamente etichettati “SARS”. Si tratta di veri e propri “motori di ricerca” programmati per percorrere il web alla caccia di possibili malattie infettive e casistiche patologiche; sono analizzati migliaia di siti in più lingue alla ricerca di infezioni da agenti noti o sconosciuti. I risultati filtrati vengono poi trasmessi a esperti dell'OMS, cui in definitiva fanno capo. Le segnalazioni, fino a 15 anni fa effettuate solo in inglese e francese, sono oggi analizzate, tradotte e trasmesse nelle principali lingue del mondo.

Molto interessante nelle prospettive di applicazione appare una nuova disciplina, l’“Epidemiologia computazionale”^{36, 37}: consente di prevedere il decorso nel tempo e nello spazio della trasmissione di una malattia infettiva mediante simulazioni virtuali al computer. E' necessario raccogliere e analizzare una gran mole di dati (BIG DATA)³⁸, indispensabili per le simulazioni, grazie anche ai progressi della genomica e degli studi sulla tracciabilità degli spostamenti umani. Questi modelli offrono ai sanitari un valido aiuto per prevedere e prevenire le mosse del “nemico” e sviluppare strategie per combatterlo e arginarlo, soprattutto quando un’epidemia, da una remota area del mondo, minaccia di diffondersi e divenire “globale”.

I “Big Data” riguardano:

- 1) I microrganismi: genomi, R_0 (coefficiente di riproduzione), incubazione, velocità di diffusione dell’infezione.
- 2) Lo status statico e dinamico delle popolazioni: assetto sociodemografico, nuclei familiari, scuole e posti di lavoro, mobilità e trasporto di singoli e gruppi di persone, pendolarismo locale, mobilità aerea nazionale e internazionale, scali aeroportuali.
- 3) La sanità locale: infrastrutture ospedaliere, personale a disposizione.

L’elaborazione di questi dati mediante complessi e sofisticati software dedicati, consente, all’inizio di un’epidemia, ma anche durante il suo sviluppo, mano a mano che nuovi dati affluiscono e modificano i primi, di mettere a disposizione di esperti, tecnici e “addetti ai lavori” non solo numeri e informazioni statistiche, ma le basi concrete per predisporre adeguate misure protettive e di contenimento. In particolare:

- Predizione del numero dei casi a livello locale e generale, diffusione del contagio, evoluzione spazio-temporale dell’epidemia;
- programmazione e pianificazione di interventi e decisioni di salute pubblica: ad es., isolamento, sepolture, limitazione di spostamenti e viaggi, restrizioni delle libertà individuali e collettive, chiusura di frontiere, scuole e posti di lavoro;
- modalità di allerta;

F. Belli - “100 anni di epidemie influenzali, dalla Spagnola ad oggi; ...e domani?”

- modellizzazione della diffusione intra ed extra-urbana;
- controllo degli animali vettori;
- programmazione, preparazione e diffusione di quote adeguate di farmaci e vaccini. Diversi i progetti di ricerca riguardanti i virus influenzali: ricordiamo i più significativi.
- *“Influenza Genome Sequencing Project”*: archiviazione di una libreria di sequenze, per contribuire a comprendere quali fattori rendono un ceppo più letale di un altro, quali geni sono coinvolti nella produzione di fattori stimolanti l’immunità e come il virus evolve nel tempo.
- Sviluppo di nuove tecnologie per la crescita del virus in colture cellulari: promettono rese maggiori, costi inferiori, qualità migliore.
- Preparazione di un vaccino universale per l’influenza A, mirato contro la proteina M2; il team della University of Ghent, diretto da W. Fiers, presto inizierà i test su volontari.
- Sviluppo delle cosiddette *“early vaccinations”* o pre-pandemia, come nel caso dell’H5N1 e varianti, in modo da prevenirla e/o evitarla: l’obiettivo è di mettere a punto un programma per ridurre i tempi di produzione di un vaccino, massimo entro 3 mesi dall’insorgenza e dall’identificazione del virus responsabile, creando almeno 1 miliardo di dosi mirate verso quel ceppo. Attualmente, una volta identificato un nuovo ceppo e sequenziato il suo genoma, occorrono almeno 4/6 mesi per iniziare a produrre il vaccino specifico.

Non possiamo concludere questa sezione, sospesa tra presente e futuro, senza un cenno sui vaccini. Il primo passo significativo nella prevenzione dell’influenza fu lo sviluppo nel 1944 di un vaccino da parte di T. Francis Jr., basandosi sulle osservazioni di F. Macfarlane Burnet, che aveva dimostrato come il virus perdesse tutta la virulenza, mantenendo le proprietà antigeniche, quando veniva coltivato in uova di gallina fertilizzate. Francis e coll., dell’Università del Michigan, svilupparono il primo vaccino anti- influenzale, con il supporto dell’esercito statunitense, coinvolto nella ricerca anche a seguito della drammatica esperienza della prima guerra mondiale, quando migliaia di soldati furono uccisi dal virus in pochi mesi.

Oggi abbiamo a disposizione vaccini di vario tipo. Vaccino a subunità (il più utilizzato): assai purificato, è composto dalle sole proteine (H ed N di diversi ceppi dei tipi A e B) in grado di stimolare una risposta anticorpale, la più ampia possibile verso questi antigeni. Vaccino a virus frammentati: mediante solventi si dissolve un mix di ceppi che rilasciano numerosi antigeni. Vaccino virosomiale: liposomi alloggiati nei due strati fosfolipidici che li costituiscono diverse proteine virali fortemente immunogene. Per il futuro, oltre al già citato vaccino “universale” anti-M2 in fase di sperimentazione, ricordiamo vaccini ottenuti, mediante DNA ricombinante, da virus artificiali creati dal riassortimento fra genomi di più ceppi, in modo da accrescere le potenzialità antigeniche³⁹.

Conclusioni.

Negli ultimi decenni abbiamo assistito a molti importanti successi nella lotta alle malattie infettive, alcune delle quali, fra le più gravi, sono praticamente scomparse (vaiolo, poliomielite); abbiamo creduto di essere sulla strada per la loro completa eradicazione, ma nel nuovo millennio diverse sono state le situazioni che ci hanno purtroppo fatto ricredere:

aviaria, Ebola, Zika, ad es⁴⁰. Patogeni emergenti e riemergenti ci dimostrano quanto la nostra società sia fragile di fronte ai pericoli loro portati. Il nostro è un mondo sempre più interconnesso e interdipendente, in cui le epidemie si diffondono anche usando i grandi hub aeroportuali: una nuova epidemia da un angolo remoto del mondo può così diffondersi e divenire una minaccia globale dall'impatto universalmente devastante. *“Per gli analisti, gli epidemiologi e gli infettivologi, in tema di prossima pandemia influenzale globale, non si tratta di se, ma di quando; affronteremo di sicuro un'altra, nuova battaglia, con armi e mezzi senz'altro più efficaci rispetto al passato, una prospettiva comune che dovrebbe riunire l'intero mondo della ricerca e la società civile”.* (A. Vespignani).

Il passato ci ha insegnato molto. L'evento biologico scatenante la Spagnola è stato lo “spillover” tra uccelli e umani; in seguito il conflitto ha contribuito alla sua eccezionale letalità, aiutando la diffusione del virus in tutto il globo. È difficile immaginare un meccanismo di contagio più efficace della mobilitazione di grandi quantità di truppe nel pieno della pandemia, che poi tornarono a casa nei 4 angoli del mondo accolte da folle festanti. Spagnola, Asiatica, altre epidemie, ci hanno insegnato che una futura, probabile pandemia influenzale provocherà un numero molto variabile di vittime e ciò dipenderà soprattutto da come sarà il mondo in cui si scatenerà e dall'impatto con l'assetto sociale e sanitario che noi umani avremo costruito fino a quel momento.

Nella lotta fra uomini e microrganismi, virus in particolare, questi ultimi sono sempre almeno un passo avanti a noi!

BIBLIOGRAFIA

1. Ghirardi R. La febbre cattiva. Milano: Bruno Mondadori, 2013.
2. Fumagalli M, Sironi M, Pozzoli L, et al. Signatures of environmental genetic adaptation pinpoint pathogens as the main selective pressure throughout human evolution. Plos Genetics 2011. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002355>.
3. Belli F. Uomini e microbi, compagni di viaggio in antichi e nuovi percorsi migratori. Atti Acc Lanc 2016; 60. <http://www.attidellaaccademialancisiana.it/52/19/articolo/Uomini-e-microbi-compagni-di-viaggio-in-antichi-e-nuovi-percorsi-migratori>.
4. Belli F. Dal Laboratorio alla Clinica: le nuove scienze bio-mediche tra etica, creatività e tecnologia. Atti Acc Lanc 2018; 62. <http://www.attidellaaccademialancisiana.it/170/19/articolo/Dal-Laboratorio-alla-Clinica-le-nuove-scienze-bio-mediche-tra-etica-creativita-e-tecnologia>.
5. Capobianchi MR. Le infezioni emergenti. Come la diagnosi si dovrà modificare. Relazione tenuta al Convegno Nazionale “Impact”, Roma, 15-16 Marzo 2018.
6. Tumpey TT, Maines TR, Van Hoeven N, et al. A two amino acid change in the hemagglutinin of the 1918 influenza virus abolishes transmission. Science 2007; 315: 655-9.
7. Varnier OE, McDermott J. Hemagglutinin of influenza A virus antagonizes type I Interferon (IFN) responses by inducing degradation of type I IFN Receptor 1. J Virol 2015; 90: 2403-17.

F. Belli - “100 anni di epidemie influenzali, dalla Spagnola ad oggi; ...e domani?”

8. Stray SJ, Pittman LB. Subtype- and antigenic site-specific differences in biophysical influences on evolution of influenza virus hemagglutinin. *J Virol* 2012; 80: 90-1.
9. Antonelli G, Clementi M, Pozzi G, Rossolini GM. *Principi di microbiologia medica*. Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 2008.
10. Clifford AG. *The genesis of epidemics and the natural history of disease: an introduction to the science of epidemiology based upon the study of epidemics of malaria, influenza and plague*. New York: NY University Press, 1928.
11. www.epicentro.iss.it/influenza.
12. Spinney L. 1918 l'influenza spagnola. Venezia: Marsilio, 2018.
13. Nicholson KG, Webster RG, Alan H. *Textbook of influenza*. Hoboken: Blackwell Science, 1998.
14. Orlando VE. Cessione e dislocazione medici della Croce Rossa Italiana. *Telegramma* 23 Ottobre 1918, ACS Ministero Interni, DGSP, Affari Generali 1910-20, b.177 bis.
15. Fornaciari G. L'epidemia dimenticata: L'influenza "spagnola" del 1918-19. *Studiare il passato per prevenire il futuro*. Conferenza tenuta presso l'Associazione Culturale "La Limonaia", Pisa, 26 Novembre 2009.
16. Tognotti E. *La Spagnola in Italia*. Milano: Franco Angeli, 2002.
17. Pontano T. Note cliniche, epidemiologiche ed etiologiche sull'attuale epidemia d'influenza. *Il Policlinico Sez Prat* 1918; 39: 917.
18. De Vecchi B, Sarti C, Calabresi A, et al. Note anatomiche e batteriologiche sulla broncopolmonite epidemica attuale. *Pathologica* 1919; 11: 53-9.
19. Reid AH, Taubenberger JK. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *J Gen Virol* 2003; 84: 2285-92.
20. Kaiser J. Resurrected influenza virus yields secrets of deadly 1918 pandemic. *Science* 2005; 310: 28-9.
21. Taubenberger JK, Reid AH, Fanning TG. Resuscitare un virus killer. *Le Scienze* 2005; 439: 46-55.
22. Stevens J, Taubenberger JK, Wilson I, et al. Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus. *Science* 2004; 303: 1866-70.
23. Kobasa D, Takada A, Kawaoka Y. Enhanced virulence of influenza A viruses with the hemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature* 2004; 431: 703-7.
24. Valenti S, De Palma M, Sternini M, et al. Nuovi casi di tubercolosi polmonare durante la recente epidemia influenzale A/S/1/57. *Riv Tuberc App Resp* 1958; 6: 472.
25. Fegiz G, Belli N. Influenza e tubercolosi polmonare. *Riv Tuberc App Resp* 1959; VII: 3-32.
26. Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesion in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci* 1919; 158: 863.
27. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, et al. Global mortality estimates for the 2009 influenza pandemic from the GLaMOR project: a modelling study. *PLoS Med*. 2013; 10. e1001558. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001558>.
28. Liu Q. The collective cases of H7N9 from 2013 to 2017 for individual provinces. *Front Med* 2018; 12: 3-22.
29. McKenna ML, McAfee S, Bryan PE, et al. Human intestinal parasite burden and poor sanitation in rural Alabama. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97: 1623-8.
30. Galli M. Infezioni emergenti: quale scenario. Relazione tenuta al Convegno Nazionale "Impact", Roma, 15-16 Marzo 2018.

31. Laver WG, Bischofberger N, Webster RG. Sconfitti i virus dell'influenza. *Le Scienze* 1999; 366: 46-57.
32. Dzau V, Fuster V, Frazer J, et al. Investing in global health for our future. *N Engl J Med* 2017; 377: 1292-6.
33. Report of OMS Committee. Detection of influenza viruses by reverse transcription polymerase chain reaction: WHO external quality assessment programme summary analysis, 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018; 93: 9-16.
34. Reusken CB, Moegling R, Smit PW, et al. Status, quality and specific needs of Ebola virus diagnostic capacity and capability in laboratories of the two European preparedness laboratory networks EMERGE and EVD-LabNet. *Euro Surveill* 2018. 23. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.19.17-00404.
35. Mykhalovskiy E, Weir L. The global public health intelligence network and early warning outbreak detection: a Canadian contribution to global public health. *Can J Public Health* 2006; 97: 42-4.
36. Vespignani A. Prevedere la prossima pandemia. *Le Scienze* 2018; 595: 28-35.
37. Merler S, Ajelli M, Vespignani A, et al. Spatiotemporal spread of the 2014 outbreak of Ebola virus disease in Liberia and the effectiveness of non-pharmaceutical interventions. A computational modelling analysis. *Lancet Inf Dis* 2015; 15: 204-11.
38. Lazer D, Kennedy R, King G, et al. The parable of Google flu: traps in Big Data analysis. *Science* 2014; 343: 1203-5.
39. Zhang Q, Sun K, Chinazzi M, et al. Spread of Zika virus in the Americas. *PNAS* 2017; 114: 4334-43.
40. Belli F. I vaccini nel XXI secolo, tra evidenze scientifiche e disinformazione. Il punto sull'immunoprofilassi delle infezioni critiche: tubercolosi, malaria, HIV, HCV. *Atti Acc Lanc* 2017; 61. <http://www.attidellaaccademialancisiana.it/101/19/articolo/I-vaccini-nel-XXI-secolo-tra-evidenze-scientifiche-e-disinformazione-II-punto-sull-immunoprofilassi-delle-infezioni-critiche-tubercolosi-malaria-HIV-HCV>.

Prof. Francesco Belli, già Dirigente Medico Microbiologia e Virologia, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma. Docente Immunologia C.d.L. Biotechnologie, "La Sapienza" Università Roma

Per la corrispondenza: f.belli11@virgilio.it

Conferenza

20 novembre 2018

Il Servizio Sanitario Nazionale compie 40 Anni

N. Cartabellotta

Il 23 dicembre 1978 il Parlamento approvava a larghissima maggioranza la legge 833 che istituiva il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per attuare l'art. 32 della Costituzione. Un radicale cambio di rotta nella tutela della salute delle persone, un modello di sanità pubblica ispirato da principi di equità e universalismo, finanziato dalla fiscalità generale, che ha permesso di ottenere eccellenti risultati di salute e che tutto il mondo continua ad invidiarci.

Purtroppo il 40° compleanno del SSN, la più grande conquista sociale dei cittadini italiani, avrebbe richiesto un clima ben diverso, visto che ormai da anni il centro del dibattito è inevitabilmente occupato dal tema della sostenibilità del SSN, che vive una "crisi esistenziale" senza precedenti. Considerato che numerosi paesi hanno già abbandonato il modello di sanità pubblica, i 40 anni del SSN devono rappresentare un momento di riflessione per chiedersi a cosa serve realmente un Servizio Sanitario nazionale.

Differenti sono le risposte che si trovano in letteratura: alla prevenzione, al controllo e al trattamento delle malattie, alla protezione e promozione della salute. Oppure – citando l'atto costitutivo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità – al raggiungimento dello stato di completo benessere fisico, mentale e sociale. In realtà, ciascuno di questi obiettivi è inadeguato e incompleto: innanzitutto, un Servizio Sanitario nazionale "per le malattie" è estremamente riduttivo dal punto di vista sociale; in secondo luogo, protezione e promozione della salute sono insufficienti a riconoscere la necessità di integrare public health, servizi clinico-assistenziali e socio-sanitari; infine, il concetto di "completo benessere" è troppo astratto e poco utile a definire i principi per i quali diamo valore alla salute.

Ponendosi nella prospettiva più ampia della politica, il fine supremo di qualunque Governo è promuovere la dignità dei cittadini, evitando di identificare le persone come uno strumento per raggiungere obiettivi politici ed economici. Se un Governo considera le persone come valore assoluto e vuole essere garante della loro dignità, deve chiedersi quali sono le loro aspirazioni e quali le loro capacità. Solo provando a rispondere a queste domande permetterà loro, compatibilmente con le risorse disponibili, di soddisfare le proprie aspirazioni: in altre parole, promuovere la dignità di una popolazione significa garantire a tutte persone la capacità di compiere le proprie scelte e la libertà di metterle in atto. Ovviamente, tale capacità dipende da abilità individuali (condizionate da genetica e fattori ambientali), dal contesto politico, sociale ed economico e, ovviamente, dallo stato di

salute. E sono proprio gli indicatori relativi al nostro stato di salute che permettono al Paese di valorizzarci: l'aspettativa di vita alla nascita, la qualità di vita libera da malattie e disabilità, la capacità di mantenere la salute, il benessere psichico, la possibilità di esprimere sentimenti ed emozioni, l'attitudine a preservare l'ambiente.

I Governi devono dunque investire nei sistemi sanitari per garantire ai cittadini la libertà di realizzare pienamente obiettivi e ambizioni, perché il fine ultimo di un Servizio Sanitario è proprio offrire ai cittadini le migliori opportunità per scegliere la vita che desiderano vivere. In quest'ottica, è utile fare riferimento all'approccio delle capacità¹, strumento per valutare il benessere delle persone e delle politiche sociali che mirano a realizzarlo. Secondo tale approccio lo sviluppo non è inteso come crescita economica, ma piuttosto come sviluppo umano, la cui realizzazione non può prescindere da elementi fondamentali quali la libertà, il benessere e la salute. L'approccio delle capacità applicato alla salute permette dunque di identificare il fine ultimo di un Sistema Sanitario, confermando la rilevanza delle politiche sanitarie come le fondamenta su cui poggia l'impegno dei Governi per garantire dignità a tutti i cittadini. Ecco perché il successo di un Servizio Sanitario non può essere misurato solo con classifiche e indicatori², ma deve essere valutato soprattutto sulla base delle libertà che il nostro stato di salute ci concede per scegliere la vita che desideriamo vivere.

Purtroppo da questo punto di vista, limiti e contraddizioni di tutti i Governi che si sono alternati negli ultimi 20 anni hanno offuscato aspirazioni e prospettive dei cittadini italiani e, cosa ancora più grave, quelle delle future generazioni perché:

- hanno considerato la sanità come un costo e non come un investimento per la salute e il benessere delle persone, oltre che per la crescita economica del Paese;
- hanno permesso alla politica partitica (politics) di avvilupparsi in maniera indissolubile alle politiche sanitarie (policies), compiendo scelte condizionate da interessi di varia natura;
- hanno fatto scelte in contrasto con il principio dell'health in all policies, che impone di orientare tutte le decisioni politiche - non solo sanitarie - ma anche industriali, ambientali, sociali, economiche e fiscali, mettendo sempre al centro la salute dei cittadini;
- hanno accettato troppi compromessi con l'industria, sia perché un'elevata domanda di servizi e prestazioni sanitarie genera occupazione, sia perché l'introduzione di specifiche misure di prevenzione rischia di ridurre posti di lavoro.

Contestualmente, le mutate condizioni epidemiologiche, economiche e sociali hanno contribuito a minare la sostenibilità di tutti i sistemi sanitari: dal progressivo invecchiamento delle popolazioni al costo crescente delle innovazioni, in particolare di quelle farmacologiche; dall'aumento della domanda di servizi e prestazioni da parte di cittadini e pazienti alla riduzione degli investimenti pubblici in sanità. Tuttavia, il problema della sostenibilità non è di natura squisitamente finanziaria, perché un'augmentata disponibilità di risorse non permette comunque di risolvere cinque criticità ampiamente documentate nei paesi industrializzati: l'estrema variabilità nell'utilizzo di servizi e prestazioni sanitarie; gli effetti avversi dell'eccesso di medicalizzazione; le diseguaglianze conseguenti al sotto-utilizzo di servizi e prestazioni sanitarie dall'elevato "value";

l'incapacità di attuare efficaci strategie di prevenzione; gli sprechi che si annidano a tutti i livelli³.

Se guardiamo al SSN come ad un paziente, oggi il suo stato di salute è gravemente compromesso da quattro “patologie” (definanziamento pubblico, ampliamento del “paniere” dei nuovi LEA, sprechi e inefficienze, espansione incontrollata del secondo pilastro) e due “fattori ambientali” (collaborazione Stato-Regioni e aspettative di cittadini e pazienti).

Definanziamento pubblico.

Identifica un'insufficienza respiratoria cronica restrittiva: tra tagli e definanziamenti nel periodo 2010-2019 al SSN sono stati sottratti circa € 37 miliardi e il fabbisogno sanitario nazionale (FSN) è aumentato solo dell'1% per anno, percentuale inferiore all'inflazione media annua (+ 1,18%). In pratica, se l'aumento di circa un miliardo/anno genera l'illusione di un sostentamento minimo, in realtà non mantiene nemmeno il potere d'acquisto. Guardando al futuro non si intravede alcuna luce in fondo al tunnel: la Nota di Aggiornamento del DEF 2018 ha eseguito un impercettibile lifting sul rapporto spesa sanitaria/PIL (+0,1% nel 2020 e nel 2021) e la Manovra porta in dote per il 2019 il miliardo già assegnato dalla precedente legislatura e prevede un incremento del FSN (+ € 2 miliardi nel 2020, + € 1,5 miliardi nel 2021) inevitabilmente legato ad ardite previsioni di crescita economica. Per il resto, a fronte dell'impegno su liste di attesa e borse di studio per specializzandi e futuri medici di famiglia, rimangono fuori dalla Manovra rinnovi contrattuali, sblocco del turnover del personale sanitario, via libera ai nomenclatori tariffari dei nuovi LEA, eliminazione del superticket. Terapia raccomandata: aumentare gradualmente e progressivamente il FSN al fine di invertire, entro 5 anni, il trend del rapporto spesa sanitaria/PIL.

Ampliamento del “paniere” dei nuovi LEA.

Corrisponde ad un severo ipertiroidismo con iperconsumo metabolico: infatti, se da un lato occorre riconoscere all'ex Ministro Lorenzin il grande traguardo politico di avere aggiornato l'elenco delle prestazioni fermo al 2001, dall'altro, dopo quasi 2 anni, i nomenclatori tariffari rimangono ancora “ostaggio” del MEF per mancata copertura finanziaria e la maggior parte delle nuove prestazioni ed esenzioni non sono di fatto esigibili⁴. Dal canto suo la Commissione LEA non ha mai pubblicato alcun aggiornamento, nonostante le numerose scadenze fissate, né ha mai reso pubblica la metodologia per l'inserimento e il delisting delle prestazioni. Terapia raccomandata: “sfortire” adeguatamente le prestazioni dal basso “value” incluse nei LEA.

Sprechi e inefficienze.

Considerato che attaccano il sistema dall'interno, non possono che identificarsi con una malattia autoimmune, come il lupus eritematoso sistemico che colpisce tutti gli organi e gli apparati, visto che sprechi e inefficienze si annidano a tutti i livelli. Nel 2014 GIMBE ha elaborato la tassonomia degli sprechi in sanità costituita da sei categorie: sovra-utilizzo di servizi e prestazioni sanitarie inefficaci o inappropriate, frodi e abusi, acquisti a costi eccessivi, (conseguenze del) sotto-utilizzo di servizi e prestazioni efficaci e appropriate,

complessità amministrative, inadeguato coordinamento dell'assistenza. Secondo le stime della Fondazione GIMBE ogni anno circa € 21 miliardi (\pm 20%) spesi in sanità non producono alcun miglioramento di salute. Ma come spiegare "l'inverosimile convivenza" di una simile entità di sprechi con eccellenti risultati in termini di salute e con un finanziamento pubblico molto contenuto? Semplice! Innanzitutto, gli esiti di salute nei paesi industrializzati solo per il 10-15% dipendono dalla qualità dell'assistenza sanitaria; in secondo luogo, il definanziamento pubblico del SSN ha eroso principalmente i costi del personale, mentre sprechi e inefficienze riguardano prevalentemente beni e servizi per i quali nello stesso periodo la spesa è aumentata. Il Rapporto OCSE Health at a Glance 2018⁵ oltre a confermare che "fino a un quinto della spesa sanitaria è sprecato e potrebbe essere destinato a un uso migliore", delinea le possibili strategie per ridurre gli sprechi al fine di rendere i sistemi sanitari più efficienti e resilienti, citando proprio le stime della Fondazione GIMBE. Terapia raccomandata: piano nazionale di disinvestimento dagli sprechi agganciato ai criteri di riparto del FSN e agli adempimenti LEA.

Espansione incontrollata del secondo pilastro.

Patologia insidiosa assimilabile ad un'infezione cronica da virus del papilloma umano, il cui DNA si integra nel genoma umano e può causare varie malattie, neoplasie incluse. L'idea di affidarsi al secondo pilastro per garantire la sostenibilità del SSN si è progressivamente affermata grazie ad una raffinata strategia di marketing fondata su un assioma basato su criticità solo in apparenza correlate: riduzione del finanziamento pubblico, aumento della spesa out-of-pocket, difficoltà di accesso ai servizi sanitari⁶. Tale strategia viene periodicamente fomentata da allarmistici dati sulla rinuncia alle cure⁷ e indebitamento dei cittadini⁸, che provengono da studi ampiamente discutibili e, guarda caso, finanziati proprio da compagnie assicurative. Purtroppo, sull'onda di un entusiasmo collettivo, non vengono adeguatamente valutati i numerosi effetti collaterali che il secondo pilastro rischia di produrre su vari "organi e apparati" del SSN. Oggi infatti, considerato che la sanità "integrativa" è diventata prevalentemente "sostitutiva", il secondo pilastro ha raggiunto un tale profilo di tossicità che, se fosse un farmaco, qualsiasi agenzia regolatoria ne avrebbe già imposto il ritiro dal mercato: dai rischi per la sostenibilità a quelli di privatizzazione, dall'aumento delle diseguaglianze all'incremento della spesa sanitaria, dal sovra-utilizzo di prestazioni sanitarie alla frammentazione dei PDTA⁹. Terapia raccomandata: riordino legislativo della sanità integrativa per evitare derive consumistiche e di privatizzazione.

Il SSN affetto da queste patologie ingravescenti vive in un habitat fortemente influenzato da due fattori ambientali: la (leale?) collaborazione con cui Stato e Regioni dovrebbero tutelare il diritto alla salute e le aspettative irrealistiche di cittadini e pazienti per una medicina mitica e una sanità infallibile, alimentate da analfabetismo scientifico ed eccessi di medicalizzazione.

Collaborazione Stato-Regioni.

In Sanità è uno scottante tema politico sul quale i vari esecutivi hanno abdicato o cercato soluzioni improbabili, tanto che in poco tempo ha attraversato da un estremo all'altro l'intera gaussiana. Il diritto alla tutela della salute delle persone è stato infatti catapultato dalla riforma dell'art. 117 della Costituzione, che con l'eliminazione della

legislazione concorrente e la restituzione allo Stato di alcuni poteri esclusivi avrebbe dovuto porre fine (?) alle diseguaglianze regionali, alla contagiosa diffusione, in attuazione dell'art. 116, del virus del regionalismo differenziato¹⁰. Oggi infatti, accanto a Lombardia, Veneto ed Emilia Romagna che hanno già sottoscritto gli accordi preliminari con il Governo, tutte le altre Regioni a parte Abruzzo e Molise hanno già avviato l'iter.

Senza entrare nel merito di un'analisi politica, è ragionevolmente certo che ulteriori autonomie accentueranno iniquità e diseguaglianze tra 21 sistemi sanitari, già ampiamente certificate dal fallimento della riforma del Titolo V: dagli adempimenti LEA alle performance ospedaliere documentate dal Programma Nazionale Esiti, dalla dimensione delle aziende sanitarie alla capacità di integrazione pubblico-privato, dal variegato contributo dei fondi sanitari integrativi a quello delle polizze assicurative, dalla disponibilità di farmaci innovativi all'uso di farmaci equivalenti, dalla governance della libera professione e delle liste di attesa alla giungla dei ticket, dalle eccellenze ospedaliere del Nord alla desertificazione dei servizi territoriali nel Sud, dalla mobilità sanitaria alle diseguaglianze sugli stili di vita, dai requisiti minimi di accreditamento delle strutture sanitarie allo sviluppo delle reti per patologia, dall'accesso alle prestazioni sanitarie agli esiti di salute.

In questo continuo dibattito tra normative, strumenti, regole e responsabilità di Stato e Regioni, il centro della scena è quasi sempre occupato da posizioni ideologiche (visione centralista vs regionalista), dalle conseguenze dell'inadeguata governance dello Stato sulle Regioni (diseguaglianze) o da proposte anacronistiche, quale la ridefinizione dei criteri di riparto tenendo conto anche dei criteri di deprivazione, che paradossalmente finirebbero per assegnare più risorse alle Regioni che si sono distinte per le peggiori performance in termini sia di deficit economico, sia di inadempimenti LEA.

Se a legislazione (e Costituzione) vigente, il diritto della tutela della salute è affidato ad una leale collaborazione tra lo Stato (che assegna le risorse e definisce i LEA) e le Regioni (responsabili della pianificazione e organizzazione dei servizi sanitari), bisogna avere l'onestà intellettuale di riconoscere che questa soluzione ha cristallizzato strumenti di monitoraggio (griglia LEA) e di miglioramento (Piani di rientro) di fatto incompleti, obsoleti e di documentata inefficacia. Ecco perché bisogna prendere atto che senza un riparto del FSN vincolato ad un rigoroso monitoraggio dei LEA con il nuovo Sistema di Garanzia, le attuali modalità di governance Stato-Regioni non fanno che alimentare diseguaglianze e sprechi. Terapia raccomandata: aumentare le capacità di indirizzo e verifica dello Stato sulle Regioni, nel pieno rispetto della loro autonomia, per garantire l'uniforme erogazione dei LEA su tutto il territorio nazionale.

Aspettative di cittadini e pazienti.

Nonostante siano "azionisti di maggioranza" del SSN, anche cittadini e pazienti finiscono per minarne quotidianamente la sostenibilità. Negli anni sono infatti aumentate le aspettative per una medicina mitica e una sanità infallibile e oggi il consumismo sanitario condiziona fortemente la domanda di servizi e prestazioni, anche se inefficaci, inappropriate o addirittura dannose. Questo fenomeno dalle enormi implicazioni cliniche,

sociali, cliniche ed economiche, non è stato mai preso in considerazione dalla politica nazionale e regionale che ha sempre considerato il cittadino-paziente come un elettore da compiacere che come una persona con una salute da tutelare.

Dal canto loro, le organizzazioni sanitarie sono molto in ritardo nel coinvolgimento attivo di cittadini e pazienti per valutare la qualità dei servizi e contribuire alla loro riorganizzazione, e la relazione medico-paziente continua a puntare sul modello paternalistico, lasciando poco spazio al processo decisionale condiviso, dove il paziente, adeguatamente informato dei rischi e benefici delle varie alternative, dovrebbe decidere insieme al medico tenendo conto delle proprie preferenze, valori e aspettative. In questo contesto, la democratizzazione delle informazioni nell'era di internet, la scarsa alfabetizzazione sanitaria del cittadino/paziente e la viralità dei contenuti sui social hanno assestato il colpo di grazia. Ricerca di scarsa qualità, bufale e fake news finiscono così per avere il sopravvento sulle evidenze scientifiche, condizionando le scelte individuali e, indirettamente, le politiche sanitarie che, in quanto legate politica partitica, non possono permettersi di scontentare gli elettori. Terapia raccomandata: programma nazionale d'informazione scientifica a cittadini e pazienti per debellare le fake news, ridurre il consumismo sanitario e promuovere decisioni realmente informate da evidenze scientifiche.

Patologie e fattori ambientali hanno dunque contribuito a generare segnali di involuzione del SSN e, più in generale, dell'intero sistema di welfare, in particolare in alcune aree del Paese, testimoniando il progressivo e lento sgretolamento del SSN:

- nonostante una spesa sanitaria già sobria, l'entità del definanziamento ormai fa scricchiolare anche le performance delle Regioni più virtuose e il prezzo è stato pagato soprattutto dal personale sanitario, elevando l'età media e demotivando la principale risorsa su cui poggia il sistema di tutela della salute;
- i nuovi LEA hanno concretizzato la paradossale dissociazione tra gestione della finanza pubblica e programmazione sanitaria: infatti, al diminuire del finanziamento pubblico sono aumentate a dismisura (solo sulla carta) le prestazioni a carico del SSN;
- tra le fasce più deboli della popolazione e nelle Regioni in maggiore difficoltà peggiorano le condizioni di accesso ai servizi sanitari, aumentano le diseguaglianze sociali e territoriali e si accendono allarmanti "spie rosse", come la riduzione dell'aspettativa di vita in alcune province italiane;
- le misure di "efficientamento" finalizzate a mettere "i conti in ordine" da un lato hanno inciso solo in maniera limitata su sprechi e inefficienze, dall'altro, in particolare nelle Regioni in piano di rientro, hanno peggiorato l'erogazione dei servizi sanitari, avendo inciso solo in misura residuale nella loro riorganizzazione, nonostante il raggiungimento dell'equilibrio finanziario;
- la limitata governance dell'intermediazione assicurativo-finanziaria ha creato veri e propri cortocircuiti del SSN, che contribuiscono a minare le basi dell'universalismo;

- l'aspettativa di vita in buona salute e libera da disabilità continua drammaticamente a ridursi nel confronto con altri paesi europei, lasciando emergere l'inderogabile necessità di un sistema socio-sanitario nazionale;
- la prevenzione continua a rimanere la "sorella povera" dei LEA, sia perché numerosi interventi preventivi rimangono fortemente sottoutilizzati, sia per il limitato sviluppo di politiche per la prevenzione e la riduzione dei fattori di rischio ambientali.

In questo contesto particolarmente critico stridono i continui riferimenti pubblici alle posizioni del nostro SSN in classifiche ormai desuete (il 2° posto dell'OMS su dati¹¹), oppure inversamente correlate al livello di finanziamento (il 4° posto di Bloomberg¹²), trascurando che nei paesi industrializzati solo il 10% degli esiti di salute dipende dalla qualità del Sistema Sanitario. In altre parole, si continua ad attribuire alla qualità del nostro SSN l'aspettativa di vita alla nascita che dipende da fattori genetici, ambientali, sociali e dagli stili di vita. Se Bloomberg correlasse il finanziamento con l'aspettativa di vita a 65 anni in buona salute e libera da malattia, dove siamo fanalino di coda in Europa, l'Italia precipiterebbe in fondo alla classifica.

Inoltre, il dibattito pubblico sulla sostenibilità del SSN, oltre a mantenere un orizzonte a breve termine legato inevitabilmente alla scadenza dei mandati politici, continua ad essere affrontato da prospettive di categoria non scevre da interessi in conflitto, oppure mettendo al centro della scena singoli fattori. Da quelli politici (rapporti Governo-Regioni, regionalismo differenziato) a quelli economici (criteri di riparto del fabbisogno sanitario nazionale, modalità di gestione dei piani di rientro, costi standard, ticket, sanità integrativa), da quelli organizzativi (fusione di aziende sanitarie, sviluppo di reti e PDTA per patologia, modelli per la gestione delle cronicità) a quelli sociali (fondo per la non autosufficienza, rinuncia alle cure, impatto della malattia su familiari e caregiver). Oppure concentrandosi sulla lettura semplicistica di numeri che se da un lato documentano inequivocabili certezze (riduzione del finanziamento pubblico, aumento della spesa out-of-pocket, ipotrofia della spesa intermediata), dall'altro forniscono uno straordinario assist per chi punta a tracciare una sola strada per salvare il SSN: compensare la riduzione del finanziamento pubblico tramite il potenziamento del secondo pilastro.

Tutti questi approcci parcellari per valutare la sostenibilità del SSN, spesso finalizzati a portare avanti proposte opportunistiche, fanno perdere di vista il rischio reale per il popolo italiano: quello di perdere, lentamente ma inesorabilmente, il modello di un Servizio Sanitario pubblico, equo e universalistico, conquista sociale irrinunciabile per l'eguaglianza di tutte le persone.

Al fine di aumentare la sensibilizzazione pubblica sul valore della sanità pubblica, nel marzo 2013 la Fondazione GIMBE ha lanciato la campagna "Salviamo il Nostro Servizio Sanitario Nazionale" (*#salviamoSSN*¹³) e pubblicato nel dicembre 2014 il suo documento programmatico, la Carta GIMBE per la tutela della Salute¹⁴.

Nel giugno 2016, dopo tre anni di studi, consultazioni e analisi indipendenti, il "Rapporto GIMBE per la sostenibilità del SSN 2016-2025"¹⁵ ha fermamente ribadito che è

indispensabile rimettere al centro dell'agenda politica la sanità pubblica e, più in generale, l'intero sistema di welfare. Nel settembre 2016 è stato quindi lanciato l'Osservatorio GIMBE sulla sostenibilità del SSN¹⁶, per un monitoraggio indipendente di tutti gli stakeholder, ispirato a tre principi fondamentali:

- health in all policies: la salute delle persone deve guidare tutte le politiche, non solo sanitarie, ma anche industriali, ambientali, sociali, economiche e fiscali;
- evidence for health: le migliori evidenze scientifiche devono essere integrate in tutte le decisioni politiche, manageriali e professionali che riguardano la salute delle persone, oltre che guidare le scelte di cittadini e pazienti;
- value for money: il Sistema Sanitario deve ottenere il massimo ritorno in termini di salute dal denaro investito in Sanità, al tempo stesso un mandato etico e obiettivo economico.

Nel giugno 2017, con il 2° Rapporto sulla sostenibilità del SSN¹⁷, la Fondazione GIMBE ha confermato che non esiste alcun disegno occulto di smantellamento e privatizzazione del SSN, ma continua a mancare una strategia politica ed economica finalizzata a salvare la sanità pubblica. Di conseguenza, ha ripetutamente esortato tutte le forze politiche in campo per le consultazioni elettorali del 4 marzo 2018 a mettere nero su bianco proposte convergenti per la sanità pubblica ed ha elaborato un "piano di salvataggio" multifattoriale del SSN¹⁸ (figura 1), utilizzato come benchmark sia per il monitoraggio dei programmi elettorali di tutte le forze politiche¹⁹, sia per l'analisi del "Contratto per il Governo del Cambiamento"²⁰.



Figura 1. Il "piano di salvataggio" del SSN elaborato dalla Fondazione GIMBE

Nel giugno 2018, con il 3° Rapporto sulla sostenibilità del SSN²¹, la Fondazione GIMBE ha ribadito con fermezza che mettere in discussione la Sanità pubblica significa compromettere non solo la salute, ma soprattutto la dignità dei cittadini e la loro capacità di realizzare ambizioni e obiettivi che, in ultima analisi, dovrebbero essere viste dalla

politica come il vero ritorno degli investimenti in Sanità, volando alto nel pensiero politico, nell'idea di welfare e nella (ri)programmazione socio-sanitaria.

Da un punto di vista politico sarebbe dunque indispensabile ripartire dalle conclusioni dell'indagine sulla sostenibilità realizzata dalla 12a Commissione Igiene e Sanità del Senato²², secondo cui «troppo spesso la salute e la spesa per salute è stata considerata solo un tema di Sanità, dimenticando gli impatti sul sistema economico e produttivo del Paese. La sostenibilità del Sistema Sanitario è prima di tutto un problema culturale e politico».

Ma, dal canto loro, gli stakeholder della Sanità sono realmente disponibili a rinunciare ai privilegi acquisiti per salvare il bene comune SSN? Se vari fattori (assenza di programmazione sanitaria, derive regionaliste, aziendalizzazione estrema, competizione pubblico-privato, lobbies professionali e involuzione del cittadino in consumatore) hanno determinato una involuzione “prestazionistica” del SSN che genera soddisfazione dei cittadini-pazienti, garantisce ritorno elettorale ed alimenta i profitti dei privati, quali leve motivazionali dovrebbero determinare un cambio di rotta? Ecco perché sciogliere la prognosi di un SSN ormai “lungodegente in terapia intensiva” è un'impresa ardua e necessita di una rinnovata consapevolezza sociale, oltre che di riforme coerenti sia con l'obiettivo che gli è stato assegnato dalla L. 833/78, ovvero “promuovere, mantenere e recuperare la salute fisica e psichica della popolazione”, sia soprattutto con l'articolo 32 della Costituzione, che tutela il diritto alla salute delle persone, ma non garantisce loro un accesso indiscriminato a servizi e prestazioni sanitarie.

Al giro di boa dei 40 anni del SSN, la Fondazione GIMBE intende continuare a portare avanti le analisi del proprio Osservatorio, ma avvia la *pars construens* della campagna *#salviamoSSN*, formulando una serie di proposte che saranno presentate il prossimo 8 marzo a Bologna in occasione della 14a Conferenza Nazionale GIMBE²³. In qualità di “azionisti di maggioranza”, infatti, abbiamo tutti il dovere di tutelare il Servizio Sanitario Nazionale, ciascuno secondo le proprie responsabilità pubbliche o individuali, cementando un nuovo patto generazionale per lasciare ai nostri figli e nipoti l'eredità più preziosa: un Servizio Sanitario pubblico, equo e universalistico.

Infine, per i 40 anni del SSN, la Fondazione GIMBE ha realizzato un logo celebrativo (figura 2), non solo per ricordare questo importante traguardo, ma soprattutto per diffondere la consapevolezza che stiamo silenziosamente perdendo la nostra più grande conquista sociale, rischiando di lasciare in eredità alle generazioni future una sanità privata per i ricchi ed una pubblica residuale per i meno abbienti. In assenza di un francobollo o di una moneta celebrativa, è fondamentale lasciare un segno tangibile del 40° compleanno del SSN, probabilmente l'ultima occasione per rimettere la sanità pubblica al centro dell'agenda politica, destinare adeguate risorse e avviare le riforme necessarie ad assicurare lunga vita al nostro Servizio Sanitario Nazionale.

Perché la Sanità pubblica è come la salute: ti accorgi che esiste solo quando l'hai perduta.



Figura 2. Il logo celebrativo elaborato dalla Fondazione GIMBE per i 40 anni del SSN

BIBLIOGRAFIA

1. Nussbaum M, Sen A. The Quality of Life. Oxford University Press, 1993. Published to Oxford Scholarship Online: November 2003. www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/0198287976.001.0001/acprof-9780198287971.
2. Report Osservatorio GIMBE n. 4/2018. Il Servizio Sanitario Nazionale nelle classifiche internazionali. Fondazione GIMBE: Bologna, settembre 2018. www.gimbe.org/SSN-classifiche.
3. Muir Gray JA. How To Get Better Value Healthcare, 2nd ed. Oxford: Oxford Press LTD, 2011.
4. Cartabellotta A. Nuovi LEA: lo strano caso dei nomenclatori scomparsi. Sanità 24, 25 maggio 2018. www.sanita24.ilsole24ore.com/art/dal-governo/2018-05-25/nuovi-lea-strano-caso-nomenclatori-scomparsi-171022.php?uuid=AE589ruE.
5. Health at a Glance: Europe 2018 - State of Health in the EU Cycle. OECD - Organisation for Economic Co-operation and Development: novembre 2018. www.oecd.org/health/health-at-a-glance-europe-23056088.htm.
6. Cartabellotta A. Spesa sanitaria delle famiglie a 40 mld, Fondazione Gimbe: «Il dato è reale ma l'allarme non c'è». Sanità 24, 11 giugno 2018. <http://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/dal-governo/2018-06-11/spesa-sanitaria-famiglie-40-mld-fondazione-gimbe-il-e-reale-ma-allarme-non-c-e-113322.php?uuid=AEtAo73E>.
7. VIII Rapporto RBM - Censis sulla Sanità Pubblica. Censis-Rbm Assicurazione Salute: Roma, giugno 2018. www.welfareday.it/pdf/VIII_Rapporto_RBM-Censis_SANITA_def.pdf.
8. VIII Rapporto RBM - Censis sulla Sanità Pubblica. Censis-Rbm Assicurazione Salute: Roma, giugno 2018. www.welfareday.it/pdf/VIII_Rapporto_RBM-Censis_SANITA_def.pdf.

9. Cartabellotta A. Secondo pilastro: il “bugiardino” degli effetti collaterali. Sanità 24, 29 giugno 2018. <http://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/aziende-e-regioni/2018-06-29/secondo-pilastro-bugiardino-effetti-collaterali-115057.php?uuid=AE58HXEF>.
10. Cartabellotta A. Così il «regionalismo differenziato» mette a rischio l’universalismo del Ssn. Sanità 24, 28 settembre 2018. www.sanita24.ilsole24ore.com/art/dal-governo/2018-09-28/riforme-regionalismo-differenziato-mina-l-universalismo-servizio-sanitario-143908.php?uuid=AEmVezAG.
11. World Health Organization. The World Health Report 2000. Health systems: improving performance. www.who.int/whr/2000.
12. Bloomberg. Most Efficient Health Care 2014: Countries. www.bloomberg.com/graphics/best-and-worst/#most-efficient-health-care-2014-countries.
13. Cartabellotta A. Salviamo il Nostro SSN. Evidence 2013; 5 (3): e1000038. www.evidence.it/art/e1000038.
14. Carta GIMBE per la Tutela della Salute. Fondazione GIMBE, Versione 2.2 del 28 febbraio 2017. [www.salviamo-ssn.it/files/Carta GIMBE per la tutela della salute A4 v2017.03.pdf](http://www.salviamo-ssn.it/files/Carta_GIMBE_per_la_tutela_della_salute_A4_v2017.03.pdf).
15. Rapporto sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale 2016-2025. Fondazione GIMBE: Bologna, giugno 2016. www.rapportogimbe.it/2016.
16. Cartabellotta A. #salviamoSSN: dal Rapporto GIMBE all’Osservatorio sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. Evidence 2016; 8 (9): e1000151. www.evidence.it/art/e1000151.
17. 2° Rapporto sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. Fondazione GIMBE: Bologna, giugno 2017. www.rapportogimbe.it/2017.
18. Fondazione GIMBE. Il piano di salvataggio del Servizio Sanitario Nazionale. Evidence 2018; 10 (8): e1000186. www.evidence.it/art/e1000186.
19. Monitoraggio indipendente dei programmi elettorali su sanità e ricerca biomedica. Fondazione GIMBE: Bologna, febbraio 2018. www.gimbe.org/elezioni2018.
20. Analisi delle proposte su sanità e ricerca biomedica del “Contratto per il Governo del Cambiamento”. Fondazione GIMBE: Bologna, settembre 2018. www.gimbe.org/contratto-governo.
21. 3° Rapporto sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. Fondazione GIMBE: Bologna, giugno 2018. www.rapportogimbe.it.
22. Documento conclusivo dell’indagine conoscitiva sulla sostenibilità del Servizio sanitario nazionale con particolare riferimento alla garanzia dei principi di universalità, solidarietà ed equità approvato dalla Commissione. 12a Commissione Igiene e Sanità del Senato della Repubblica. Roma, 7 febbraio 2018. www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/1066489.pdf.
23. 14a Conferenza Nazionale GIMBE. Bologna, 8 marzo 2019. www.conferenzagimbe.it.

Dott. Nino Cartabellotta, Presidente Fondazione GIMBE, Bologna. www.gimbe.org

Per la corrispondenza: info@gimbe.org

Conferenza

4 dicembre 2018

Le nuove frontiere del microbiota intestinale in Medicina

L. Putignani, F. Del Chierico, A. Onetti Muda, B. Dallapiccola

Introduzione

Il microbiota intestinale umano è un complesso ecosistema costituito da 10^{14} batteri. Il suo genoma, che rappresenta più di 500 volte il genoma umano, può essere definito nel suo insieme microbioma. I commensali del microbiota svolgono un ruolo fondamentale per la salute umana, particolarmente in età neonatale e pediatrica^{1, 2}, agendo come barriera contro i patogeni e contro la loro invasione, controllando il cosiddetto “signalling” neurologico ed endocrino, la biosintesi energetica, il metabolismo dell’ospite, contribuendo alla fisiopatologia dell’ospite, e, quindi, alle condizioni di disbiosi intestinale, con riflessi diretti sulla salute del distretto gastrointestinale e indiretti, a livello periferico, attraverso gli assi intestino-fegato e intestino-cervello. Tali effetti sull’ospite si succedono in modalità dinamica, espletando funzioni metaboliche essenziali, e controllando lo sviluppo del sistema immunitario (SI)^{1, 2}.

Microbiota intestinale e “programming”.

Nei neonati, l’alterazione dei taxa enterici indigeni facenti parte del *core* iniziale del microbiota può avere un impatto negativo sulla modulazione nelle prime fasi di vita del metabolismo dell’ospite, vista la stretta dipendenza del benessere dell’enterocita dalla presenza dei ceppi cosiddetti butirrato-produttori che garantiscono la maturazione fisiologica e, quindi, salute dell’enterocita, così come sullo sviluppo del sistema immunitario infantile^{3, 4}.

La capacità del sistema immunitario di co-evolvere con il microbiota a partire dall’epoca perinatale permette all’ospite e al microbiota stesso di coesistere in una relazione di mutuo beneficio, che consiste nel dispensare in modo coordinato risposte immunitarie specifiche e “bilanciate” (concetto della tolleranza immunitaria) verso la biomassa degli antigeni esterni, e nel discriminare i *falsi allarmi* innescati da antigeni benigni⁵.

Il venire meno dell’omeostasi di questo complesso equilibrio ha conseguenze importanti sulla salute intestinale e sistemica, innescando una risposta infiammatoria anomala e non contenuta, come accade nelle malattie infiammatorie croniche (IBD) sin dall’infanzia, oppure nel caso delle enterocoliti, delle enterocoliti necrotizzanti (NEC) e delle enterocoliti associate alla malattia Hirschsprung nei neonati. L’eziologia delle IBD è poco nota, ma si ammette che la malattia origini da un’anomala risposta immunitaria diretta contro gruppi o taxa specifici del microbiota intestinale in soggetti geneticamente

suscettibili⁶. Numerose evidenze indicano che non solo il microbiota fecale, ma anche le popolazioni microbiche adiacenti alla mucosa, differiscono nei soggetti con IBD rispetto ai controlli non affetti. Nelle popolazioni adulte è stato recentemente dimostrato dal nostro gruppo che i marcatori microbici mucosali possono fungere da specifici marcatori selettivi di malattia⁷. Per questo motivo, approcci integrati di metagenomica per caratterizzare microbiota di contenuto fecale da lumen o microbiota mucosa devono essere considerati, anche quando si considerano le traiettorie di insorgenza e progressione della malattia dall'età pediatrica a quella adulta⁸. Nei neonati pretermine, la correlazione tra popolazioni microbiche del microbiota e l'insorgenza della NEC ha prodotto risultati contrastanti, soprattutto per la differenza delle attività sperimentali utilizzate per caratterizzare le comunità microbiche in questo ambito e per la difficoltà di reperire campioni rappresentativi del microbiota intestinale del neonato⁹. La disbiosi del microbiota, nella fase di costituzione e modificazione in epoca perinatale, potrebbe avere un ruolo sui successivi processi infiammatori, immuni e allergici e rappresenta un modello importantissimo per spiegare il "programming" neonatale del microbiota¹⁰. Inoltre, la NEC è la più comune emergenza medico-chirurgica nei neonati e rappresenta un problema clinico importante, in quanto interessa circa il 10% dei neonati con peso inferiore a 1500 g, con tassi di mortalità $\geq 50\%$, a seconda della gravità. La malattia può insorgere anche nei neonati a termine e a breve termine. La sua eziologia rimane elusiva, verosimilmente multifattoriale, anche se alcune evidenze suggeriscono un'origine infettiva, con alterazione indotta delle nicchie microbiche intestinali¹¹. Gli studi sperimentali sui modelli animali hanno suggerito che la traslocazione del microbiota intestinale attraverso la barriera della mucosa intestinale, svolge un ruolo nella patogenesi stessa della malattia, innescando successivamente un coinvolgimento sistemico. Questo meccanismo potrebbe spiegare l'apparente protezione dei bambini allattati al seno contro la NEC fulminante. Di solito, nel microbiota intestinale dei bambini a termine allattati al seno predominano i Bifidobatteri, mentre nei lattanti-formula, predominano i coliformi, Enterococchi e Batteroidi. Il modello di colonizzazione batterica (cinetiche batteriche di crescita, inoculo iniziale, ecc.) nell'intestino del neonato prematuro è diverso da quello nel neonato sano e a termine.

Il primo passaggio nella comprensione di questo aspetto risiede nell'identificare le specie batteriche "fondatrici" del microbiota del neonate alla nascita, da cui derivano tutte le unità tassonomiche operative (OTUs in inglese) che la metagenomica può identificare. Questa evoluzione può essere interpretata usando non solo le tecniche di sequenziamento di seconda generazione o di NGS (next generation sequencing), ma soprattutto interpretandone i risultati con dei modelli presi a prestito dalla teoria ecologica della successione, sviluppata dagli ecologisti delle piante¹². Poco è noto circa i meccanismi tempo-dipendenti dello sviluppo degli ecosistemi delle comunità microbiche a partire dalle comunità fondatrici nelle primissime fasi di vita^{3, 13-15}; ma, chiaramente nel caso di crescita anomala dei batteri potenzialmente patogeni, causa dei principali fattori della traslocazione batterica, in seguito si assiste alla migrazione delle endotossine batteriche, come ad esempio il lipopolisaccaride (LPS), attraverso il tessuto danneggiato. Un altro aspetto importante è quello associato all'assunzione degli oligosaccaridi e glicoconjugati, componenti naturali del latte materno, che possono prevenire la fissazione intestinale degli enteropatogeni e stimolare, invece, la crescita dei Bifidobatteri¹⁶. Altri costituenti del latte umano, come l'interleuchina IL-10, l'EGF, il TGF- β 1, l'eritropoietina possono svolgere un ulteriore ruolo importante nel mediare la risposta infiammatoria. L'oligofruuttosio, chiamato anche fruttoligosaccaride (FOS), favorisce la replicazione di

Bifidobatteri e inibisce la colonizzazione degli organismi lattosio-fermentanti, come *Escherichia coli* o correlati. Evidenze sperimentali e meta-analisi hanno suggerito che la somministrazione esogena di Bifidobatteri e Lattobacilli probiotici può diminuire il rischio e la gravità della NEC nei neonati pretermine¹⁷. Inoltre, molti bambini pretermine nascono generalmente da taglio cesareo, e, di conseguenza, sono trattati con agenti antimicrobici a largo spettro, che modificano l'ecosistema microbico intra-intestinale e innescano una risposta immunitaria sproporzionata, che può poi innescare NEC. L'ospite, tuttavia, gioca un ruolo fondamentale in questo ed i neonati con genotipi citochinici distinti presentano una diversa suscettibilità alla NEC. Quindi, dall'interazione tra fattori intrinseci, infettivi, ischemici, infiammatori, iatrogeni e ambientali, le alterazioni dell'espressione dei mediatori proinfiammatori e/o anti-infiammatori acquistano un ruolo fondamentale nella suscettibilità del neonato alla malattia¹⁸. Pertanto, specifici determinanti della variabilità, correlati all'ospite e all'ambiente, agiscono direttamente sulla composizione del microbiota intestinale subito dopo la nascita, contribuendo all'efficienza funzionale dell'intestino del neonato e alle sue esigenze metaboliche¹⁹.

La prima acquisizione microbica sembra governata da una trasmissione verticale, dalla madre al figlio e, solo successivamente, si sviluppano ecosistemi microbici differenti nei vari siti anatomici²⁰. Gli studi recenti di microbiologia del microbiota, resi possibili dalle moderne analisi metagenomiche, hanno identificato negli anaerobi facoltativi i primi microbi in grado di creare un ambiente idoneo allo sviluppo di quelli strettamente anaerobi²¹. In questo modo, gli ecosistemi microbici dell'ospite selezionano un gruppo di comunità ben adattate, che originano dalla comunità "inoculo" colonizzante, mentre le caratteristiche genetiche dell'ospite ne influenzano la composizione, modulando le caratteristiche ambientali della nicchia ecologica³.

Relativamente all'importante modello dell'obesità infantile²², la sua insorgenza si è drammaticamente spostata nei primi anni di vita e la sua prevalenza nelle prime fasi della vita è fortemente aumentata su scala mondiale²³. A differenza dell'obesità epidemica, che è principalmente attribuibile allo stile di vita occidentale e, in particolare, all'eccessivo consumo di carboidrati e di grassi e alla riduzione dell'attività fisica, quella infantile è stata, in parte, correlata alle pregresse esposizioni del feto a condizioni sfavorevoli (ad es. segnali ormonali e nutrizionali), in grado di esercitare un profondo impatto sul successivo sviluppo, sulla struttura e sulla funzione dell'organismo^{24, 25}. Questo fenomeno, che coinvolge l'epoca perinatale e postnatale, è noto come "*programmazione della malattia durante la fase di sviluppo*"²⁶.

Microbiota intestinale, comunità ecologiche e profili malattia.

In un recentissimo articolo apparso su Nature²⁷, sono stati dimostrati su adulto le principali variabili modulatorie del microbiota umano sano, mostrando che la genetica dell'ospite indice solo in quantità trascurabile rispetto agli stimoli esterni (esposoma) e alle modificazioni indotte dal condividere lo stato ambiente.

La crescente disponibilità di approcci di systems biology nello studio del microbiota intestinale, ha fornito strumenti di analisi descrittiva e "funzionale" sempre più potenti e sofisticati e, questo, permette ora di produrre dati omici multidimensionali in grado di descrivere senza "constraints" a priori mediante approcci di big data, tutti i dati che possono rappresentare un microbioma umano, ivi incluse le variabili dell'esposoma²⁸.

Questi approcci possono fornire supporti risolutivi nella previsione dell'effetto modulante dell'allattamento, di parte, dell'intero "programming" sullo stato simbiotico dell'ecosistema microbico, ma anche nella valutazione della disbiosi ecologica, producendo schemi di traiettorie di evoluzione microbica nelle prime fasi di vita²⁹.

Il microbiota intestinale può perciò essere analizzato oggi nella sua complessità "ecologica" di "organo microbico" situato nell'organismo ospite (superorganismo o olobionte), e caratterizzato da un'interazione dinamica continua con l'ospite e con il cibo. La descrizione esaustiva di un microbiota intestinale nelle prime fasi della vita, immediatamente dopo la nascita e durante l'infanzia, quando si realizza il cosiddetto "physiological programming" ha un'importante ricaduta in neonatologia e in pediatria, in quanto fornisce indicazioni nutraceutiche per l'intero processo della crescita.

Inoltre, è noto che alcune patologie espresse a livello extra-intestinale, come l'obesità e le atopie, si associano a "perturbazioni" dell'ecosistema microbico gastrointestinale³⁰. Ed infatti l'obesità e le patologie metaboliche associate all'obesità, come la sindrome metabolica e il diabete tipo 2, sono state collegate alle caratteristiche funzionali e strutturali del microbiota intestinale³¹. Alcune ricerche hanno documentato un aumento relativo di Firmicutes e un decremento dei Bacteroidetes negli obesi, sia umani che nei modelli murini³², anche se sull'argomento esistono ancora pareri contrastanti³³. D'altra parte, il trasferimento del microbiota intestinale dai topi obesi (ob/ob) ai ceppi selvatici dei topi GF causa un aumento della massa grassa nel ricevente, indicando che il microbiota dell'obeso ha una "intrinseca" capacità di accumulare energia dalla dieta³⁴. È stato anche dimostrato che il trattamento antibiotico (vancomicina) nei topi obesi può drammaticamente ridurre la proporzione di Firmicutes e Bacteroidetes e aumentare i Proteobacteria³⁵. In base a questi studi sembra plausibile che la capacità del microbiota intestinale di regolare la risposta infiammatoria sia critica nei complessi meccanismi correlati all'obesità e alla sindrome metabolica, e persino sul rischio di sviluppare alcune malattie dell'adulto, come quelle cardiovascolari, in rapporto all'aumento del peso, all'accumulo di grassi, al mantenimento di uno stato infiammatorio²⁵. Alcune variazioni nel genoma del topo sono state recentemente correlate alla variazione del contenuto genico del microbiota; molti geni associati all'immunità innata potrebbero essere correlati anche con la modulazione del microbioma³⁶.

Anche per la fibrosi cistica (FC), le infezioni respiratorie ricorrenti e lo stato di infiammazione cronico, sembrano avere correlazioni dinamiche con il microbiota intestinale, compresa l'associazione con la sua disbiosi³⁷. Come è noto, le mutazioni del gene CFTR alterano la fisiologia del canale ionico delle membrane apicali delle cellule epiteliali, disregolandone le produzioni esocrine. L'elevata espressione del gene CFTR a livello intestinale³⁸ favorisce l'anomala produzione mucoide, con conseguente malassorbimento e ostruzione dell'intestino. Di conseguenza, i pazienti con FC non trattati presentano un deficit nutrizionale e hanno una prognosi sfavorevole. In generale, esiste una complessa interazione tra il tratto gastrointestinale, reattore chimico della digestione, e il suo microbiota intestinale. In condizioni fisiologiche, il microbiota partecipa alla degradazione dei componenti della dieta, alla degradazione dei sali biliari, al metabolismo degli amminoacidi a catena ramificata, ai processi fermentativi e putrefattivi, digestione delle sostanze nutritive, aumenta l'immunità dell'ospite e aiuta a controllare la crescita

degli organismi potenzialmente patogeni³⁹. Nei pazienti con FC resta controversa la prevalenza e il ruolo della proliferazione batterica intestinale e le implicazioni del difetto genico nell'infiammazione endogena e nell'alterazione dell'omeostasi del SI. Un recente studio prodotto dal nostro gruppo⁴⁰, ha evidenziato quali sono i principali attori del microbiota intestinale che correlano con le alterazioni funzionali intestinali presenti nella fibrosi cistica ma anche con il metabolismo dell'ospite. In particolare, sono stati studiati 31 pazienti affetti da fibrosi cistica in stabilità clinica con modalità caso-controllo, e, quindi, i pazienti sono stati confrontati con un gruppo comparabile per numerosità ed età di soggetti sani (1- 6 anni). Il profilo del microbiota intestinale ottenuto dalla fusione dei dati di metagenomica e metabolomica ha individuato prevalenze e deficit batterici, con elevate abbondanze di *Propionibacterium*, *Staphylococcus* e Clostridiaceae, compreso *Clostridium difficile*, e scarsa presenza di *Eggerthella*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Dorea*, *Faecalibacterium prausnitzii*, associati a sovraespressione di 4-aminobutirrato (GABA), colina, etanolo, propilbutirrato e piridina e bassi livelli di sarcosina, 4-metilfenolo, uracile, glucosio, acetato, fenolo, benzaldeide e metilacetato. Queste correlazioni rappresentano una novità assoluta rispetto alle conoscenze già acquisite su microbiota intestinale, soggetti pediatrici e malattia, oggetto di numerosi studi condotti nell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, poiché inducono a definire come unico o prevalente "driver" della disbiosi del microbiota intestinale in fibrosi cistica il suo deficit genetico. Lo studio dimostra, quindi, in modo elegante mediante un approccio di Medicina dei sistemi e per la prima volta, due aspetti fondamentali ed innovativi: 1) che il "mezzo" microbiota intestinale è primariamente modulato e indotto dall'alterazione della funzione del CFTR dell'ospite in fibrosi cistica. Le molecole GABA e colina, come dimostrato in questo lavoro scientifico, poiché riflettono direttamente le alterazioni del trasporto intestinale di acqua e dei componenti che regolano l'osmosi intestinale, possono essere considerate specifici biomarcatori di fibrosi cistica, mentre alcoli, esteri, dei co-biomarcatori dell'alterata attività microbica, fornendo insieme una nuova idea di metaboliti predittori di malattia su cui investigare per il futuro; 2) che il "mezzo" microbiota intestinale è solo secondariamente modulato dal fattore età del paziente, fenotipo malattia, colonizzazione/infezione del microbiota polmonare e, soprattutto, dal regime di trattamento antibiotico cronico, considerazioni eccezionali se confrontate con quanto noto fino ad oggi su microbiota intestinale/malattia/pediatria.

Ed, infatti, diversi meccanismi predispongono potenzialmente i pazienti con FC all'alterazione disbiotica del microbiota: i) l'accumulo di ceramide; ii) il muco abnormemente denso e la scarsa motilità intestinale; iii) l'infiammazione intestinale endogena; iv) la terapia antibiotica; v) il basso livello di secrezioni pancreatiche; vi) l'alterato pH e il basso livello di fermentazione. È stato dimostrato che l'accumulo di ceramide, trasmettitore del "signalling" cellulare e mediatore della differenziazione, proliferazione e morte cellulare, si associa all'aumento della suscettibilità nei confronti delle infezioni polmonari da *Pseudomonas aeruginosa* nei topi knockout per CFTR, in conseguenza della deposizione del DNA cellulare apoptotico epiteliale sulla superficie della mucosa e dell'innescò del processo infiammatorio⁴¹. Dato che la disregolazione dell'omeostasi della ceramide è indotta dall'assenza o dalle modificazioni di CFTR, è plausibile che si accumulino ceramide anche nel tratto intestinale, dove CFTR è fortemente espresso, come dimostrato nei topi con FC⁴². Nella FC è stato ripetutamente segnalato un aumento dell'infiammazione intestinale, che innescherebbe la proliferazione batterica

intestinale, altrimenti definita “blooming”, favorita dal materiale vischioso che ostacola il trasporto degli antimicrobici. L'uso ripetuto degli antibiotici per trattare la malattia polmonare, contribuisce a interrompere l'omeostasi ecologica del microbiota intestinale, aumentando l'aderenza locale dei batteri patogeni, compreso *P. aeruginosa*. Inoltre, a causa dei ripetuti trattamenti antibiotici, alcuni taxa appaiono fortemente ridotti o eliminati dal microbiota intestinale, in rapporto al dosaggio e alla cinetica dei farmaci. Tuttavia, nel paziente pediatrico naïve, il nostro lavoro ha dimostrato una quasi indipendenza dal trattamento in regime cronico e, questo, potrebbe essere proprio spiegato dall'effetto ceramide. L'ipotesi secondo la quale nei pazienti con FC il continuo danno dei processi digestivi, insieme all'uso ripetuto di alte dosi di antibiotici, porterebbe ad uno stato di disbiosi necessita di essere dimostrata, mediante indagini più avanzate rispetto a quelle che finora hanno utilizzato approcci di microbiologia classica, definendo cinetiche da antibiotico longitudinali e ben distinte rispetto ad assunzione orale, inalata o sistemica⁴⁰.

In particolare, le indagini di “systems biology” sulla diversità e stabilità del microbiota intestinale e polmonare dei pazienti con FC ora stanno diventando determinanti nella predizione dell'esito clinico, nel migliorare le condizioni nutrizionali e la qualità della vita, nello sviluppo di terapie alternative o supplementari, basate sull'uso mirato di probiotici e prebiotici⁴³, con ricadute immediate sul trattamento quotidiano del paziente.

Queste importantissime evidenze ci spingono per i futuri studi in fibrosi cistica, ad approfondire modelli di simulazione delle attività gastrointestinali, a pianificare ulteriori studi sulle cinetiche microbiche indotte da trattamento antibiotico in fase acuta, a disegnare modalità di somministrazione di probiotici-targeted come il *Faecalibacterium prausnitzii* che si sta rivelando un promettente probiotico di seconda generazione in fibrosi cistica, ad utilizzare nuovi biomarcatori di malattia legati al microbiota intestinale e al metabolismo dell'ospite.

Si può intravedere, inoltre, la modalità di modulazioni/correzioni importanti del microbiota come il trapianto fecale inteso come intervento clinico per migliorare lo stato nutrizionale e la funzione intestinale dei pazienti affetti da questa importante patologia e come trattamento precoce della malattia per contenerne alcune importanti comorbidità.

Nuove frontiere dello studio del microbiota in Medicina: dati -omici “high-throughput” da utilizzare nell'attuale Medicina dei sistemi per complementare e superare la genomica nel produrre modelli malattia.

I progetti di sequenziamento genomico su larga scala hanno decifrato i genomi di un numero molto elevato di specie viventi, compreso l'uomo, traghettando così la biologia e la Medicina nell'era post-genomica.

Pertanto, ora che il genoma umano è stato svelato, la nuova sfida in Medicina consiste nel determinare le basi molecolari dei “fenotipi” malattia, utilizzando informazioni che vengono dai prodotti a valle del genoma umano e dai metagenomi e dai prodotti delle comunità microbiche che abitano i vari distretti del corpo umano. Questa nuova ricerca sta diventando altamente fattibile e condivisibile per la comunità scientifica perché nuove piattaforme tecnologiche, cosiddette *high-throughput*, sono in grado di generare e processare un'ampia gamma di dati in un tempo molto ridotto. Tali avanzamenti tecnologici stanno direttamente influenzando i metodi di indagine di laboratorio, passando dall'analisi di un numero limitato di bersagli molecolari (approccio convenzionale “riduzionista” o “discreto”), ad un approccio più generale di tipo “olistico”, in grado di

valutare l'intero contenuto molecolare (*genomico*) o funzionale (*metabolomico*, *proteomico*) del "sistema biologico".

Recentemente, pertanto, la biologia dei sistemi è diventata una "disciplina" assestante in grado di generare metodi opportuni per il nuovo approccio di Medicina dei sistemi, in completa evoluzione e che sta fornendo strumenti crescenti per comprendere la biologia e la fisiopatologia del sistema uomo in modo integrato. I dati generati dai genomi e dai loro prodotti, cosiddetti "big data", possono loro stessi generare ora modelli clinici, senza ipotesi *a priori*, producendo delle informazioni cosiddette *data-driven* in grado di descrivere il sistema biologico nel suo insieme.

In questo ambito, l'analisi del *reguloma* può aiutare a interpretare il meccanismo molecolare dell'intero sistema DNA-proteine (ad es., elementi regolatori come i geni, mRNA, proteine e metaboliti); il *mutoma* può fornire la descrizione dell'intera serie di mutazioni geniche nucleari, associate o non a malattia; l'*epigenoma* può classificare l'insieme dei cambiamenti chimici di DNA, proteine e istoni, esposti a particolari condizioni ambientali e da esse alterati; l'*esoma* può classificare gli RNA maturi dopo rimozione intronica mediante meccanismi di splicing dell'RNA; il *trascrittoma* può catalogare i vari RNA, tra i quali quelli tradotti in proteine, che garantiscono il flusso paradigmatico da "genotipo" a "fenotipo".

Lo sviluppo delle tecnologie di proteomica e metabolomica ha permesso di indagare i prodotti del genoma (cioè proteoma e metaboloma) in grande dettaglio e profondità, caratterizzando proteine, metaboliti, mappe metaboliche, profili di glicosilazione proteica e contenuto lipidico.

Conoscere questi aspetti vuol dire realizzare un'integrazione di dati appartenenti a livelli di organizzazione biologica profondamente diversi (geni, proteine), interpretando il flusso di informazioni biologiche dai geni ai loro prodotti proteici e metabolici. Nonostante importantissimi progressi in questi campi, esiste ancora un divario considerevole tra dati sperimentali e conoscenza medica, specialmente quando questa "nuova conoscenza" viene valutata in termini di utilità clinica e, quindi, beneficio per il paziente.

Tuttavia, affinché la Medicina dei sistemi diventi pratica clinica, le comunità scientifiche e cliniche necessitano di condividere dati, avendo accesso a database controllati, annotati e disponibili, così come accaduto per lo *Human Genome Project* (<https://www.genome.gov/12011238>).

In quest'ottica, un approccio promettente è rappresentato dalla ricostruzione di reti molecolari funzionali, mediante integrazione di dati di alta qualità ottenuti dalla genomica funzionale e dalla proteomica, che sfociano poi nella panomica, basata sulla combinazione di informazioni su geni, proteine, vie metaboliche e caratteristiche cliniche peculiari dei pazienti.

La Medicina dei sistemi e le scienze omiche, inclusa la metagenomica, stanno ora progressivamente trasferendo evidenze desunte dalla ricerca traslazionale sui sistemi complessi e sul microbiota umano alla clinica.

La caratterizzazione del microbiota umano, altrimenti definita *profiling* del microbiota, permette ora di valutare ora, seppur in modo indiretto, le più importanti modificazioni che l'ambiente (*esposoma*) può esercitare sul genoma dell'ospite. Tale caratterizzazione, ora con dignità di test diagnostico, permette di riconsiderare il postulato

genotipo-fenotipo in condizioni fisiologiche e patologiche nell'infanzia e nell'età adulta mediante la individuazione degli enterogradienti del microbiota. Le informazioni meta-omiche che ne derivano possono complementare quelle dedotte dalle -omiche per la descrizione del genoma dell'ospite e dei suoi prodotti (**Fig. 1**).

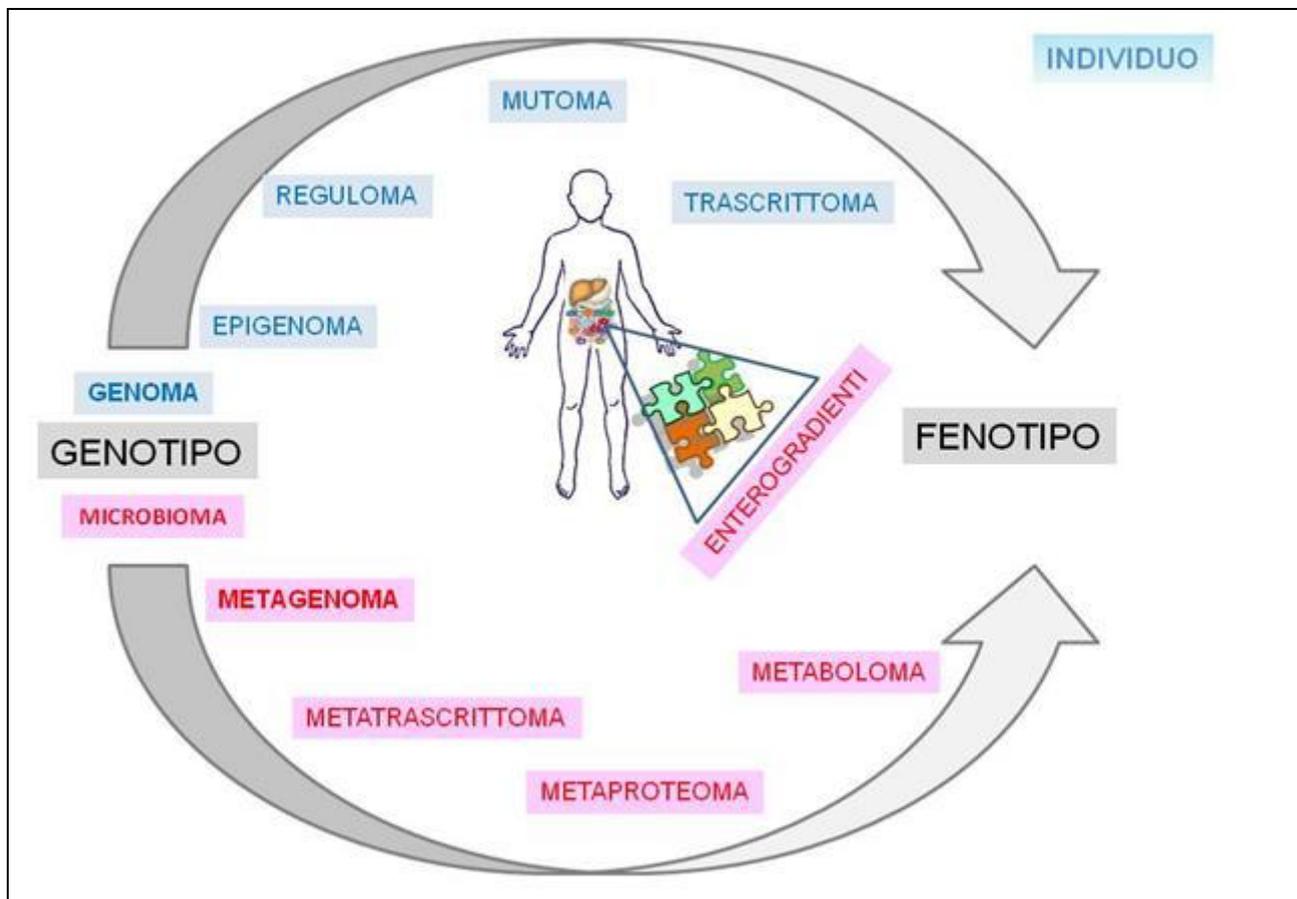


Figura 1. Interazioni individuali genotipo-fenotipo che includono la caratterizzazione del microbiota, ottenuta mediante applicazione di strategie omiche e meta-omiche integrate. Da: Putignani L, Dallapiccola B. Foodomics as part of the host-microbiota-exposome interplay. J Proteomics 2016; 147: 3-20.

Quando diversi fenotipi malattia, associati alla singola modificazione genetica, vengono catalogati e associati agli enterotipi microbici, l'insieme dei profili fenotipici diventa pleiotropico, e invece di organismo si parla di superorganismo, che implica il ruolo diretto o indiretto del microbiota sulle patologie umane. Per tale motivo, sono necessari gli strumenti avanzati della genomica, come ad esempio le tecniche di sequenziamento di seconda generazione, in grado di eseguire uno studio ottimale di comunità altamente complesse come il microbiota intestinale. Tali tecnologie superano i limiti che provengono dall'isolamento e dalla coltura microbiologica e sono in grado di correlare/comparare specifici profili batterici a patologie di varia natura.

Il microbiota e le sue applicazioni diagnostico-cliniche: lo stato dell'arte.

Questa rivoluzione indotta dallo sviluppo delle scienze omiche è ora entrata prepotentemente nelle attività diagnostico-cliniche legate agli studi sul microbiota

intestinale, come recentemente corroborato da numerose descrizioni di stati disbiotici associati ad eventi infiammatori⁴⁴, alle IBD⁴⁵, alla sindrome infiammatoria intestinale (IBS), caratterizzata anch'essa da importanti variazioni del microbiota intestinale, nonostante sindrome e non patologia, nelle quantità di Batteroidi e di Bifidobatteri significativamente ridotte, nell'aumento in Bacilli, Lattobacilli e Streptococchi⁴⁶, e ad altre patologie come l'obesità, la steatosi epatica^{22, 47, 48}, le sindromi metaboliche⁴⁹, le malattie metaboliche⁵⁰, fino alle anomalie del comportamento o ad alcune patologie neurologiche dello sviluppo, come l'autismo, la schizofrenia, l'ansia, e le infezioni microbiche nel periodo perinatale⁵¹⁻⁵³; le patologie neoplastiche^{54, 55}; il controllo eubiotico di infezioni a carico di Enterobacteriaceae multi-drug resistant (MDR)⁵⁶.

Applicazioni meta-omiche e frontiere dello studio microbiota intestinale in Medicina: sistemi attuali e futuri per studiare il microbiota umano.

Come discusso finora, l'avvento di piattaforme ad alto rendimento basate su tecniche molecolari avanzate ha aperto nuovi percorsi nella conoscenza profonda dei componenti del microbiota intestinale. Questi nuovi strumenti tecnologici hanno evidenziato la complessità dell'ecosistema microbiota ed esteso l'identificazione a nuove popolazioni batteriche non ancora caratterizzate, affrancandosi dai vecchi approcci coltura-dipendente.

Nonostante la composizione delle specie batteriche vari tra individui e cronologicamente per lo stesso individuo, le attività codificate dal microbioma appaiono più stabili. Questo non è sorprendente perché la maggior parte della popolazione microbica condivide un gruppo minimo di geni richiesti per l'adattamento all'ambiente intestinale. Così, studiando sia la diversità che la composizione di specie, così come le caratteristiche metaboliche, si creano delle premesse per comprendere a fondo lo stato di salute e quello di malattia in ogni età.

Oltre alla metagenomica, il microbiota viene attualmente analizzato avvalendosi della metabolomica per studiarne l'organizzazione metabolica. Mentre studi di *genome-wide association* hanno trovato associazioni tra variazione del genotipo e fenotipi della patologia, studi di *metabolome wide association* hanno correlato fenotipi metabolici ai fenotipi della patologia⁵⁷. Attraverso la produzione di composti antimicrobici, acidi grassi volatili e acidi biliari chimicamente modificati, il microbiota intestinale crea un ambiente metabolicamente molto reattivo, spesso descritto come bioreattore^{58, 59}.

Recenti studi, anche del nostro gruppo, hanno mostrato che analisi metaboliche ¹H-NMR, GC-MS di estratti fecali possono fornire importanti chiarimenti sulle differenze metaboliche interspecie dei componenti del microbiota⁶⁰, producendo informazioni diagnostiche importanti per le principali patologie intestinali⁵⁸. Basato sui componenti strutturali delle loro cellule, il microbiota intestinale comunica con l'ospite con un profilo di secrezione caratteristico e così partecipa al mondo metabolico dell'ospite. Questo secretoma o metaboloma delle piccole molecole è accessibile nelle feci e nelle urine⁶¹. I progressi delle tecnologie ¹H-NMR, GC-MS e LC-MS permettono di monitorare i cambiamenti in metaboliti, intesi come concentrazione e proprietà chimiche.

Profili metabolici ottenuti in combinazione con analisi multivariate, costituiscono ora

un nuovo approccio per esaminare la cooperazione metabolica ospite-microbiota rispetto al fenotipo, alla patologia e alla dieta⁶². In particolare, l'analisi combinata del metaboloma in diversi fluidi biologici, inclusi estratti di acque fecali, plasma ed urine è una strategia perseguibile per stabilire collegamenti tra la bioconversione degli ingredienti dei cibi non-digeribili, la loro bio-disponibilità e il loro effetto sul metabolismo dell'ospite, anche in relazione con la patologia in atto^{63, 64}.

In generale, quindi, le relazioni mutualistiche nel microbiota intestinale influenzano la "salute" metabolica, ne regolano l'equilibrio energetico, il metabolismo degli xenobionti, la resistenza alla colonizzazione dei patogeni, la maturazione del SI nel bambino e la sua salute nutrizionale. Pertanto, alcune differenze nel microbiota del neonato possono alterare vie metaboliche essenziali, con importanti implicazioni nello sviluppo del bambino e ricadute dirette sul suo stato di salute.

Su questa base, la progettazione di biomarker discovery correlata a disbiosi del microbiota per specifiche patologie può avere una ricaduta diagnostica diretta, applicando tecnologie metaproteomiche avanzate come la spettrometria di massa Triple-TOF alla tecnologia SWATH (Sequential Windows Acquisition of all Theoretical Precursors), con la quale la velocità e le modalità di processazione degli analiti dalle feci o dal sangue possono produrre profili qualitativi e quantitativi delle proteine/metaboliti differenzialmente espressi, in grado di fornire un grande serbatoio *in silico* di informazioni per ogni singolo paziente⁶⁵.

Con questo enorme impatto interdisciplinare e con un lavoro all'interfaccia tra la ricerca e la clinica, i microbiologi e gli specialisti in discipline "-omiche" possono ora comprendere il ruolo del microbiota intestinale in stati fisiologici e patologici, e possono assegnare caratteristiche (impronte digitali), in grado di definire alcuni "endofenotipi" umani.

Quello che è già chiaro è che il ruolo del microbiota nella salute umana è molto più importante di quanto non si credesse fino a poco tempo fa: *comprendere le dinamiche delle popolazioni batteriche e governarle, invece di aggredirle con antibiotici, potrebbe rivelarsi in futuro la strategia vincente per sconfiggere numerose patologie e i crescenti fenomeni di resistenze antimicrobiche*. Si potrebbero quindi gestire le comunità microbiche in termini del loro contenuto ed equilibrio metabolico. Il sequenziamento genico ha aperto la porta ad enormi territori inesplorati popolati da comunità con interazioni molto complesse. Il concetto classico di infezione associata ad un singolo organismo che invade il nostro corpo e si riproduce inducendo una serie di alterazioni non è più corretto. Si è scoperto, infatti, che certe patologie sembrano essere causate da squilibri nella popolazione di organismi che *comunicano* con l'ospite. Questo nuovo modello può essere allargato a varie patologie e non essere solo confinato ai processi infettivi. La ricerca attualmente ipotizza che alterazioni del microbiota siano alla base di molte patologie infiammatorie croniche, allergie, diabete, obesità. Più è elevata la diversità, minore è la probabilità che patogeni esterni possano invaderci e stabilirsi in ambienti interni al corpo umano. Infatti, se tutte le nicchie sono occupate, diventa difficile per gli 'invasori' collocarsi fisicamente e divenire operativi. Ma non sta solo nella 'competizione esclusiva' il ruolo del microbiota nella patogenesi: il nostro microbioma interagisce infatti con l'ambiente per dominare il *corredo genetico*²⁷.

Avremmo in sostanza due genomi: il genoma umano e il microbioma, e quindi, le fluttuazioni nella popolazione che costituisce il microbiota si tradurrebbero nella manifestazione di disbiosi e, quindi, nella successiva insorgenza di patologie (o nella loro remissione). L'abilità di governare tali fluttuazioni può rappresentare la Medicina del futuro, agendo su entità modificabili come quelle dei componenti del microbiota, contrariamente a quanto avviene per il genoma umano il cui contenuto genico non può essere modificato.

Il futuro del microbiota è già presente nell'attuale pratica diagnostica e clinica

Consortium Ospedale Pediatrico e Centro IRCCS Bambino Gesù (OPBG) per la generazione di profili clinico-omici associati a tratti genotipo-fenotipo pediatrici

Una rete di ricercatori e clinici di OPBG, collegata con le altre istituzioni accademiche ed ospedaliere nazionali e internazionali, sta generando una *biobanca di riferimento di campioni fecali per lo studio delle malattie pediatriche* associate alla disbiosi intestinale e alla modificazione del microbiota intestinale. Il Consorzio sta generando profili meta-omici integrati di microbiota per le diverse patologie per le quali vi è evidenza di un legame diretto o indiretto tra la flora intestinale e alterazione sintomatologico-clinica. Queste mappe descrivono le comunità microbiche nel loro insieme, mettendo in relazione i filotipi caratterizzati ai cambiamenti metabolici e alle condizioni cliniche del paziente (fenomica) e comparandoli a quelli di soggetti sani (indagine epidemiologica), in studi caso-controllo.

L'iniziativa prevede la caratterizzazione di un grande numero di campioni pediatrici (fecali, salivari e urine) per produrre profili meta-omici di microbiota da correlare ad allattamento, svezzamento e alimentazione, in condizioni fisiologiche, e a fenotipi malattia nel caso delle principali patologie pediatriche. Contestualmente, la biobanca si sta arricchendo di campioni fecali e di altra origine associati a condizioni fisiologiche di soggetti sani. Una importantissima "survey" epidemiologica ci ha permesso di realizzare quella che crediamo sia l'unica biobanca di riferimento di campioni fecali da individuo sano per lo studio differenziale del microbiota in condizioni patologiche e di riferimento. Il campionamento di microbioti fecali da popolazione, stratificati per età e per genere, ci ha permesso di stabilire un algoritmo per la caratterizzazione, su base matematica, dello stato di simbiosi o eubiosi del microbiota, assegnando una variabilità associata a malattia e grado di disbiosi, su base metagenomica. A questo proposito, il monitoraggio della disbiosi intestinale e la sua classificazione in intervalli diagnostico-clinici può aiutare a decifrare le associazioni fenotipo-genotipo di alterazione del microbiota intestinale in un approccio integrato dei dati omici generati all'interno di coorti caso-controllo di grandi dimensioni. Lavorando su larga scala, il microbiota intestinale e i modelli di infiammazione dell'ospite possono essere integrati con le abitudini alimentari, in relazione ai vincoli genetici dell'ospite ed epigenetici, fornendo profili di disbiosi intestinale che fungono da indicatori del rischio nei casi pre-clinici. Il monitoraggio della disbiosi intestinale può ora supportare nuovi programmi di prevenzione personalizzati nel caso delle IBD e IBS, generando strumenti di sistema di supporto alle decisioni (DSS) cliniche per la modulazione e reversione da profilo patologico del microbiota a fisiologico attraverso: i) somministrazione di probiotici mirati e specifici per ogni particolare patologia; ii) valutazione di profili nutrizionali ottimizzati; fino alla modificazione più radicale che consiste nel iii) trapianto del microbiota intestinale.

Tali DSS, che OPBG sta sviluppando come strumenti diagnostico-clinici, includono:

1. profili di disbiosi del microbiota intestinale basati sull'integrazione di dati omici, associati ad alto rischio di insorgenza o di ricorrenza, utilizzando IBD come modello;
2. identificazione di marcatori microbici e biomarcatori molecolari di salute e malattia nella IBD e nelle malattie affini, direttamente correlate ad alterazioni del microbiota intestinale;
3. protocolli basati su dati omici per la diagnostica di laboratorio;
4. applicazioni (app) informatica per la gestione da parte dello stesso paziente dei profili dietetici che meglio possono modulare il microbiota intestinale, sulla base di un punteggio basato sul livello della disbiosi intestinale, condivisibile con i medici che possono valutare in remoto stile di vita nutrizionale e modifiche derivate del microbiota intestinale.
5. Produzione di profili di dati omici, da conservare mediante warehousing e da condividere con clinici e ricercatori interessati alla correlazione tra microbiota intestinale e storia naturale della IBD-IBS.
6. Programmi di trapianto fecale

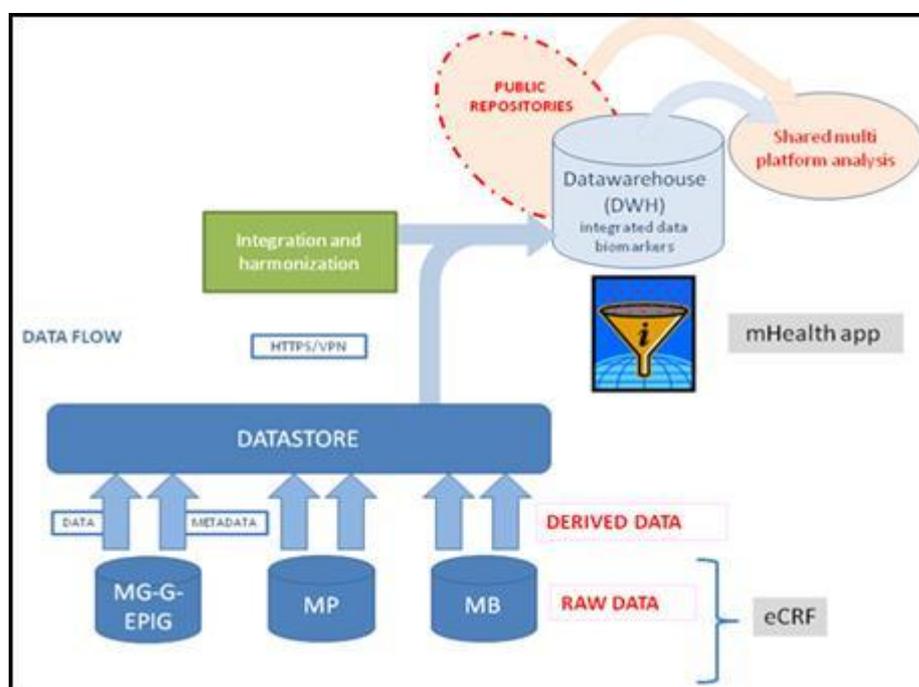


Figura 2. Schema di generazione, integrazione e conservazione di dati omici generati per l'analisi del microbiota intestinale in OPBG. Da: Putignani L, Dallapiccola B. Foodomics as part of the host-microbiota-exposome interplay. J Proteomics 2016; 147: 3-20.

BIBLIOGRAFIA

1. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2369-79.
2. Zaneveld JR, McMinds R, Vega Thurber R. Stress and stability: applying the Anna Karenina principle to animal microbiomes. *Nat Microbiol* 2017; 2: 17121.
3. Del Chierico F, Vernocchi P, Petrucca A, et al. Phylogenetic and Metabolic Tracking of Gut Microbiota during Perinatal Development. *PLoS One*. 2015; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137347>.
4. Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R. Unique aspects of the perinatal immune system. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 495-507.
5. Waldmann H. Mechanisms of immunological tolerance. *Clin Biochem* 2016; 49: 324-8.
6. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-40.
7. Altomare A, Putignani L, Del Chierico F, et al. Gut mucosal-associated microbiota better discloses Inflammatory Bowel Disease differential patterns than fecal microbiota. *Digest Liver Dis* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.021>
8. Putignani L, Del Chierico F, Vernocchi P, et al. Gut Microbiota Dysbiosis as Risk and Premorbid Factors of IBD and IBS Along the Childhood-Adulthood Transition. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 487-504.
9. Young GR, Smith DL, Embleton ND, et al. Reducing Viability Bias in Analysis of Gut Microbiota in Preterm Infants at Risk of NEC and Sepsis. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 237.
10. Marchix J, Goddard G, Helmuth MA. Host-Gut Microbiota Crosstalk in Intestinal Adaptation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6:149-62.
11. Pammi M, Cope J, Tarr PI, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* 2017; 5: 31.
12. Connell JH, Slatyer RO. Mechanisms of succession in natural communities and their role in community stability and organization. *Am Nat* 1977; 111: 1119-44.
13. Palmer C, Bik EM, Di Giulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5: e177.
14. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *PNAS* 2011; 108: 4578-85.
15. White RA, Bjørnholt JV, Baird DD, et al. Novel developmental analyses identify longitudinal patterns of early gut microbiota that affect infant growth. *PLoS Comput Biol* 2013; 9:e1003042.
16. Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr* 1999; 46: 353-82.
17. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics Reduce the Risk of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Neonatology* 2009; 97: 93-9.
18. Young C, Sharma R, Handfield M, Mai V, Neu J. Biomarkers for infants at risk for necrotizing enterocolitis: clues to prevention? *Pediatr Res* 2009; 65: 91R-97R.
19. Putignani L, Carsetti R, Signore F, Manco M. Additional maternal and nonmaternal factors contribute to microbiota shaping in newborns. *PNAS* 2010; 107: E159.

20. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *PNAS* 2010; 107: 11971-5.
21. Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans ADL. Molecular Monitoring of Succession of Bacterial Communities in Human Neonates. *Appl Environ Microbiol*, 2002; 68: 219-26.
22. Del Chierico F, Abbatini F, Russo A, et al. Gut Microbiota Markers in Obese Adolescent and Adult Patients: Age-Dependent Differential Patterns. *Front Microbiol* 2018; 9: 1210. doi: 10.3389/fmicb.2018.01210.
23. Han YS, Ha EA, Park HS, Kim YJ, Lee SS. et al. Relationships between pregnancy outcomes, biochemical markers and pre-pregnancy body mass index. *Int J Obes* 2010; 35: 570-7.
24. Del Chierico F, Vernocchi P, Bonizzi L, et al. Early-life gut microbiota under physiological and pathological conditions: the central role of combined meta-omics-based approaches. *J Proteomics* 2012; 75: 4580-7.
25. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev* 2010; 31: 817-44.
26. Hochberg Z, Feil R, Constancia M, et al. Child Health, Developmental Plasticity, and Epigenetic Programming. *Endocr Rev* 2011; 32: 159-224.
27. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018; 555: 210-5.
28. Putignani L, Dallapiccola B. Foodomics as part of the host-microbiota-exposome interplay. *J Proteomics* 2016; 147: 3-20.
29. Bashan A, Gibson TE, Friedman J, et al. Universality of human microbial dynamics. *Nature* 2016; 534: 259-62.
30. Russell SL, Finlay BB. The impact of gut microbes in allergic diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 563-9.
31. Manco M. Gut Microbiota and Developmental Programming of the Brain: From Evidence in Behavioral Endophenotypes to Novel Perspective in Obesity. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 109
32. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *PNAS* 2005; 102: 11070-5.
33. Santacruz A, Collado M, García-Valdés L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr* 2010; 104: 83-92.
34. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest *Nature* 2006; 444: 1027-31.
35. Murphy E, Cotter P, Hogan A, et al. Divergent metabolic outcomes arising from targeted manipulation of the gut microbiota in diet-induced obesity. *Gut* 2013; 62: 220-6.
36. Benson AK, Scott AK, Legge R, et al., Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *PNAS* 2010; 107: 18933-8.

37. Rogers GB, Carroll MP, Hoffman LR, Walker AW, Fine DA, Bruce KD. Comparing the microbiota of the cystic fibrosis lung and human gut. *Gut Microbes* 2010; 1: 85-93.
38. Strong TV, Boehm K, Collins FS. Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA in the human gastrointestinal tract by in situ hybridization. *J Clin Invest* 1994; 93: 347-54.
39. Drasar BS, Barrow PA. *Intestinal Microbiology*. Washington 1985. American Society for Microbiology.
40. Vernocchi P, Del Chierico F, Russo A, et al. Gut microbiota signatures in cystic fibrosis: loss of host CFTR function drives the microbiota enterophenotype. *PLoS ONE* 13(12): e0208171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208171>.
41. Teichgräber V, Ulrich M, Endlich N, et al. Ceramide accumulation mediates inflammation, cell death and infection susceptibility in cystic fibrosis. *Nat Med* 2008; 14: 382-91.
42. Becker KA, Riethmüller J, Lüth A, Döring G, Kleuser B, Gulbins E. Acid Sphingomyelinase Inhibitors Normalize Pulmonary Ceramide and Inflammation in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42: 716-24.
43. Vernocchi P, Del Chierico F, Quagliariello A, Ercolini D, Lucidi V, Putignani L. A Metagenomic and in Silico Functional Prediction of Gut Microbiota Profiles May Concur in Discovering New Cystic Fibrosis Patient-Targeted Probiotics. *Nutrients* 2017; 9: 1342. doi: 10.3390/nu9121342.
44. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. 2012, *Nature* 2012; 482: 179-85.
45. Iebba V, Aloï M, Civitelli F, Cucchiara S. Gut microbiota and pediatric disease. *Dig Dis* 2011; 29: 531-9.
46. Salonen A, Nikkilä J, Jalanka J, et al. Comparative analysis of fecal DNA extraction methods with phylogenetic microarray: Effective recovery of bacterial and archaeal DNA using mechanical cell lysis. *J Microbiol Methods* 2010; 81: 127-34.
47. Compare D, Coccoli P, Rocco A, et al. Gut–liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 471-6.
48. Nobili V, Putignani L, Mosca A, et al. Bifidobacteria and lactobacilli in the gut microbiome of children with non-alcoholic fatty liver disease: which strains act as health players? *Arch Med Sci* 2018; 14: 81-7.
49. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescent. *NEJM* 2004; 350: 2362-74.
50. Hosseini E, Grootaert C, Verstraete W, Van de Wiele T. Propionate as a Health-promoting Microbial Metabolite in the Human Gut. *Nutrition Reviews* 2011; 69: 245-8.
51. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* 2010; 16: 444-53.
52. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 2011; 60: 307-17.
53. Quagliariello A, Del Chierico F, Russo A, et al. Gut Microbiota Profiling and Gut-Brain Crosstalk in Children Affected by Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *Front Microbiol* 2018; 9: 675. doi: 10.3389/fmicb.2018.00675.

54. Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018; 69: 107-20.
55. Botticelli A, Zizzari I, Mazzuca F, et al. Cross-talk between microbiota and immune fitness to steer and control response to anti PD-1/PDL-1 treatment. *Oncotarget* 2017; 8: 8890-9.
56. Del Chierico F, Cardile S, Pietrobattista A, et al. Liver Transplantation and Gut Microbiota Profiling in a Child Colonized by a Multi-Drug Resistant *Klebsiella pneumoniae*: A New Approach to Move from Antibiotic to "Eubiotic" Control of Microbial Resistance. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1280. doi: 10.3390/ijms19051280.
57. Chadeau-Hyam M, Ebbels TM, Brown IJ, et al. Metabolic profiling and the metabolome-wide association study: significance level for biomarker identification. *J Proteome Res* 2010; 9: 4620-7.
58. Martin FP, Sprenger N, Montoliu I, Rezzi S, Kochhar S, Nicholson JK. Dietary modulation of gut functional ecology studied by fecal metabolomics. *J Proteome Res* 2010; 9: 5284-95.
59. Vitali B, Ndagijimana M, Cruciani F, et al. Impact of a symbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles. *BMC Microbiol* 2010; 10: 4. doi.org/10.1186/1471-2180-10-4.
60. Saric J, Wang Y, Li J, et al. Species variation in the fecal metabolome gives insight into differential gastrointestinal function. *J Proteome Res* 2008; 7: 352-60.
61. Li BJZ, Absher DM, Tang H, et al. Worldwide Human Relationships Inferred from Genome-Wide Patterns of Variation. *Science* 2008; 319: 1100-4.
62. Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 431-8.
63. Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology* 2016; 65: 451-64.
64. Young SP, Wallace GR. Metabolomic analysis of human disease and its application to the eye. *J Ocul Biol Dis Infor* 2009; 2: 235-42.
65. Di Girolamo F, Del Chierico F, Caenaro G, Lante I, Muraca M, Putignani L. Human serum proteome analysis: new source of markers in metabolic disorders. *Biomarkers Med* 2012; 6: 759-73.

Prof.ssa Lorenza Putignani, Unità di Parassitologia, UOC Microbiologia-Parassitologia-Virologia; Unità di Microbioma Umano, Area di Malattie Genetiche e Rare, Polo Ricerca di San Paolo, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Prof.ssa Federica Del Chierico, Unità di Microbioma Umano, Area di Malattie Genetiche e Rare, Polo Ricerca di San Paolo, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Prof. Andrea Onetti Muda, Dipartimento dei Laboratori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Prof. Bruno Dallapiccola, Direzione Scientifica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Per la corrispondenza: lorenza.putignani@opbg.net

Simposio

11 dicembre 2018

Ruolo e funzione dei Comitati Etici, alla luce della nuova Normativa Europea

Moderatore: Paola Grammatico

Dalle origini al Nuovo Regolamento Europeo per le Sperimentazioni Cliniche

G. Spera, R. Poscia

Introduzione

La Bioetica è lo studio delle questioni etiche emerse con l'avanzare della scienza, come ad esempio è accaduto per branche come quelle della biologia e della medicina. La Bioetica tuttavia appare come una disciplina a carattere multidisciplinare, coinvolgendo infatti vari ambiti quali la filosofia, il diritto, la filosofia della scienza, la Medicina, la Bioetica clinica, la biologia, la giurisprudenza, il biodiritto, la sociologia e la biopolitica, nelle diverse visioni morali, atee, agnostiche, spirituali e religiose.

L'etimologia della parola è da ricercarsi nella lingua greca con ἦθος, èthos, che vuol dire *consuetudine, comportamento* e βίος, bios, che significa *vita*. È una disciplina relativamente recente, il termine viene utilizzato per la prima volta da Fritz Jahr, che nel 1927, prendendo spunto dall'imperativo categorico kantiano, parlò di "imperativo bioetico", secondo il quale tutti gli esseri viventi hanno diritto al rispetto e devono essere trattati non come mezzi, ma come fine in sé stessi.

Tuttavia il termine Bioetica, inteso nel significato attuale, proviene dall'oncologo statunitense Van Rensselaer Potter, che lo utilizzò nel 1970 in un articolo pubblicato sulla rivista dell'Università del Wisconsin "*Perspectives in Biology and Medicine*" dove si scriveva di «Bioetica: la scienza della sopravvivenza».

Potter spiegava il termine Bioetica come la scienza che consentisse all'uomo di sopravvivere utilizzando i suoi valori morali di fronte all'evolversi dell'ecosistema. La Bioetica doveva essere «un'ecologia globale di vita».

In senso più aderente alla filosofia André Hellegers considerava la Bioetica come un nuovo aspetto del dialogo socratico capace cioè di far interloquire la medicina, la filosofia e l'etica alla ricerca di verità condivise.

Questa definizione venne in seguito giudicata troppo riduttiva da Warren Reich, che

nella sua "Enciclopedia della Bioetica" elaborò questa definizione globale: «Lo studio sistematico delle dimensioni morali - inclusa la visione morale, la condotta e le politiche - delle scienze della vita e della salute, utilizzando varie metodologie etiche e con un'impostazione interdisciplinare» dove si dava maggiore valore alla morale. Si trattava dunque di uno «studio sistematico delle dimensioni morali delle scienze della vita e della salute» includendovi anche i problemi sociali e ambientali legati alla salute.

L'articolo di Daniel Callahan tratto dalla *Encyclopedia of Bioethics*, 3a edizione asserisce che la Bioetica è un campo relativamente moderno che ha raggiunto notevoli progressi nelle scienze biomediche, ambientali e sociali. Questi progressi hanno portato ad un nuovo mondo caratterizzato da conoscenze scientifiche allargate e da una forte innovazione tecnologica e hanno anche modificato per sempre ciò che può essere fatto in merito alle vulnerabilità della natura, del corpo e della mente umana, e alla cura, miglioramento e allungamento della vita umana.

La Bioetica rappresenta una trasformazione radicale del più antico e più tradizionale ambito dell'etica medica; è anche vero che, fin dall'antichità, i guaritori sono stati obbligati a confrontarsi con la paura dell'uomo per le malattie e la morte e con i limiti imposti dalla limitatezza umana.

Contesto Storico

Per comprendere appieno la nascita della Bioetica come disciplina è necessario comprendere le ragioni che sono state alla base del suo sviluppo. Secondo l'analisi di Daniel Callahan, possiamo prendere gli anni '60 come riferimento temporale. Quegli anni portarono alla confluenza di due sviluppi importanti, uno scientifico e un altro culturale. Nella biomedicina, gli anni '60 furono un'epoca di straordinari progressi tecnologici. Si è assistito all'avvento della dialisi renale, dei trapianti di organi, degli aborti terapeutici, della pillola contraccettiva, della diagnosi prenatale, dell'ampio uso delle unità di terapia intensiva e dei respiratori artificiali, al grande cambiamento dalla "morte in casa" alla "morte in ospedale" e ai primi bagliori dell'ingegneria genetica. Si tratta di una notevole gamma di sviluppi tecnologici, risultato palpabile del grande slancio nella ricerca e applicazione biomedica di base che seguì la Seconda Guerra Mondiale.

Riguardo a tale conflitto è necessario apporre un inciso: norme etiche per la tutela della sperimentazione clinica sull'uomo infatti, furono già affrontate durante il processo di Norimberga nel 1946, al termine del quale venne elaborato il Codice di Norimberga, che rappresentò il primo strumento giuridico internazionale di regolamentazione sulla sperimentazione umana. Nel codice si stabilì che la persona sottoposta a ricerca clinica deve essere informata sulle modalità, gli scopi e i rischi prevedibili e deve esprimere in maniera esplicita il proprio consenso.

Allo stesso tempo ci fu un grande risveglio nei riguardi delle calamità naturali causate dall'appetito umano verso il progresso economico e il dominio della natura. Tutto ciò pose un'incredibile serie di problemi morali, difficili e apparentemente nuovi. La Bioetica, come campo di indagine, potrebbe non essere emersa in modo così forte e insistente se non fosse stato per una serie di sviluppi culturali paralleli. Questi anni posero anche le basi per la proliferazione di un'impressionante gamma di sforzi verso una riforma culturale e sociale. Fu l'epoca del movimento dei diritti civili, che diede agli africani

d'America e ad altri gruppi di colore nuovi diritti e possibilità. In questo periodo ci fu il ritorno del femminismo come potente movimento sociale e l'estensione alle donne di alcuni diritti prima ad esse negati. Fu anche l'era di un nuovo accento sull'individualismo, sotto molti punti di vista conseguenza del benessere e della mobilità del dopoguerra e della trasformazione di molte istituzioni tradizionali, famiglia inclusa, chiese e scuole. Fu un periodo che mise sotto gli occhi dell'umanità le enormi possibilità che le scienze naturali offrono in materia di lotta alle malattie e alla morte, insieme ad una serie di radicali cambiamenti negli stili di vita.

Alcune di queste opportunità erano state prospettate nell'importante volume *Medicine and Morals*, scritto da Joseph Fletcher, un teologo episcopale che ad un certo punto rigettò i suoi credo religiosi. Egli celebrò il potere della medicina moderna per liberare gli esseri umani dalla morsa della natura, mettendo invece nelle loro mani il potere di plasmare le loro vite a loro piacimento. Questa visione iniziò ad essere prevalente durante gli anni '60. Quel decennio combinò i progressi medici che sembravano presagire l'eventuale "conquista" della natura, con i cambiamenti culturali portando in questo modo l'individuo a credere di poter assumere il controllo del proprio destino.

Essi modificarono per prima cosa le opinioni tradizionali, l'obiettivo e il significato della salute umana e infine l'idea stessa di ciò che significa vivere una vita da uomo. La medicina è stata trasformata da una disciplina diagnostica e palliativa in un potente agente in grado di curare le malattie ed effettivamente prevenire la morte. La "salute" umana rientra sempre di più nella definizione dell'OMS del 1974 con la sua enfasi sulla salute come "stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non solo la pura assenza di malattie o infermità". Nozioni tradizionali di come vivere la vita sono state stravolte da aspettative di vita più lunghe, dal controllo delle nascite e da potenti agenti farmacologici in grado di modificare le sensazioni e il pensiero. L'avvento della Bioetica può essere visto come la principale risposta sociale a questi importanti cambiamenti.

Secondo Potter, tuttavia, il progresso tecnico-scientifico è ambivalente poiché da una parte esso contiene la possibilità di miglioramento delle condizioni di vita ma anche di autodistruzione dello stesso genere umano. Così come sono molteplici i settori di cui si occupa la biologia, così lo sono i motivi di allarme, con la creazione di due tematiche fondamentali per la Bioetica: l'applicazione delle conoscenze biologiche in ambito bellico e la ricerca nel campo agro-alimentare (ciò negli anni '70 darà vita alla nascita di numerosi movimenti ecologisti).

Storia dell'etica medica

I principi e i valori che, sin dall'antichità, hanno governato la pratica professionale della Medicina (attraverso i giuramenti e i codici deontologici) obbligavano il medico ad agire sempre per il massimo beneficio del paziente, vietando qualsiasi intervento che potesse arrecargli danno o che andasse contro i valori morali prevalenti nella società. Naturalmente, i contesti culturali erano diversi, quindi anche i criteri e i valori. L'etica medica antica metteva l'accento sul carattere e le virtù richieste al medico che esercitava l'arte. Egli doveva avere un certo portamento che ne definisse il profilo o stile professionale (etichetta), includendo l'essere in buona salute, non sovrappeso, allegro, sereno, riservato ma deciso e educato.

Capostipite del concetto di codice deontologico, pur considerando le limitazioni del caso, fu Ippocrate (460 a.C. - 377 a.C.), considerato come il padre della medicina. Ovviamente la medicina era ancor lontana dall'essere come la si intende attualmente. Per Ippocrate infatti il rapporto con la divinità era strettamente correlato, considerando infatti la malattia come una forma di disequilibrio dovuto alle divinità. Il medico dunque non poteva non essere "iniziato" ai misteri dell'arte. Tant'è che egli affermava: «*Le cose sacre non devono essere insegnate che alle persone pure; è un sacrilegio comunicarle ai profani prima di averli iniziati ai misteri della scienza.*»

All'interno del giuramento troviamo vari assunti che possono essere considerati attuali, sia per quello che riguarda il concetto di riservatezza, il concetto di uguaglianza nel dispensare le cure e soprattutto del dialogo tra medico e paziente: "*Se ti udrà un medico di schiavi, ti rimprovererà: "Ma così tu rendi medico il tuo paziente!" proprio così dovrà dirti, se sei un bravo medico*".

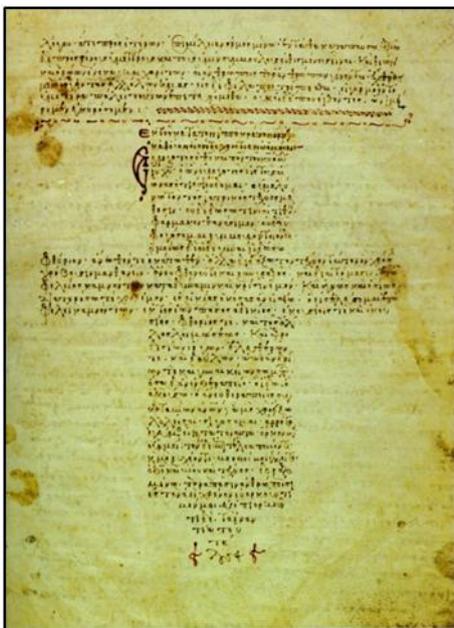


Figura 1: Il giuramento di Ippocrate da un manoscritto bizantino dell'XI secolo

Il giuramento di Ippocrate, databile approssimativamente al IV sec. a.C. fornisce le basi di un primo codice deontologico che farà da riferimento alla professione medica fino alla metà del XX secolo (Fig. 1). Il giuramento indicava quali fossero le pratiche da seguire secondo la cultura del tempo, coinvolgendo esclusivamente la setta dei medici ippocratici. Secondo i principi del giuramento le sole garanzie per i pazienti circa le intenzioni del medico erano rappresentate dal controllo che la stessa comunità medica andava a porre in essere. Tuttavia, appare improbabile che il contenuto di tale assunto venisse applicato effettivamente nell'antichità, in quanto più che l'etica deontologica del giuramento, nell'antichità era fortemente presente l'etica teleologica delle virtù di origine platonica.

Probabilmente raggiunse il titolo di codice deontologico, da intendere in senso moderno, solo in epoca cristiana. Dall'XI secolo l'etica medica occidentale pose l'accento sui precetti morali del cattolicesimo, ponendo enfasi sui doveri e i principi ai quali il medico doveva sottostare. L'accento si sposta sul valore sacro di ogni vita umana, sul significato teologico dell'assistenza al malato con l'istituzione degli ospedali. Nel Medioevo si fece strada il concetto pragmatico che la pratica della medicina fosse un privilegio che richiedeva formazione e abilità e che quindi implicasse responsabilità, nonché il principio che il medico dovesse prendersi cura anche dei casi gravi o senza speranza, cosicché l'imperativo di prolungare la vita diventava una responsabilità medica.

Nell'età post-illuminista l'etica medica acquisisce i temi legati ai rapporti tra medico e società. Nasce la figura del medico-ricercatore; la Bioetica comprende i temi inerenti il rapporto tra medico e società, la giustizia, la professionalità e la politica sanitaria. La società comincia a migliorare le conoscenze della fisiopatologia umana e la figura del medico guadagna prestigio scientifico tramite la sperimentazione: siamo agli esordi del metodo sperimentale.

Tappa fondamentale in questo percorso è rappresentata dalla revisione del fenomeno del paternalismo medico; è nei primi anni dell'800 che Sir Thomas Percival segna la nascita della deontologia professionale tramite il *Code of Medical Ethics* nel quale la figura del medico viene interpretata quale "ministro del paziente", soggetto dell'atto medico ma con spirito di servizio al malato, al suo bene e al suo stato di salute.

Dal 1945 sono stati adottati da differenti organizzazioni vari codici per una appropriata e responsabile conduzione degli esperimenti sull'uomo nella ricerca medica.

Il Codice di Norimberga (1946)

L'evento traumatico che determinò una svolta nell'etica medica fu la scoperta dei



crimini commessi dai medici nei campi di concentramento nazisti. Questi medici giustificavano la loro condotta immorale richiamandosi al dovere del medico di ubbidire, come gli altri cittadini, alle leggi dello Stato e al principio utilitaristico secondo il quale, durante un conflitto, la ricerca deve anteporre gli interessi della società a quelli del singolo. Nel corso del dibattimento processuale contro i medici nazisti emerse che anche al di fuori della Germania erano state condotte sperimentazioni su soggetti umani,

contrari a un'etica rispettosa dei diritti fondamentali della persona. Ciò indusse il tribunale di Norimberga, chiamato a giudicare i crimini del nazismo, a includere nella sentenza un decalogo etico per ogni ricerca clinica su soggetti umani (Fig. 2).

Vennero dunque abbandonati i propositi ipocratici della cura individuale del malato per assecondare gli "interessi superiori" della nuova scienza.

Dichiarazione di Ginevra (1948)

La **Dichiarazione di Ginevra** fu adottata dall'Assemblea della World Medical Association a Ginevra nel 1948, ed emendata nel 1968, 1984, 1994, 2005 e 2006. È una dichiarazione di medici dedicata ad un'umanizzazione della medicina, una dichiarazione particolarmente importante dopo i crimini medici che erano stati commessi dal nazifascismo in Germania. Venne emendata al fine di contrastare il carattere autoritario del Codice di Norimberga (CDN). Anche gli stessi fautori del Codice non poterono non apprezzare il carattere universale dei principi stabiliti in seguito al processo,

che al contrario era rimasto strettamente legato alle atrocità naziste, limitato anche dal suo carattere prettamente legalistico. I principi da esso enunciati erano considerati troppo "assoluti" per essere passibili di applicazione nell'ambito della moderna attività di ricerca.

L'eredità del CDN fu la World Medical Association (WMA). Nata da una proposta della British Medical Association nel 1945, la WMA divenne realtà nel 1947 a Parigi e assunse da subito il ruolo di principale interlocutore del mondo medico mondiale nelle questioni di levatura internazionale. Gli avvenimenti e le violazioni perpetrate nell'ambito dell'attività medica e di ricerca spinsero quindi la neonata WMA ad assegnare ad un Comitato di Studio il compito di preparare una "Carta della Medicina", che potesse essere adottata con un vero e proprio giuramento da ogni medico nel mondo che fosse in procinto di intraprendere l'esercizio della professione. Prima di allora, ai membri della WMA veniva richiesto di sottoscrivere il testo del giuramento prodotto dai medici del paese dal quale provenivano. Un problema di difformità che avrebbe potuto causare anche discordanze nell'attività medica. I lavori della Commissione di studio durarono due anni. Il "Giuramento" fu presentato infine durante la II Assemblea Generale della WMA e prese il nome di "Dichiarazione di Ginevra". La "Dichiarazione di Ginevra" fu la risposta diretta della WMA al Codice di Norimberga: pur continuandone il carattere garantista per ciò che riguardava la tutela dei diritti fondamentali dei pazienti, essa si proponeva di essere un adattamento - contestualizzato secondo le mutate esigenze del mondo medico del secondo dopoguerra - del più antico "Giuramento d'Ippocrate". Ed è proprio questo il segnale che una stessa "ratio" era alla base dei documenti di Norimberga e di Ginevra. Fu proprio durante la stesura dei principi che avrebbero poi portato alla definizione del CDN, che Alexander e Ivy, si proposero di puntare al recupero di quelli che erano stati i principi fondamentali della medicina della Scuola Ippocratica, ovvero il principio di beneficenza dell'attività medica, la relativizzazione della figura del paziente, l'utilità dell'attività medica, l'importanza del rapporto medico curante-paziente.

Il testo si proponeva di porre il medico e il fisiologo in una posizione di responsabilità, alla stregua del CDN, il cui richiamo però non fosse rivolto all'eliminazione delle ingiustizie che erano state commesse secondo la "ratio" del "mai più", ma rivolta in un senso propositivo, secondo il quale le "Human Laws" devono essere e devono continuare ad essere sempre l'unità di misura alla quale bisogna riferirsi, anche durante lo svolgimento dell'attività medica e di ricerca.

La precedente versione è stata sottoposta ad un lungo processo di revisione, durato circa 2 anni, in cui sono stati recepiti tutti i commenti e le proposte di modifica, al fine di rendere più moderno il testo della dichiarazione (Tab. 1).

La Dichiarazione di Helsinki (1964-2013)

Due linee di normative si svilupparono, quindi, come seguito della stesura del CDN: la dottrina dei "diritti dell'uomo", culminata nella Dichiarazione Universale dei diritti dell'uomo del 1948, e l'approvazione via via aggiornata di linee-guida specifiche per l'etica della sperimentazione, emanate da organismi internazionali, come la WMA cui si deve la famosa Dichiarazione di Helsinki, emanata nel 1964 e successivamente rivista più volte (l'ultima nell'ottobre del 2013).

1. Il soggetto volontariamente dà il proprio consenso a essere sottoposto a un esperimento. Prima di dare il consenso, la persona deve conoscere: natura, durata e scopo della sperimentazione clinica, il metodo e i mezzi con cui sarà condotta, eventuali effetti sulla salute e sul benessere della persona, eventuali pericoli cui sarà sottoposta.
2. L'esperimento dovrà essere tale da fornire risultati utili al bene della società; la natura dell'esperimento non dovrà essere né casuale, né senza scopo.
3. Ci dovrà essere una pianificazione dell'esperimento sulla base degli esperimenti in fase preclinica in vivo, e sulla base della conoscenza approfondita della malattia
4. L'esperimento dovrà essere condotto in modo tale da evitare ogni sofferenza o lesione fisica o mentale che non sia necessaria.
5. Non si deve eseguire la sperimentazione se a priori si è a conoscenza che tale sperimentazione possa causare danni o morte.
6. Il grado di rischio da correre non dovrà oltrepassare quello dei vantaggi, determinati dalla rilevanza umanitaria del problema che l'esperimento dovrebbe risolvere.
7. Si dovrà fare una preparazione tale da evitare che il soggetto abbia lesioni, danni o morte.
8. L'esperimento potrà essere condotto solo da persone scientificamente adeguate e qualificate, con il più alto grado di attenzione verso la sperimentazione e l'essere umano.
9. Nel corso dell'esperimento il soggetto umano dovrà avere la libera facoltà di porre fine ad esso se ha raggiunto uno stato fisico o mentale per cui gli sembra impossibile continuarlo.
10. Durante l'esperimento lo scienziato responsabile deve essere pronto a interromperlo in qualunque momento se indotto a credere che la continuazione dell'esperimento comporterebbe probabilmente lesioni, invalidità o morte per il soggetto umano.

Tabella 1: I Dieci Punti del Codice di Norimberga.

La Dichiarazione di Helsinki fu sviluppata dalla WMA come un insieme di principi etici riguardanti tutta la comunità medica per ciò che concerne la sperimentazione umana. È quindi considerata la pietra miliare dell'etica della ricerca umana, sebbene non possieda strumenti di *impegno legale* nella legislatura internazionale. Fornisce linee guida sia a livello teorico che pratico. Prima del codice di Norimberga promulgato nel 1947 non esisteva alcun codice che regolasse gli aspetti etici della ricerca umana.

La Dichiarazione sviluppò i primi dieci principi indicati nel Codice di Norimberga, e li riportò nella Dichiarazione di Ginevra dell'Associazione Medica Mondiale (1948), una dichiarazione di doveri etici per i medici.

La Dichiarazione riflette i cambiamenti nella pratica medica dal termine *sperimentazione umana*, usato nel codice di Norimberga. Un evidente cambiamento rispetto a Norimberga fu il mitigare le condizioni per il consenso, *assolutamente essenziali* e restrittive nel codice del 1947.

Successivamente, nel 2007, ebbe inizio la stesura della sesta e penultima revisione, che terminò nell'agosto del 2008.

Nell'ultima revisione della Dichiarazione di Helsinki viene inoltre ribadita e sostenuta la necessità di registrare tutti gli studi clinici in corso in un database pubblico a cui possano accedere sia medici e ricercatori ma anche gli stessi pazienti, per evitare di ripetere ricerche e aiutare medici e pazienti ad avere un quadro più ampio sugli studi in corso, in base a cui prendere determinate decisioni.

Nel documento viene anche affrontata la necessità di pubblicare i risultati di questi studi, anche se negativi, ma viene fatto in maniera generica non garantendo di fatto, la possibilità di avere accesso ai dati originali degli studi clinici controllati, ed impedendo a tutti i soggetti coinvolti nella ricerca medica di essere informati circa gli esiti e i risultati dello studio.

La convenzione di Oviedo (1997)

La convenzione di Oviedo, ovvero la convenzione sui diritti umani e la biomedicina, costituisce il primo trattato internazionale riguardante la Bioetica, e rappresenta una pietra miliare per lo sviluppo di regolamenti internazionali volti a orientare eticamente le politiche della ricerca di base e applicativa in ambito biomedico, e a proteggere i diritti dell'uomo dalle potenziali minacce sollevate dagli avanzamenti biotecnologici.

Venne promossa dal Consiglio d'Europa, la stessa organizzazione responsabile dell'elaborazione della Convenzione Europea dei Diritti dell'Uomo (CEDU) nel 1950, che già prevedeva alcuni principi basati sul rispetto dei diritti umani.

Nel 1985 venne istituito un Comitato Ad Hoc di Esperti di Bioetica (CAHBI) che aveva, tra le varie funzioni, quella di pronunciarsi in merito alle questioni derivanti dal rapido avanzamento delle scienze biomediche.

Nel luglio del 1992 era pronta una prima stesura del documento, che fu sottoposta ad una prima opinione dell'Assemblea Parlamentare. Nel Giugno del 1996 venne redatta la stesura finale e sottoposta anch'essa ad approvazione dell'Assemblea Parlamentare: la Convenzione era pronta e il 4 aprile 1997 fu aperta alla firma ad Oviedo, in Spagna.

La Convenzione di Oviedo è composta da 14 capitoli. L'aspetto significativo della Convenzione si trova nel fatto che, a differenza di altri strumenti internazionali relativi alla Bioetica come la Dichiarazione Universale sul Genoma Umano ad opera dell'UNESCO, focalizzati meramente sulla genetica, la Convenzione di Oviedo comprende l'intero ambito della Bioetica: passando dai diritti umani, che a temi più specifici.

I Comitati Etici

La Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo definisce il Comitato Etico come un organismo indipendente di uno Stato membro, composto da personale sanitario e non, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della

sperimentazione, sull'idoneità dello o degli sperimentatori, sulle strutture e sui metodi e documenti da impiegare per informare i soggetti della sperimentazione prima di ottenere il consenso informato.

Il Codice di Norimberga, la Dichiarazione di Helsinki - come affermato precedentemente - manifestavano sia la volontà, ma anche la necessità, all'interno del mondo scientifico di andare a regolamentare la ricerca e la sperimentazione clinica sull'essere umano. Ma come si poteva rendere uniforme le norme tecniche e procedurali in un campo così vasto?

Nel 1989 iniziò il processo di armonizzazione delle normative ad opera di Europa, Giappone e Stati Uniti, fino alla creazione nel 1990 *dell'International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*.

Da questo evento scaturì dunque l'adozione delle Good Clinical Practice/Buona Pratica Clinica (GCP). La GCP è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.

In Italia il recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali si è avuto per la prima volta grazie al Decreto Ministeriale 15 luglio 1997.

La composizione dei Comitati Etici deve garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti. I componenti dei comitati etici debbono avere una documentata conoscenza e/o esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e nelle altre materie di competenza del comitato etico.

L'indipendenza del Comitato Etico viene garantita da vari fattori: mancanza di subordinazione gerarchica del Comitato Etico nei confronti della struttura ove esso opera, presenza di personale non dipendente dalla struttura ove opera, estraneità e dalla mancanza di conflitti di interesse dei votanti rispetto alla sperimentazione proposta (i componenti del Comitato Etico devono firmare annualmente una dichiarazione che li obbliga a non pronunciarsi per quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto, tra cui il coinvolgimento nella progettazione, nella conduzione o nella direzione della sperimentazione), rapporti di dipendenza con lo sperimentatore, rapporti di consulenza con l'azienda che produce il farmaco, mancanza di cointeressenze di tipo economico tra i membri del Comitato e le aziende del settore farmaceutico; pertanto, nella nomina dei membri del Comitato Etico, gli amministratori si astengono dal designare dipendenti di aziende farmaceutiche o persone cointeressate alle attività economiche delle aziende farmaceutiche.

Prima dello sviluppo dei moderni Comitati Etici, alcune questioni emerse con il progredire della pratica medica e clinica venivano discusse da apposite commissioni istituite per trattare di quei temi sensibili che sancirono la nascita e lo sviluppo della moderna concezione di Bioetica. Alcuni dei temi affrontati da queste commissioni riguardavano non solo quali pratiche potessero essere messe in atto oppure no, ma anche chi si poteva sottoporre o meno ad un determinato trattamento sperimentale.

Uno dei casi storici più famosi circa questo tema è stato quello del comitato creato nel 1961 a Seattle, presso lo Swedish Hospital: *Admissions and Policies Committee of the Seattle Artificial Kidney Center at Swedish Hospital*, diventato poi noto come *God Committee* o Comitato di Dio.

La ragione che aveva portato all'esistenza di questa commissione si trovava nella pratica della dialisi renale, pratica quest'ultima all'epoca molto costosa: le apparecchiature per la dialisi erano poche e molto costose, inoltre l'invenzione dello shunt in teflon ad opera di Belding Scribner, che poteva rimanere in sede nel braccio del paziente, aveva aumentato il numero di pazienti che potevano sottoporsi ad emodialisi, arrivando tuttavia ad un quantitativo molto superiore rispetto a quanto lo Swedish Hospital potesse effettivamente sostenere, di conseguenza non tutti i pazienti con nefropatia potevano essere considerati idonei al trattamento dialitico, portando quindi ad un obbligo di effettuare una scelta cruciale: quali pazienti dovevano vivere tramite il trattamento e quali invece andare incontro a morte certa.

Il Comitato venne creato per prendere questa decisione. La composizione di questo organo era di sette membri: una casalinga, un avvocato, un chirurgo, un ministro, un banchiere, un ufficiale governativo ed un dirigente sindacale, nominati dalla *King County Medical Society*.

Scrivevano al riguardo R. Fox e J.P. Swazey: *“Una persona degna di aver salva la propria vita per mezzo di cure mediche costose e rare come la dialisi cronica doveva essere una persona giudicata in possesso delle qualità della decenza e responsabilità. Precedenti di devianza sociale, come detenzione in prigione, o indizi del fatto che la vita matrimoniale di una persona non fosse integra o priva di scandali rappresentavano una forte controindicazione per la selezione. Il candidato preferito era una persona che avesse dimostrato di sapersi impegnare nel lavoro e di raggiungere il successo nella professione, frequentasse la Chiesa e le associazioni e prendesse parte attiva negli affari della comunità”*.¹

Negli anni '70, con il diffondersi dell'emodialisi, questo Comitato venne definitivamente sciolto. Anche se alla luce di quasi 60 anni di sviluppo nell'ambito della medicina, gli avvenimenti posti in essere dal Comitato dello Swedish Hospital di Seattle possono apparire come disumani ed è importante fare una riflessione in merito ad un tema che invece è molto attuale come la donazione d'organo.

¹ R. Fox, J.P. Swazey, *The Courage to Fail: A Social View of Organ Transplants and Dialysis*, Univ. Press Chicago, Chicago 1974, p. 246

L'evoluzione delle regole della sperimentazioni fino ad oggi: Il nuovo regolamento europeo sulla sperimentazione clinica 536/2014

Se da una parte la Direttiva 2001/20/CE ha introdotto miglioramenti in tema di sicurezza e di validità etica delle sperimentazioni cliniche all'interno dell'Unione Europea (UE), dall'altra non ha facilitato la conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa, avendo ripercussioni dirette sia sulla fattibilità che sui costi legati alla conduzione delle sperimentazioni. In questo contesto è nato il nuovo Regolamento Europeo n. 536/2014 in tema di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, destinato ad abrogare la direttiva 2001/20/CE.

L'intento è quello di creare un ambiente favorevole alla conduzione di studi clinici nell'UE e di centralizzare, uniformare e semplificare le procedure per l'autorizzazione degli studi clinici da parte di tutti gli Stati Membri, riducendo il relativo carico burocratico, nonché i costi connessi.

Il principio generale, sancito nell'art. 3 del Regolamento, stabilisce che una sperimentazione clinica possa essere condotta esclusivamente se i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti sono tutelati e se essa è progettata per generare dati affidabili e robusti. Al fine di migliorare la trasparenza dei dati derivanti dagli studi clinici si prevede che siano pubblicati in una banca dati europea accessibile al pubblico dei riassunti dettagliati, comprese le relazioni finali, una volta che sia stata presa una decisione in merito all'immissione in commercio di un farmaco o che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio venga ritirata.

La natura stessa del Regolamento fa sì che non ci siano difformità applicative nei diversi Stati Membri, come avvenne invece con il recepimento nella normativa nazionale della Direttiva 2001/20/CE.

Tra le principali novità, quindi, viene istituito un portale unico collegato alla banca dati dell'UE e gestito dalla Commissione Europea, che consentirà la gestione centralizzata delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica.

Viene introdotto il concetto di sperimentazioni cliniche "a basso livello di intervento", in cui "i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle indicazioni AIC o il loro impiego è basato su elementi di evidenza scientifica sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli stati membri interessati".

Viene introdotta una nuova procedura di autorizzazione che semplifica il sistema pre-vigente e garantisce una maggiore trasparenza nella conduzione dei trials clinici, eliminando la presentazione di domande multiple in gran parte identiche.

Il promotore presenta il dossier di sottomissione, attraverso il portale, a tutti gli Stati Membri in cui intende condurre la sperimentazione, e sceglie tra essi lo "Stato Membro Relatore", il quale predisponde una relazione in cui siano valutati i seguenti aspetti:

- i benefici terapeutici e per la salute pubblica;
- il rapporto rischio/beneficio per il soggetto coinvolto nello studio;

- la conformità ai requisiti in materia di fabbricazione e importazione dei medicinali sperimentali e ausiliari;
- la conformità ai requisiti di etichettatura;
- la completezza e l'adeguatezza del dossier per lo sperimentatore.

La procedura di valutazione si articola essenzialmente in una prima fase che prevede una valutazione iniziale condotta dallo Stato Membro Relatore entro 26 giorni dalla data di convalida e presentazione della richiesta di autorizzazione su portale europeo, in una seconda fase di revisione coordinata realizzata entro 12 giorni dalla fase di valutazione iniziale con il coinvolgimento di tutti gli Stati Membri interessati ed in una terza fase di consolidamento condotta dallo Stato Membro relatore entro 7 giorni dalla conclusione della fase di revisione coordinata.

“Ciascun Stato Membro interessato notifica al promotore mediante il Portale UE se la sperimentazione clinica è autorizzata, autorizzata ma subordinata a determinate condizioni oppure rifiutata”. Se, invece, entro i suddetti termini, non viene notificata alcuna osservazione al promotore mediante il portale unico, la domanda si considera tacitamente approvata.

Il Capo V del regolamento n. 536/2014 detta la disciplina in tema di protezione dei soggetti e di consenso informato, secondo cui nessun intervento nell'ambito della medicina e della biologia può essere eseguito senza il consenso libero e informato della persona interessata o del legale rappresentante.

A riguardo, il regolamento n. 536/2014 stabilisce i casi in cui sia impossibile ottenere il consenso libero ed informato del soggetto o del suo rappresentante legale. Una situazione di emergenza è tale se sussistono tutti i requisiti di cui all'art. 35, quali, ad esempio, una condizione clinica improvvisa che mette in pericolo la vita del paziente il cui consenso non può essere preventivamente ottenuto proprio a causa dell'urgenza del caso, con la concomitante presenza di motivi scientifici che inducano a pensare che dalla partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica si possa trarre «un beneficio diretto clinicamente rilevante, che si tradurrà in un miglioramento misurabile in termini di salute capace di alleviare la sofferenza e/o migliorare la salute del soggetto della sperimentazione o nella diagnosi della sua condizione». In questo caso, il regolamento stabilisce che il consenso può essere acquisito in un momento successivo alla decisione di includere i soggetti nella sperimentazione clinica, ma sempre seguendo la disciplina generale sul consenso informato di cui all'art. 29.

Infine, è stato introdotto il concetto di co-sponsorizzazione di un progetto di studio clinico. I co-sponsor possono decidere, mediante accordo scritto, di ripartirsi le responsabilità collegate e conseguenti alla sperimentazione clinica. In ogni caso, i co-sponsor hanno la responsabilità congiunta di individuare un promotore responsabile dei profili attinenti all'autorizzazione dei trials, allo loro modifica sostanziale ed ai rapporti con le autorità nazionali di vigilanza .

Legge Lorenzin: novità per le sperimentazioni cliniche

Per attuare il nuovo Regolamento Europeo sulla sperimentazione clinica in Italia, sono state redatte le nuove disposizioni dettate dal Disegno di legge Lorenzin, che adeguano la disciplina Italiana alla nuova normativa europea (Regolamento UE 536/2014).

È in arrivo, infatti, una riforma sui Comitati Etici che valutano le sperimentazioni cliniche sui farmaci per uso umano e sui dispositivi medici.

Il nuovo decreto prevede l'individuazione di un numero massimo di 40 Comitati Etici territoriali, rispetto agli oltre 90 attivi oggi nel nostro territorio, di cui almeno uno per ogni regione. Il riconoscimento di 3 Comitati Etici a valenza nazionale, di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico.

Se la riduzione dei Comitati Etici punta a snellire il sistema, l'istituzione di un Centro di coordinamento nazionale prova a mediare e rendere più omogenea la valutazione dei trial clinici da Nord a Sud. Il nuovo organismo non si sostituirà ai Comitati Etici territoriali, ma punta a favorire la definizione di tempi certi, procedure e costi omogenei su tutto il territorio.

Al Centro nazionale di coordinamento faranno parte almeno 15 componenti, di questi, due sono proposti dalla conferenza delle Regioni e due dalle associazioni dei pazienti.

Alle riunioni del Centro di coordinamento faranno parte di diritto i Presidenti del Comitato Nazionale di Bioetica, della biosicurezza, le biotecnologie e le scienze della vita e dell'Istituto Superiore di Sanità.

I componenti del Centro nazionale, oltre a dover documentare la loro conoscenza ed esperienza sulle sperimentazioni cliniche di farmaci e dispositivi, non possono trovarsi in situazioni di conflitto di interessi e devono essere indipendenti dal promotore, dal sito di sperimentazione clinica e dagli sperimentatori coinvolti, nonché dai finanziatori delle sperimentazioni. Con un'autocertificazione periodica annuale dovranno confermare di essere esenti da ogni condizionamento. Questa assoluta indipendenza vale anche per i Comitati Etici territoriali, i quali dovranno dichiarare l'assenza di conflitti di interessi personali e finanziari. Sempre in tema di trasparenza, il nuovo decreto legge introduce procedure di monitoraggio annuali presso i Centri clinici attraverso l'acquisizione di requisiti ed una pubblicazione dei Centri autorizzati sul sito dell'AIFA. Ogni Centro dovrà poi rendere pubblici tutti i nominativi ed i curriculum dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni attivate, i finanziamenti ed i contratti.

Etica e trasparenza non sono gli unici punti delineati nella riforma. Sul fronte dei costi, si identifica un'unica tariffa a carico del promotore delle sperimentazioni, da applicare in maniera uniforme su tutto il territorio nazionale alla presentazione della domanda di autorizzazione alla sperimentazione.

Infine, nel ddl Lorenzin c'è spazio anche per la ricerca pubblica e no profit, che punta alla valorizzazione dei risultati dei progetti di ricerca nati in ambito pubblico (Università, Enti, ecc.). Apre alla brevettabilità delle scoperte, intervenendo sul decreto del

17 dicembre 2004 del Ministero della Salute in cui prevede che “la sperimentazione non sia finalizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque ai fini di lucro”. Con il ddl Lorenzin si ammette “la cessione e l’utilizzazione dei dati relativi alle sperimentazioni a fini regolativi all’azienda farmaceutica, per valorizzare l’uso sociale ed etico della ricerca” e si stabilisce che “l’azienda farmaceutica rimborsi le spese dirette ed indirette connesse alla sperimentazione, nonché le mancate entrate connesse alla connotazione di studio come no profit”.

Conclusioni

Da quanto fino ad ora riportato, appare evidente come il concetto di Bioetica sia vivo e presente negli atti dell’essere umano e, come ogni cosa umana, continua ad evolversi dal processo di Norimberga alla stesura del nuovo Regolamento Europeo e si è tentato di porre in essere una revisione di alcune delle tappe più importanti nella storia della Bioetica, pur non avendo la presunzione di essere esaustivo in tutte le sue parti.

Tuttavia può essere utile per il lettore avere una panoramica completa su parte della storia della sperimentazione clinica.

Tucidide affermò: *“Bisogna conoscere il passato per capire il presente e orientare il futuro”*.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

http://aix-scientifics.fr/it/_helsinki04.html

http://www.fedoa.unina.it/3088/1/Luigi_Huober.pdf

<http://www.cislmedici.com/upload/1390488054.pdf>

<https://retecomitatietici.apss.tn.it/da-leggere/2014/11/25/dichiarazione-di-helsinki/>

https://it.wikipedia.org/wiki/Dichiarazione_di_Helsinki#cite_ref-5

https://it.wikipedia.org/wiki/Dichiarazione_di_Ginevra_dell%27Associazione_medica_mondiale

<https://www.gettyimages.it/immagine/processi-di-norimberga?mediatype=photography&page=5&phrase=processi%20di%20norimberga&sort=mostpopular&family=editorial>

http://www.treccani.it/enciclopedia/codice-di-norimberga_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/

http://www.bioetica.itst.it/pls/itst/v3_s2ew_consultazione.mostra_paginat?id_pagina=107&target=0

<https://library.weschool.com/lezione/dalletica-medica-alla-bioetica-21187.html>

<http://www.mondimedievali.net/medicina/storiamedantica03.htm>

https://it.wikipedia.org/wiki/Giuramento_di_Ippocrate

http://www.treccani.it/enciclopedia/etica-medica_%28Dizionario-di-Medicina%29/

<https://www.gimbe.org/pagine/986/it/dichiarazione-di-helsinki>

<https://www.linkiesta.it/it/article/2014/01/04/50-anni-fa-nasceva-la-dichiarazione-di-helsinki/18736/>

<http://www.sapere.it/enciclopedia/bio%C3%A8tica.html>

<http://www.webethics.net/bioetica>

https://en.wikipedia.org/wiki/Van_Rensselaer_Potter

<http://www.inftub.com/filosofia/BIOETICA-Origine-Della-Bioetic82846.php>

http://old.iss.it/binary/pulb/cont/Pagina1_154Relazione98_5.pdf

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_it.pdf

<https://pharmupdates.wordpress.com/2013/03/03/the-story-of-the-international-conference-on-harmonization/>

<https://www.ich.org/about/history.html>

<https://ichgcp.net/it/introduction/>

<http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1997/08/18/097A6330/sg>

http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2003-08-09&atto.codiceRedazionale=003G0229

<http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2007/11/09/007G0212/sg>

<https://web.archive.org/web/20120115113708/http://www.uhfnyc.org/news/880633>

<http://www.cusmibio.unimi.it/documenti/ipertestobioetica/comitati.html>

[http://www.treccani.it/enciclopedia/convenzione-di-oviedo_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/convenzione-di-oviedo_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica)/)

http://www.academia.edu/457872/The_Oviedo_Convention_a_European_Legal_Framework_at_the_Intersection_of_Human_Rights_and_Health_Law

<http://www.jus.unitn.it/biodiritto/pubblicazioni/docs/Oviedo.pdf>

https://www.omceo.me.it/ordine/cod_deo/commentario.pdf

https://www.oncotwitting.it/miscellanea/item/747-gli-impegni-del-medico-la-dichiarazione-di-ginevra-nel-2017#top_tab_acc2

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2658261>

http://old.iss.it/binary/publ/cont/Pagina1_154Relazione98_5.pdf

<https://www.nurse24.it/studenti/risorse-studenti/il-consenso-informato.html>

Prof. Giovanni Spera, Presidente Comitato Etico Università "Sapienza", Az. Osp. Univ. Policlinico Umberto I, Roma

Dott. Roberto Poscia, Responsabile Unità Ricerca Clinica e Clinical Competence, Az. Osp. Univ. Policlinico Umberto I, Roma

Per la corrispondenza: giannispera@yahoo.com; r.poscia@policlinicoumberto1.it

Si ringraziano Giulia Aversano e Francesca Fraola per la collaborazione.

P. Baglio Privacy: Il Nuovo Regolamento Comunitario e i dati sanitari

Introduzione.

Il Regolamento UE 2016/679 del 27.4.2016, entrato in vigore nel nostro Paese lo scorso maggio 2018, costituisce un corpo normativo unico per tutti gli Stati membri dell'UE.

Detta natura regolamentare, a differenza delle direttive, fa sì che lo stesso sia immediatamente e direttamente applicabile e vincolante per ciascuno Stato membro, senza necessità di una legge di recepimento nazionale.

La disciplina contenuta nel Regolamento si applica anche a tutti i soggetti che, pur avendo la loro sede fuori dall'Europa, offrono servizi o prodotti a persone che si trovano all'interno del territorio dell'Unione. Conseguentemente tutte le Aziende/Enti/Imprese che operano in Europa dovranno rispettare il dettato del Regolamento.

L'obiettivo del Regolamento è quello di snellire la regolamentazione vigente in materia di dati personali, generalmente intesi; nonché quello di contribuire ad una tutela uniforme dei diritti in tale ambito all'interno di tutta l'UE.

Il principio basilare che permea tutta la disciplina è che ogni trattamento dei dati deve essere lecito, pertanto è dirimente il concetto di LICEITA' del trattamento.

Considerato il tema dell'evento e la durata dell'intervento, si è scelto di soffermarci sulla disciplina concernente il trattamento dei dati sanitari e quindi di esaminare alcuni articoli del Regolamento che attengono a tale specifico tema; non senza trascurare – per completezza conoscitiva – la disamina dei principi generali applicabili al trattamento dei dati personali nonché la nozione di "liceità" secondo la visione del Legislatore comunitario.

La definizione di "dati personali relativi alla salute".

L'articolato del Regolamento è preceduto da un lunga e variegata elencazione di punti in considerazione dei quali il Legislatore comunitario ha emanato il GDPR; tra questi punti rileva, nella specie, il n. 35 che indica quali dati personali dovrebbero rientrare nella nozione di "dati personali relativi alla salute".

Dalla lettura di tale passaggio del testo regolamentare si ricava una ampia e completa connotazione di dato relativo alla salute che non si limita soltanto ai **dati sullo stato di salute** dell'individuo, ma comprende anche:

- le informazioni sulla persona fisica raccolte per erogare servizi di assistenza sanitaria e/o prestazioni assistenziali;
- un numero, simbolo o codice per identificare anonimamente ma in modo univoco la persona a fini sanitari;

- le informazioni riguardanti gli esiti dei controlli medici effettuati e delle prestazioni diagnostiche anche su sostanze organiche tra cui vengono ricompresi i dati genetici ed i campioni biologici;
- qualsiasi altra informazione su una malattia, o rischio di malattia, disabilità, anamnesi medica, stato fisiologico della persona interessata, **indipendentemente dalla fonte** (ovvero da quel medico, operatore, Ospedale o dispositivo medico) che ha o ha avuto contatto diretto con la persona.

La nozione appena enucleata – seppur più succintamente espressa - acquista effettivo contenuto normativo e cogente nel Regolamento in quanto trasposta nell’art. 4 recante le “definizioni”; in particolare al punto 15) della citata norma troviamo i “dati relativi alla salute” indicati come i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute.

*

Prima di analizzare nel dettaglio la disciplina del trattamento dei dati relativi alla salute, è necessario inquadrarla nel contesto più ampio dei principi che governano il trattamento di tutti i dati personali.

Ecco allora che il trattamento dovrà rispettare il dettato dell’**art. 5 “Principi applicabili al trattamento di dati personali”**.

Come già affermato nell’introduzione, tutta la materia del trattamento dei dati personali deve essere **lecita**, ovvero rispettosa delle norme e degli specifici principi che sostanziano la nozione stessa di liceità del trattamento.

I principi generali che presiedono la materia sono elencati e sinteticamente descritti proprio nel citato art. 5:

- liceità;
- raccolta per finalità determinate, esplicite e legittime;
- adeguatezza, pertinenza e limitatezza del dato raccolto rispetto al fine del trattamento;
- esattezza;
- conservazione adeguata rispetto al fine del trattamento;
- conservazione sicura.

In sintesi, dalla lettura dell’articolo citato si ricava che l’obiettivo del legislatore è quello di trattare i dati personali avendoli raccolti in maniera esatta, per fini legittimi e specifici e di conservarli in modo sicuro per il tempo necessario a raggiungere il fine posto. Il tutto, però, purché il trattamento sia comunque lecito.

Ecco perché a corollario e completamento di quanto sin qui enunciato, il legislatore ha introdotto l’**art. 6** recante la nozione di “**Liceità del trattamento**”.

Quando il trattamento dei dati personali è lecito? Quando ricorre almeno una delle condizioni elencate dal citato art. 6.

Dalla lettura della norma si ricavano da subito due concetti fondamentali:

- 1) La liceità del trattamento sussiste quando l'interessato ha manifestato il consenso al trattamento dei propri dati personali per una o più specifiche finalità; quindi si sancisce il CONSENSO come fonte primaria e legittimante il trattamento dei dati.
- 2) La necessità di trattare i dati costituisce l'unica possibile deroga all'acquisizione del consenso al trattamento. La previsione dello stato di necessità quale strumento derogatorio di una disciplina diversamente vigente, rientra in un più generale principio che governa anche il diritto interno italiano che attribuisce allo stato di necessità la possibilità di derogare, o scriminare come si dice nel diritto penale, ad una diversa previsione di legge purché in ipotesi tassativamente individuate onde evitare che la deroga possa rendere inutile la previsione della disciplina ordinaria che nel caso di specie, si ripete, è quella del rilascio del consenso al trattamento dei dati da parte dell'interessato.

In nome della tassatività delle ipotesi derogatorie, il legislatore ha sviscerato nel dettaglio quali siano le possibili "necessità" in presenza delle quali il trattamento dei dati, ancorché non consentito dall'interessato, possa comunque ritenersi lecito. In particolare, ha qui rilievo la previsione di cui alla *lett. d)* del citato art. 6 ovvero quando "*il trattamento è necessario per la salvaguardia degli interessi vitali dell'interessato o di un'altra persona fisica*".

Il legislatore europeo ha comunque espressamente stabilito che gli Stati membri possano anche introdurre disposizioni e requisiti più specifici per qualificare come lecito un trattamento dei dati. In generale vige il principio per il quale la norma comunitaria detta una disciplina di base, non derogabile in senso più favorevole (una sorta di standard minimo), che poi i singoli Stati membri possono eventualmente rendere più restrittiva o maggiormente punitiva.

Alla luce di quanto sin qui emerso dall'analisi del testo normativo si può concludere che il trattamento dei dati deve essere lecito; la liceità si sostanzia in primo luogo e soprattutto attraverso il rilascio del consenso al trattamento da parte dell'interessato. Tuttavia, in caso di necessità che rientri in una delle ipotesi tipizzate dalla norma o nelle ipotesi aggiuntive che eventualmente uno Stato membro abbia voluto introdurre, il trattamento è lecito ancorché non preceduto dal rilascio del consenso.

*

Dopo aver descritto i principi sottesi al trattamento di qualsiasi tipologia di dati, si giunge alla disamina dell'**art. 9 recante "Trattamento di categorie particolari di dati personali"**.

Il primo principio che il legislatore sancisce in questo ambito è quello del DIVIETO del trattamento di dati particolari come ad esempio quali che rivelino l'origine razziale, etnica, opinioni politiche, convinzioni religiose ecc. e divieto di trattare:

- dati genetici;
- dati biometrici, **dati relativi alla salute** o alla vita o all'orientamento sessuale.

Tuttavia, nel convincimento che tale divieto avrebbe necessariamente conflitto con la salvaguardia di altri valori del medesimo rango oggetto di tutele (come la salute individuale e pubblica), il Legislatore ha dovuto effettuare quello che si definisce "bilanciamento degli interessi" e quindi rilevare come la finalità della tutela della salute fosse prevalente rispetto alla inopportunità di trattare i dati alla stessa relativi; conseguentemente ha previsto deroghe e correttivi rispetto al divieto generalmente posto, purché in presenza ed in osservanza di tutta una serie di presupposti.

Il primo presupposto per consentire un lecito trattamento dei dati relativi alla salute è **il consenso dell'interessato**.

Pur essendo così dirimente, il legislatore poco ci dice riguardo al consenso, limitandosi a disciplinare che lo stesso debba essere **esplicito** e relativo ad una o più finalità specifiche (ci si richiama a quanto già analizzato all'art.6 lett. a) ed all'art. 5, lett. b). La norma altro non aggiunge su come debba essere questo consenso, lasciando in tal modo alla pratica applicazione o alla disciplina più restrittiva dei singoli stati membri la possibilità di dettare indicazioni più stringenti sul punto. Più precisamente si registra come la norma non richieda espressamente un consenso scritto, che dunque stando all'attuale disciplina non è necessario, ma di certo tale modalità risulta assicurare a chi raccoglie e tratta il dato maggiori garanzie (certezza della raccolta, effettivo ambito di manifestazione del consenso, indicazione delle finalità della raccolta, idoneità della forma scritta come prova del consenso stesso).

Seguendo lo stesso impianto normativo già analizzato con riguardo all'art. 6, il Legislatore va ad indicare tutte le ipotesi in cui si può derogare al generale divieto di trattare certi dati tra cui quelli relativi alla salute. In tal modo l'art. 9 assume la fisionomia di un lungo e dettagliato elenco in cui, ancora una volta, la necessità funge da deroga al regime generale e rende lecito il trattamento di questa tipologia di dati.

Per quanto qui di interesse rilevano le previsioni di cui alla lett. c) del paragrafo 2: "*il trattamento è necessario per tutelare un interesse vitale dell'interessato o di un'altra persona fisica qualora l'interessato si trovi nell'incapacità fisica o giuridica di prestare il proprio consenso*". È questa una ipotesi di non immediata comprensione; sembrerebbe riferirsi al caso in cui una persona si trovi in pericolo di vita ma le sue condizioni sono tali da non consentire la raccolta del consenso oppure sia una persona giuridicamente incapace di determinarsi rilasciando un valido consenso. Tuttavia le finalità di cura, diagnosi e assistenza sono ricomprese in un punto successivo della norma ed allora tale passaggio potrebbe riguardare ambiti di fondamentale valore personale ma non riconducibili alla salute; in tal senso soltanto la concreta applicazione e l'interpretazione sia di matrice comunitaria che del diritto interno potrà meglio chiarire a quali ambiti tali deroga potrà correttamente applicarsi.

Senz'altro di grande interesse è la previsione di cui alla lett. h) che regola la necessità del trattamento dei dati sulla salute per finalità di medicina preventiva, diagnosi, assistenza o terapia sanitaria ovvero per la gestione dei sistemi o servizi sanitari sulla base del diritto dell'Unione o interno degli Stati membri o di un contratto stipulato con un professionista della sanità.

In questa parte della norma si ravvisa proprio l'essenza del trattamento dei dati sanitari in ragione delle finalità di cura, latamente intesa, degli individui.

In questo caso il legislatore ha ovviamente previsto che i dati si possano trattare, seppur con le tutele e le cautele del caso, onde garantire tutte le finalità che ruotano intorno al concetto di salute. Non sfuggerà infatti il richiamo, oltre alla diagnosi, cura ed assistenza, anche alla tenuta delle cartelle cliniche fino ad arrivare al rapporto contrattuale diretto col sanitario che si instaura in un contesto privatistico quale quello dell'erogazione assistenziale in ambito privato.

Si parlava di trattamento del dato sanitario ma con tutele e cautele; infatti al paragrafo 3 sempre dell'art. 9 il legislatore ha previsto che i dati sanitari siano trattati da (e sotto la responsabilità di) un professionista tenuto al segreto professionale (medico) o comunque da persona soggetta all'obbligo di segretezza. Inoltre, rispetto a quanto normato nel Regolamento in esame, il paragrafo 4 dell'art. 9 prevede anche che i singoli stati membri possano introdurre anche ulteriori limitazioni al trattamento dei dati genetici, biometrici o relativi alla salute.

Le tutele da ultimo indicate, lette in uno alla previsione di cui al punto 35 della premessa al Regolamento, ovvero la possibilità di identificare una persona fisica in modo univoco a fini sanitari mediante l'attribuzione di un numero o di un codice o di un simbolo (cd. anonimizzazione del dato sanitario), garantirà la massima riservatezza possibile su informazioni così personali e delicate.

*

A completamento di questo *excursus* sin qui tracciato circa il trattamento dei dati sanitari si vuole richiamare anche l'art. 89 del GDPR, recante "*garanzie e deroghe relative al trattamento a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici*".

La *ratio* della norma in particolare, e del Regolamento in generale, è quella di garantire sempre e comunque i diritti e le libertà del soggetto interessato; tuttavia le finalità di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica e statistica sono ritenute dal legislatore, nel bilanciamento degli interessi, come preponderanti e quindi meritevoli di specifica e rafforzata tutela, al punto che - infatti - pur di perseguire tali finalità è prevista la deroga ad alcuni diritti normati nel *corpus* del Regolamento (diritto di accesso, di rettifica, di opposizione e di limitazione del trattamento).

Ciò, come detto, non senza trascurare comunque l'esigenza di mettere a punto delle garanzie, nell'interesse della persona, le quali pur assicurando le finalità descritte non compromettano diritti e libertà della persona. La norma definisce tali garanzia come "misure" tra cui indica espressamente la pseudoanonimizzazione o anche - preferibilmente - la definitiva impossibilità di identificare l'interessato, sempreché le finalità in questione possano essere raggiunte trattando i dati in tale modalità.

Appendice

N. 35 GDPR 2016/679

Nei dati personali relativi alla salute dovrebbero rientrare tutti i dati riguardanti lo stato di salute dell'interessato che rivelino informazioni connesse allo stato di salute fisica o mentale passata, presente o futura dello stesso. Questi comprendono informazioni sulla persona fisica raccolte nel corso della sua registrazione al fine di ricevere servizi di assistenza sanitaria o della relativa prestazione di cui alla direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio (9); un numero, un simbolo o un elemento specifico attribuito a una persona fisica per identificarla in modo univoco a fini sanitari; le informazioni risultanti da esami e controlli effettuati su una parte del corpo o una sostanza organica, compresi i dati genetici e i campioni biologici; e qualsiasi informazione riguardante, ad esempio, una malattia, una disabilità, il rischio di malattie, l'anamnesi medica, i trattamenti clinici o lo stato fisiologico o biomedico dell'interessato, indipendentemente dalla fonte, quale, ad esempio, un medico o altro operatore sanitario, un ospedale, un dispositivo medico o un test diagnostico in vitro.

Articolo 5: Principi applicabili al trattamento di dati personali

1. I dati personali sono:

a) trattati in modo lecito, corretto e trasparente nei confronti dell'interessato («liceità, correttezza e trasparenza»);

b) raccolti per finalità determinate, esplicite e legittime, e successivamente trattati in modo che non sia incompatibile con tali finalità; un ulteriore trattamento dei dati personali a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici non è, conformemente all'articolo 89, paragrafo 1, considerato incompatibile con le finalità iniziali («limitazione della finalità»);

c) adeguati, pertinenti e limitati a quanto necessario rispetto alle finalità per le quali sono trattati («minimizzazione dei dati»);

d) esatti e, se necessario, aggiornati; devono essere adottate tutte le misure ragionevoli per cancellare o rettificare tempestivamente i dati inesatti rispetto alle finalità per le quali sono trattati («esattezza»);

e) conservati in una forma che consenta l'identificazione degli interessati per un arco di tempo non superiore al conseguimento delle finalità per le quali sono trattati; i dati personali possono essere conservati per periodi più lunghi a condizione che siano trattati esclusivamente a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici, conformemente all'articolo 89, paragrafo 1, fatta salva l'attuazione di misure tecniche e organizzative adeguate richieste dal presente regolamento a tutela dei diritti e delle libertà dell'interessato («limitazione della conservazione»);

f) trattati in maniera da garantire un'adeguata sicurezza dei dati personali, compresa la protezione, mediante misure tecniche e organizzative adeguate, da trattamenti non autorizzati o illeciti e dalla perdita, dalla distruzione o dal danno accidentali («integrità e riservatezza»).

2. Il titolare del trattamento è competente per il rispetto del paragrafo 1 e in grado di provarlo («responsabilizzazione»).

Articolo 6: Liceità del trattamento

1. Il trattamento è lecito solo se e nella misura in cui ricorre almeno una delle seguenti condizioni:

a) l'interessato ha espresso il consenso al trattamento dei propri dati personali per una o più specifiche finalità;

b) il trattamento è necessario all'esecuzione di un contratto di cui l'interessato è parte o all'esecuzione di misure precontrattuali adottate su richiesta dello stesso;

c) il trattamento è necessario per adempiere un obbligo legale al quale è soggetto il titolare del trattamento;

d) il trattamento è necessario per la salvaguardia degli interessi vitali dell'interessato o di un'altra persona fisica;

e) il trattamento è necessario per l'esecuzione di un compito di interesse pubblico o connesso all'esercizio di pubblici poteri di cui è investito il titolare del trattamento;

f) il trattamento è necessario per il perseguimento del legittimo interesse del titolare del trattamento o di terzi, a condizione che non prevalgano gli interessi o i diritti e le libertà fondamentali dell'interessato che richiedono la protezione dei dati personali, in particolare se l'interessato è un minore.

La lettera f) del primo comma non si applica al trattamento di dati effettuato dalle autorità pubbliche nell'esecuzione dei loro compiti.

2. Gli Stati membri possono mantenere o introdurre disposizioni più specifiche per adeguare l'applicazione delle norme del presente regolamento con riguardo al trattamento, in conformità del paragrafo 1, lettere c) ed e), determinando con maggiore

3. precisione requisiti specifici per il trattamento e altre misure atte a garantire un trattamento lecito e corretto anche per le altre specifiche situazioni di trattamento di cui al capo IX.
4. La base su cui si fonda il trattamento dei dati di cui al paragrafo 1, lettere c) ed e), deve essere stabilita:
 - a) dal diritto dell'Unione; o
 - b) dal diritto dello Stato membro cui è soggetto il titolare del trattamento.

La finalità del trattamento è determinata in tale base giuridica o, per quanto riguarda il trattamento di cui al paragrafo 1, lettera e), è necessaria per l'esecuzione di un compito svolto nel pubblico interesse o connesso all'esercizio di pubblici poteri di cui è investito il titolare del trattamento. Tale base giuridica potrebbe contenere disposizioni specifiche per adeguare l'applicazione delle norme del presente regolamento, tra cui: le condizioni generali relative alla liceità del trattamento da parte del titolare del trattamento; le tipologie di dati oggetto del trattamento; gli interessati; i soggetti cui possono essere comunicati i dati personali e le finalità per cui sono comunicati; le limitazioni della finalità, i periodi di conservazione e le operazioni e procedure di trattamento, comprese le misure atte a garantire un trattamento lecito e corretto, quali quelle per altre specifiche situazioni di trattamento di cui al capo IX. Il diritto dell'Unione o degli Stati membri persegue un obiettivo di interesse pubblico ed è proporzionato all'obiettivo legittimo perseguito.

5. Laddove il trattamento per una finalità diversa da quella per la quale i dati personali sono stati raccolti non sia basato sul consenso dell'interessato o su un atto legislativo dell'Unione o degli Stati membri che costituisca una misura necessaria e proporzionata in una società democratica per la salvaguardia degli obiettivi di cui all'articolo 23, paragrafo 1, al fine di verificare se il trattamento per un'altra finalità sia compatibile con la finalità per la quale i dati personali sono stati inizialmente raccolti, il titolare del trattamento tiene conto, tra l'altro:
 - a) di ogni nesso tra le finalità per cui i dati personali sono stati raccolti e le finalità dell'ulteriore trattamento previsto;
 - b) del contesto in cui i dati personali sono stati raccolti, in particolare relativamente alla relazione tra l'interessato e il titolare del trattamento;
 - c) della natura dei dati personali, specialmente se siano trattate categorie particolari di dati personali ai sensi dell'articolo 9, oppure se siano trattati dati relativi a condanne penali e a reati ai sensi dell'articolo 10;
 - d) delle possibili conseguenze dell'ulteriore trattamento previsto per gli interessati;
 - e) dell'esistenza di garanzie adeguate, che possono comprendere la cifratura o la pseudoanonimizzazione.

Articolo 9: Trattamento di categorie particolari di dati personali

1. È vietato trattare dati personali che rivelino l'origine razziale o etnica, le opinioni politiche, le convinzioni religiose o filosofiche, o l'appartenenza sindacale, nonché trattare dati genetici, dati biometrici intesi a identificare in modo univoco una persona fisica, dati relativi alla salute o alla vita sessuale o all'orientamento sessuale della persona.
2. Il paragrafo 1 non si applica se si verifica uno dei seguenti casi:
 - a) l'interessato ha prestato il proprio consenso esplicito al trattamento di tali dati personali per una o più finalità specifiche, salvo nei casi in cui il diritto dell'Unione o degli Stati membri dispone che l'interessato non possa revocare il divieto di cui al paragrafo 1;
 - b) il trattamento è necessario per assolvere gli obblighi ed esercitare i diritti specifici del titolare del trattamento o dell'interessato in materia di diritto del lavoro e della sicurezza sociale e protezione sociale, nella misura in cui sia autorizzato dal diritto dell'Unione o degli Stati membri o da un contratto collettivo ai sensi del diritto degli Stati membri, in presenza di garanzie appropriate per i diritti fondamentali e gli interessi dell'interessato;
 - c) il trattamento è necessario per tutelare un interesse vitale dell'interessato o di un'altra persona fisica qualora l'interessato si trovi nell'incapacità fisica o giuridica di prestare il proprio consenso;
 - d) il trattamento è effettuato, nell'ambito delle sue legittime attività e con adeguate garanzie, da una fondazione, associazione o altro organismo senza scopo di lucro che persegue finalità politiche, filosofiche, religiose o sindacali, a condizione che il trattamento riguardi unicamente i membri, gli ex membri o le persone che hanno regolari contatti con la fondazione, l'associazione o l'organismo a motivo delle sue finalità e che i dati personali non siano comunicati all'esterno senza il consenso dell'interessato;
 - e) il trattamento riguarda dati personali resi manifestamente pubblici dall'interessato;
 - f) il trattamento è necessario per accertare, esercitare o difendere un diritto in sede giudiziaria o ogni qualvolta le autorità giurisdizionali esercitino le loro funzioni giurisdizionali;
 - g) il trattamento è necessario per motivi di interesse pubblico rilevante sulla base del diritto dell'Unione o degli Stati membri, che deve essere proporzionato alla finalità perseguita, rispettare l'essenza del diritto alla protezione dei dati e prevedere misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti fondamentali e gli interessi dell'interessato;
 - h) il trattamento è necessario per finalità di medicina preventiva o di medicina del lavoro, valutazione della capacità lavorativa del dipendente, diagnosi, assistenza o terapia sanitaria o sociale ovvero gestione dei sistemi e servizi sanitari o sociali sulla base del diritto dell'Unione o degli Stati membri o conformemente al contratto con un professionista della sanità, fatte salve le condizioni e le garanzie di cui al paragrafo 3;

i) il trattamento è necessario per motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica, quali la protezione da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero o la garanzia di parametri elevati di qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria e dei medicinali e dei dispositivi medici, sulla base del diritto dell'Unione o degli Stati membri che prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti e le libertà dell'interessato, in particolare il segreto professionale;

j) il trattamento è necessario a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici in conformità dell'articolo 89, paragrafo 1, sulla base del diritto dell'Unione o nazionale, che è proporzionato alla finalità perseguita, rispetta l'essenza del diritto alla protezione dei dati e prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti fondamentali e gli interessi dell'interessato.

3. I dati personali di cui al paragrafo 1 possono essere trattati per le finalità di cui al paragrafo 2, lettera h), se tali dati sono trattati da o sotto la responsabilità di un professionista soggetto al segreto professionale conformemente al diritto dell'Unione o degli Stati membri o alle norme stabilite dagli organismi nazionali competenti o da altra persona anch'essa soggetta all'obbligo di segretezza conformemente al diritto dell'Unione o degli Stati membri o alle norme stabilite dagli organismi nazionali competenti.

4. Gli Stati membri possono mantenere o introdurre ulteriori condizioni, comprese limitazioni, con riguardo al trattamento di dati genetici, dati biometrici o dati relativi alla salute.

Articolo 89 Garanzie e deroghe relative al trattamento a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o fini statistici

1. Il trattamento a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici è soggetto a garanzie adeguate per i diritti e le libertà dell'interessato, in conformità del presente regolamento. Tali garanzie assicurano che siano state predisposte misure tecniche e organizzative, in particolare al fine di garantire il rispetto del principio della minimizzazione dei dati. Tali misure possono includere la pseudoanonimizzazione, purché le finalità in questione possano essere conseguite in tal modo. Qualora possano essere conseguite attraverso il trattamento ulteriore che non consenta o non consenta più di identificare l'interessato, tali finalità devono essere conseguite in tal modo.

2. Se i dati personali sono trattati a fini di ricerca scientifica o storica o a fini statistici, il diritto dell'Unione o degli Stati membri può prevedere deroghe ai diritti di cui agli articoli 15, 16, 18 e 21, fatte salve le condizioni e le garanzie di cui al paragrafo 1 del presente articolo, nella misura in cui tali diritti rischiano di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità specifiche e tali deroghe sono necessarie al conseguimento di dette finalità.

3. Se i dati personali sono trattati per finalità di archiviazione nel pubblico interesse, il diritto dell'Unione o degli Stati membri può prevedere deroghe ai diritti di cui agli articoli 15, 16, 18, 19, 20 e 21, fatte salve le condizioni e le garanzie di cui al paragrafo 1 del presente articolo, nella misura in cui tali diritti rischiano di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità specifiche e tali deroghe sono necessarie al conseguimento di dette finalità.

4. Qualora il trattamento di cui ai paragrafi 2 e 3 funga allo stesso tempo a un altro scopo, le deroghe si applicano solo al trattamento per le finalità di cui ai medesimi paragrafi

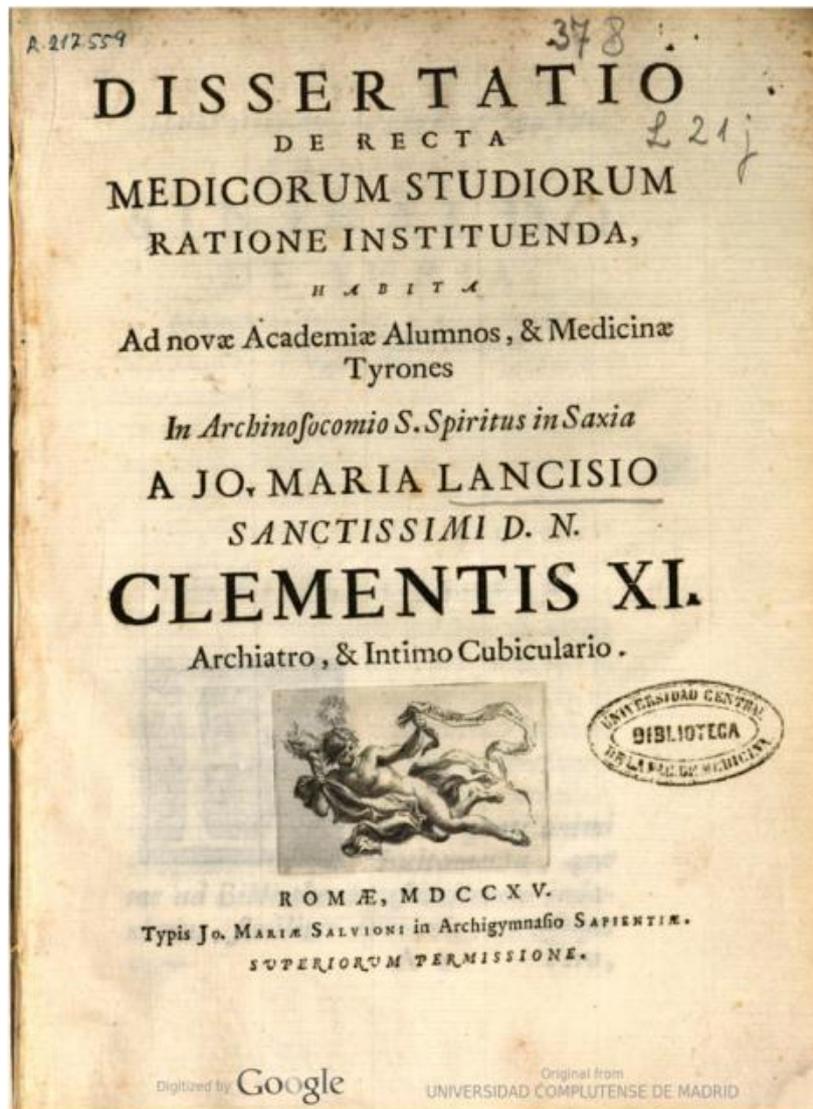
Cfr. "Dati sanitari, come trattarli alla luce del GDPR", di Michele Iaselli, *Altalex*, 13.4.2018; "Sanità e Privacy", di Bruno Saetta, in *Temi*, 2.11.2018.

Avv. Paola Baglio, Dirigente Avvocato Az. Osp. Univ. Policlinico Umberto I, Roma

Per la corrispondenza: p.baglio@policlinicoumberto1.it

Il Consenso Informato: una occasione di *educazione*

A. Dalle Ore



“...il medico deve trovare l'opportunità di curare non valutando quello che appare a prima vista, ma sulla base di osservazioni e ispezioni lunghe e accurate; non sulla base dei nomi dati alle malattie dai suoi predecessori, ma studiando il perché e il quando e il come quel singolo morbo si è manifestato in quel singolo paziente” Giovanni Maria Lancisi (traduzione a cura di Adele Simonetti p. 40).

Mutano le circostanze spazio-temporali, muta il linguaggio ma, nella sostanza, l'intuizione del medico Giovanni Maria Lancisi giunge integra, a noi oggi, in forza della sua verità espressa a Roma nel 1715.

“Ruolo e funzione dei Comitati Etici alla luce della nuova normativa europea”: il tema proposto da cui si dipana una riflessione che ha profonde radici culturali nate e diffuse a partire da *una passione per l'uomo* nei riguardi dei simili o, più in generale, del mondo abitato; una passione alla *conoscenza* ed alla *cura* che, tentativamente indaga su

ogni aspetto del reale analogamente a come indicava Lancisi nell'educazione al giovane medico raccomandando lo studio della chimica, dell'anatomia, della filosofia e della zoologia.

Ciò che è mutato, potremmo dire "con guadagno", è la consapevolezza dell'identità del proprio assistito divenuto protagonista-partecipe dell'atto di cura.

"Il medico è come l'agricoltore: le certezze della medicina sono semi che egli fa crescere con la cura e l'impegno" G. M. Lancisi (p. 9).

La certezza della Medicina diviene certezza della relazione tra i due protagonisti: medico e paziente in un rapporto che esprime una profondità ed unicità che ben possiamo sintetizzare come Rapporto di Fiducia: *"La relazione tra medico e paziente è costruita sulla libertà di scelta e sull'individuazione e condivisione delle rispettive autonomie e responsabilità. Il medico nella relazione persegue l'alleanza di cura fondata sulla reciproca fiducia e sul mutuo rispetto dei valori e dei diritti e su un'informazione comprensibile e completa, considerando il tempo della comunicazione quale tempo di cura (Codice di Deontologia Medica, Maggio 2016) o "È promossa e valorizzata la relazione di cura e di fiducia tra paziente e medico il cui atto fondante è il consenso informato nel quale si incontrano l'autonomia decisionale del paziente e la competenza professionale, l'autonomia e la responsabilità del medico" (Norme in materia di consenso informato e di dichiarazioni di volontà anticipate nei trattamenti sanitari, Art. 1).*

Lo strumento, potremmo sostenere, privilegiato è il Consenso Informato come la modalità di veicolare la *libertà-responsabilità* del Clinico e del Soggetto che aderisce ad una proposta terapeutica nella certezza per colui che dovrà usufruire di questo strumento in termini di qualità dell'informazione, comprensione dell'informazione, libertà decisionale e capacità decisionale (Comitato Nazionale di Bioetica, *Informazione e consenso all'atto medico*, 1992).

Consenso Informato: reale oggetto di attenzione non solo medico-legale ma anche, e soprattutto, etico quale veicolo oggettivo e misurabile che conclude il processo di comunicazione che accerta l'inizio volontaristico di un nuovo percorso di cura. Si tratta di un processo: un colloquio preliminare, la proposta di un nuovo percorso di cura, il coinvolgimento di un familiare, il coinvolgimento del medico di fiducia, poi domande, poi risposte ed in fine la firma; ciò implica la dedizione di tempo, spazi su cui riflettere per addivenire ad una libera e consapevole adesione.

Il *processo di comunicazione*: "come", "a chi", "quando" e "in che modo"...e se fosse possibile una comunicazione come occasione privilegiata di *educazione*, come introduzione ad una realtà ricca di elementi e sfumature che il più delle volte non siamo in grado di prevedere e non abbiamo il potere di risolvere, ma sempre gli strumenti per affrontarle! Ecco: esattamente la pre-occupazione etica che deve cogliere il valutatore quando si trova dinnanzi al prezioso strumento *Consenso Informato*.

L'accuratezza nella stesura di un Consenso ha la finalità etica e morale di avere *certezza* che la Persona è consapevole della sua assunzione di responsabilità in questo grande gesto di libertà; analogamente il Clinico proponente che eticamente si rende garante, non solo della correttezza formale della proposta di Sperimentazione, ma anche della continuità della relazione di fiducia medico-paziente.

Dal Processo di Norimberga in poi: qualsiasi studio o ricerca che esuli dalla corrente prassi clinica che implichi la volontaria adesione di una Persona, sana o malata, deve necessariamente essere accompagnata da un Consenso Informato, completo in ogni sua parte, firmato dal paziente e dal clinico proponente; ciò non prevede eccezione¹: vero è che anche gli studi che coinvolgono un minore debbono essere accompagnati da un Consenso Informato adeguato per fasce di età.

Il presupposto Etico che governa questa prassi è la garanzia che la Persona che aderisce spontaneamente ad una nuova proposta di Cura, o un nuovo percorso, sia considerata dal Ricercatore non un oggetto di Cura ma un *Soggetto* di Cura che liberamente aderisce, assumendosene responsabilità, ad un percorso condiviso. In ciò risiede il dato attinente all'etica nel formale reperimento del Consenso Informato.

Il compito che il Comitato Etico si assume, proprio come *Comitato Etico* e non come Commissione di Vigilanza, risiede, potremmo sinteticamente affermare, nella valutazione degli studi proposti secondo: 1) innovazione scientifica; 2) corretta metodologia di ricerca; 3) tutela della Persona malata o sana; 4) tutela dell'Azienda Sanitaria e del Diritto alla Cura garantito nel nostro Paese. Tutte le competenze vocate all'espressione di un parere nella condivisione con i diversi Membri che studiano le proposte di Ricerca non possono esimersi dall'analisi di questi diversi aspetti che, a prescindere dalla specifica competenza professionale o *expertise* curricolare, rientrano tutti negli indicatori di ogni disciplina coinvolta nel parere; anzi risiede proprio in questo particolare, ma sostanziale, aspetto la differenza tra un Comitato Etico ed una "qualsiasi" altra forma comunicativa o divulgativa (dichiarazioni, tavole rotonde, articoli...o peggio comunicati di "Principio"...) legata al "mondo della Cura".

Proprio in forza di questa *certezza morale* che lega indissolubilmente il mondo della Ricerca e dell'innovazione con la cagionevolezza e finitudine della Natura Umana le Istituzioni e gli Organi che, a vario titolo e per diverse autorevoli sedi, sono chiamati a

¹ In rispetto alla Responsabilità del Clinico ed alla Centralità dovuta al Paziente è stato previsto (Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, e che abroga la direttiva 2001/20/CE: Sperimentazione in stato di Emergenza) che un percorso di Ricerca possa coinvolgere anche Persone che temporaneamente non sono in grado di firmare un Consenso a condizione che: 1) non è prevedibile un *format* generico predisposto ad hoc per questi pazienti perché, per le ragioni sopra dettate, il Consenso (completo in ogni sua parte) deve essere pensato, strutturato e disegnato dal Ricercatore in vista dell'arruolamento di una "determinata" persona; 2) la parte scientifica, dello Studio o della Ricerca, deve essere molto ben dettagliata perché non "nasca" nel valutatore il "sospetto" che si tratti di Ricerca Pura o peggio una mercificazione della Persona trattata come "caso clinico interessante"; 3) deve essere previsto un Consenso Informato doppio: a) quando il Paziente non è in grado di esprimere il proprio Consenso sarà espresso formalmente da un fiduciario, un familiare o un tutore (realisticamente il termine "tutore" prevede un iter legale che rende inattuabile la tempestività dell'arruolamento del Paziente, molto più onesto e rispettoso del Clinico e del malato prevedere la firma di un familiare) b) un Consenso Informato da somministrare al Paziente quando sarà in grado di firmarlo completo in ogni sua parte con l'aggiunta di: "...abbiamo iniziato questo nuovo percorso di cura, discutendone con suo familiare, perché convinti che potesse portare benefici diretti anche alla sua persona..."; 4) il Comitato Etico, secondo le specifiche competenze dei diversi Membri, si assume onere e responsabilità, come per altro già accade, ma in questo caso con maggiore attenzione a che l'ipotesi di innovazione terapeutica "possa" migliorare la condizione attuale del Paziente.

normare questo nobile intendimento, nella sua origine, auspicano un progresso scientifico, una innovazione tecnologica (digitalizzazione della Cartella Clinica e del Consenso Informato) ed un ampliamento delle Cure *da e per* l'umano.

A prescindere dalla *forma* del Consenso ciò che lo rende lecito e adeguato strumento è:

“Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato il consenso libero e informato.

Questa persona riceve innanzitutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento e le sue conseguenze e i suoi rischi. La persona interessata può, in qualsiasi momento, liberamente ritirare il proprio consenso” (Convenzione di Oviedo, Consiglio d'Europa 1997; cap. II art. 5).

Dal punto di vista Etico l'espressione del Consenso Informato-Scheda Informativa, in ogni sua *forma*, è, nella sostanza e nell'intento del medico, un efficace strumento che rende visibile la natura del rapporto fiduciario: la persona, più o meno malata, ripone la sua fiducia nel clinico competente che lo rende protagonista partecipe e consapevole del suo cammino di cura; non è una visione “romantica” ma una espressione concreta che, anche il dibattito attuale sulle Disposizioni Anticipate di Volontà, in qualche modo, ripone al centro del percorso di cura. A maggior ragione, come nel caso della sperimentazione, quando proponiamo una “nuova strada”, una possibilità positiva per la persona malata ma anche per coloro che in futuro potrebbero beneficiare dei risultati ottenuti dalla personale e volontaristica disponibilità.

Questo è il motivo, etico, per cui domandiamo accuratezza e completezza di informazione, a prescindere dalla *forma* della comunicazione, ma nella valorizzazione di ogni *forma*, ad ogni persona coinvolta in una ricerca in ordine alla salute; al fine di rispondere alla centralità data al Paziente ed alla Libertà del Ricercatore.

“Nessuna ricerca può essere intrapresa a meno che le condizioni seguenti non siano riunite...il consenso donato espressamente e per iscritto” (Convenzione di Oviedo, Consiglio d'Europa 1997 art. 16).

Le osservazioni circa il consapevole, partecipe e volontario coinvolgimento in uno Studio sperimentale che coinvolge i minori sono perfettamente e correttamente mutate dal “mondo dei maggiorenti”; con l'ulteriore specifica:

“...il protocollo sia stato approvato da un comitato etico con competenza anche pediatrica o che si sia preventivamente avvalso di una consulenza in merito a questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico” (Decreto Legislativo 211/2003).

“La sperimentazione clinica sui minori può essere intrapresa soltanto se esistono le seguenti condizioni...il consenso deve rispettare la volontà del minore; ...il minore abbia ricevuto, da personale esperto nel trattare con minori, informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici” (Decreto Legislativo 211/2003).

Con il termine *minore*, nel nostro Paese, si indicano genericamente tutte le persone dalla nascita al compimento del diciottesimo anno; non esiste ad oggi una definizione condivisa di “minore maturo” tuttavia si considera che tra i 10-12 anni il minore consolidi la

sua personalità ed acquisisca una capacità di discernimento. Per la vigente Legge sulla IVG una ragazza di 14 anni deve avere comunicazione del risultato del test di gravidanza solo a lei diretta interessata; sarà lei, eventualmente, a comunicare ai genitori o indirizzata ai servizi sociali che l'aiuteranno a gestire il risultato. Questo è un importante indicatore temporale per codificare il livello di responsabilità a cui una giovanissima è autorizzata ad assumersi, non da sola, ma o con i genitori o con un tutore nominato dal Tribunale.

È interessante osservare, seppure non ascrivibile al mondo della cura o della sperimentazione medica, che il Nuovo Regolamento Europeo sulla Protezione dei Dati indica nei 16 anni, o comunque non inferiore ai 13, l'autonomia nell'assenso alla diffusione-condivisione dei propri Dati (*Nuovo Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati*, Gazzetta Ufficiale Europea 4 maggio 2016, Art. 6).

Quando, secondo la legge, un minore non ha la capacità di dare il consenso a un intervento, questo non può essere effettuato senza l'autorizzazione del suo rappresentante, di un'autorità o di una persona o di un organo designato dalla legge. Il parere di un minore è preso in considerazione come un fattore sempre più determinante, in funzione della sua età e del suo grado di maturità (Convenzione di Oviedo, Consiglio d'Europa 1997; cap. II art. 6).

Il tentativo del clinico, analogamente a quello del legislatore, è coinvolgere il minore nel percorso di cura e nelle scelte ad esso legate. Certo, analogamente a quanto accade nelle considerazioni sul "mondo degli adulti", un Consenso Informato scritto, dettagliato, datato ed autorizzato da un Comitato Etico non sostituisce il rapporto e la comunicazione tra il medico ed il bambino-adolescente ma è certamente un efficace strumento facilitante; possiamo, dobbiamo, analogamente domandarlo per un minore adattandone il contenuto o il linguaggio.

La competenza pediatrica ci suggerisce che sono tante e tali le stimolazioni che i piccoli ricevono oggi che possiamo garantire loro una maggiore "considerazione" domandando per iscritto l'espressione di un "sentimento" in positivo o in negativo sulla loro esperienza di cura.

Ribadendo con fermezza: *"L'interesse del paziente prevalga sempre sugli interessi della scienza e della società"* (Decreto Legislativo 211/2003).

"L'ottimo medico sarà rispettoso del volere divino, caritatevole verso i malati, disponibile verso i discepoli" (G. M. Lancisi p. 34) in una ***"alleanza terapeutica"*** (Edmund Pellegrino, *Per il bene del paziente. Tradizione ed innovazione nell'etica medica*, Paoline, Cinisello Balsamo 1992) **con il proprio assistito.**

Prof.ssa Anna Dalle Ore, Ph.D. Bioetica, Servizio di Etica Clinica "G. Rastelli", Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Per la corrispondenza: anna.dalleore@opbg.net

Studio clinico: quale confine tra “interventistico” e “osservazionale”?

A. Vestri

La ricerca biomedica è multidisciplinare e spesso utilizza approcci integrati che si servono di modelli sperimentali molto diversi e con funzioni complementari; poiché sia la Biologia che la Medicina sono scienze sperimentali, esse sono necessariamente basate sullo sviluppo e sull'utilizzo di modelli sperimentali.

La buona ricerca sperimentale è quella che utilizza i modelli più idonei e che ottiene risultati riproducibili e efficaci, sia da un punto di vista conoscitivo che applicativo. Una ricerca clinica è, quindi, basata su un esperimento che deve produrre informazioni scientifiche e come tale deve essere organizzato secondo i criteri del metodo sperimentale e possederne tutti i requisiti. Pertanto è importante conoscere bene le diverse tipologie dei disegni di studio, come e quando usarli, e il livello di validità scientifica che si può ottenere a seconda di quale disegno venga scelto, non tralasciando infine, l'etica della ricerca, in quanto tutti gli studi condotti sul genere umano si fondano sulla protezione dei diritti e della dignità dell'uomo; quest'ultimo aspetto viene sottolineato anche dal Regolamento 536/2014 (art.1): “Gli interessi dei soggetti dovrebbero sempre essere prioritari rispetto a tutti gli altri interessi”.

L'etica della ricerca prevede norme più stringenti rispetto all'etica medica, la ricerca viene distinta da altre attività, sulla base della seguente definizione: la ricerca scientifica si basa su un'ipotesi verificabile, deve condurre a conclusioni valide, deve portare allo sviluppo di conoscenze generalizzabili. La valutazione etica deve riguardare il disegno scientifico di uno studio, il cosiddetto “razionale”, valutandone gli obiettivi primari e secondari, i criteri di arruolamento, il rapporto rischio/ beneficio dei trattamenti sperimentali e l'impiego di risorse umane e strumentali alla luce dei principi di dignità dell'uomo, di beneficenza, di non maleficenza e di equità delle cure. È importante, quindi, verificare e controllare tutti gli aspetti della metodologia scientifica degli studi clinici che possano entrare in conflitto con i principi dell'etica della ricerca; questo compito viene svolto dal Comitato Etico.

Per quanto concerne le denominazioni degli studi clinici sussistono a tutt'oggi alcune ambiguità dovute alle diverse classificazioni, a seconda del contesto.

Nella metodologia epidemiologica clinica, intesa come l'applicazione dei metodi epidemiologici all'attività clinica, gli studi clinici vengono denominati secondo i metodi di ricerca utilizzati; si possono distinguere due grandi gruppi: osservazionali o sperimentali; gli studi osservazionali possono essere descrittivi o analitici e gli studi sperimentali comprendono gli studi clinici controllati randomizzati. Gli studi sperimentali sono condotti in condizioni controllate e implicano la manipolazione di una variabile indipendente (esposizione) per poterne determinare l'effetto sulla variabile dipendente (esito); negli studi osservazionali viene osservato il decorso naturale dei fenomeni i cambiamenti nelle variabili vengono studiati in relazione ai cambiamenti di altre variabili, senza l'intervento del ricercatore.

Ulteriore complicazione nasce nel momento in cui si utilizza la dizione studio interventistico e non interventistico.

Nel corso degli anni in Italia per la denominazione degli studi clinici sono state recepite le indicazioni fornite dalla direttiva europea 2001/20/CE (decreto legislativo n. 211 del 2003) per la quale le sperimentazioni cliniche di tipo non interventistico sono anche definite studi osservazionali usando una denominazione propriamente epidemiologica.

Il DLgs citato recita: «Sperimentazione non interventistica (studio osservazionale): Uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione al commercio».

L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e per l'analisi.

Nella Determina AIFA del 2008 e DM 30 Aprile 2015 gli studi osservazionali sono distinti secondo la teoria epidemiologica in: studi di coorte prospettici/retrospettivi, studi caso-controllo, studi solo su casi (case cross-over e case series), studi trasversali, studi di appropriatezza, studi PASS – PAES. Le caratteristiche di uno studio osservazionale sono:

1. il farmaco deve essere prescritto all'interno delle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;
2. la prescrizione del farmaco fa parte della normale pratica clinica;
3. la decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto deve essere del tutto indipendente da quella di includere il soggetto nello studio;
4. le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente.

La Determina AIFA prescrive inizialmente che non venga applicata nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio per gli studi osservazionali, in seguito sono stati previsti questionari, interviste, esami ematochimici, il cui uso sia giustificato dal protocollo dello studio; mentre uno studio osservazionale secondo la teoria epidemiologica può prevedere diagnosi e monitoraggio al di fuori della pratica clinica assistenziale per l'ottenimento di dati scientifici.

Nel Regolamento (UE) N. 536/2014 viene riportato che è necessario chiarire l'attuale definizione di sperimentazione clinica, quale contenuta nella direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio. A tal fine, è opportuno definire in maniera più precisa il concetto di sperimentazione clinica introducendo quello più ampio di «studio clinico», di cui la sperimentazione clinica rappresenta una sottocategoria, che va definita sulla base di criteri specifici.

Questo approccio tiene debitamente conto degli orientamenti internazionali ed è conforme al diritto dell'Unione che disciplina i medicinali ed è basata sulla dicotomia tra «sperimentazione clinica» e «studio non interventistico». Nell'art 11 viene scritto che Il rischio per la sicurezza dei soggetti nell'ambito di una sperimentazione clinica è principalmente imputabile a due fattori: il medicinale sperimentale e l'intervento. Molte sperimentazioni cliniche presentano però solo un rischio aggiuntivo minimo per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica.

Tali sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento sono spesso essenziali nella valutazione di trattamenti e diagnosi standard, e quindi nell'ottimizzazione dell'utilizzo

dei medicinali, che a sua volta contribuisce ad assicurare un elevato livello di salute pubblica.

Tale tipologia di sperimentazioni cliniche dovrebbe essere soggetta a norme meno severe per quanto riguarda il monitoraggio, i requisiti applicabili al contenuto del fascicolo permanente e la tracciabilità dei medicinali sperimentali.

Al fine di garantire la sicurezza dei soggetti esse dovrebbero tuttavia essere soggette alla medesima procedura di domanda applicabile a qualunque altra sperimentazione clinica.

Il Regolamento (UE) N. 536/2014 riporta quindi le seguenti definizioni:

a) «studio clinico» qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a:

- scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali;
- identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali;
- oppure studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali;

b) «sperimentazione clinica» uno studio clinico che soddisfa **una** delle seguenti condizioni:

- l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato;
- la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o
- sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica;

c) «sperimentazione clinica a basso livello di intervento» una sperimentazione clinica che soddisfa **tutte** le seguenti condizioni:

a) i medicinali sperimentali, ad esclusione dei placebo, sono autorizzati;

b) in base al protocollo della sperimentazione clinica,

1) i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o

2) l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati; e

3) le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato.

Infine il regolamento all' Art.1 riporta: Il presente regolamento si applica a tutte le sperimentazioni cliniche condotte nell'Unione. Esso non si applica agli studi non interventistici.

È evidente che queste definizioni non sono perfettamente sovrapponibili alla teoria epidemiologica, il termine sperimentazione clinica non indica necessariamente quello che la teoria epidemiologica classifica come studio sperimentale, controllato e randomizzato.

Lo studio interventistico non è sovrapponibile ad uno studio sperimentale e rimane ancora aperto il problema di definire quali siano le procedure diagnostiche che pongono solo rischi aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Determinazione AIFA 20 marzo 2008 “Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci”. GU Serie Generale n. 76 del 31-03-2008.
2. Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. GU Serie Generale n. 184 del 09-08-2003 - Suppl. Ordinario n.130.
3. Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 158/1, 27 maggio 2014. Edizione in lingua italiana.
4. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research: principles and quantitative methods. New York: John Wiley & Sons, 1982.
5. Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston: Little Brown, 1986.
6. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology. The essential. Philadelphia: Lippincott, 2014.
7. Rosmini F, Ferrigno L. Aspetti etici della ricerca epidemiologica. Rapporti ISTISAN 2015; 15/44.

Prof.ssa Annarita Vestri, Professore ordinario di Statistica Medica - Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, “Sapienza” Università di Roma

Per la corrispondenza: annarita.vestri@uniroma1.it

Conferenza

18 dicembre 2018

Terapia genica

G. Visco

Sono molto grato all'Accademia per l'occasione che mi viene offerta, di riferire su di un tema che ritengo sia di notevole importanza.

Non avrei, infatti, immaginato che dopo aver assistito, negli anni '50, all'esperienza esaltante dell'arrivo delle terapie antibiotiche, che ha ridotto drasticamente la mortalità nelle malattie infettive, sarei stato anche testimone di una nuova rivoluzione epocale della medicina, quella dell'era epigenetica. Una svolta che, forse, non cambierà la nostra vita ma che di certo modifica il modo con cui ci cureremo.

Le **terapie**, mediche e chirurgiche erano state, finora, rivolte a colpire i nemici, esterni ed interni, dell'uomo, come gli agenti infettivi ed i fattori fisici, ambientali ed ereditari.

La **terapia genica**, diretta all'interno dell'organismo, sui bersagli genomici molecolari, tende invece a ottimizzare le nostre risposte nei confronti degli avversari¹⁻³.

Nata negli anni '90⁴, essa ha fatto seguito ai grandi progressi realizzati nel campo della biologia e dell'ingegneria genetica. Con le nuove tecniche messe a punto, si è infatti riusciti non soltanto a identificare e clonare i geni responsabili di molte malattie ma anche a correggere molti di quelli alterati. Oltre a ciò, i ceppi di alcuni microorganismi (soprattutto virus) sono stati modificati, resi innocui e indotti ad esprimere nuove molecole da utilizzare in terapia.

Ricordiamo che per **genoma** si intende il quadro d'insieme dei **geni** che formano l'unità ereditaria fondamentale degli organismi viventi. Si tratta del materiale che compone i cromosomi, i cui frammenti sono situati in precise posizioni, nelle sequenze delle molecole degli acidi nucleici (DNA ed RNA), i quali forniscono le informazioni per produrre le proteine del corpo.

Oltre alla composizione chimica dei geni, è stato anche importante conoscerne la disposizione spaziale e ciò si è ottenuto analizzando la loro mappatura. Ricordiamo che la prima **mappa genomica** era stata identificata, già nel 1913, da Sturtenham, in *Drosophila ampelophila*⁵.

Terapia genica

La terapia genica comprende i trattamenti che utilizzano l'inserzione di materiale genico nell'interno di cromosomi alterati, allo scopo di curare (o di prevenire) le malattie che da quelle alterazioni erano causate.

La procedura è chiamata **trasfezione**: con essa si immette DNA o RNA o anche proteine più complesse (come ad esempio anticorpi) nel nucleo della cellula, in sostituzione o in aggiunta al gene originale.

La prima mossa sarà quindi quella di identificare il gene anomalo responsabile di una data malattia, onde sostituirlo con quello "restaurato". Il gene introdotto nella cellula e integrato nel genoma dell'ospite si dovrà poi replicare in maniera stabile. A questo scopo, spesso si utilizzano ceppi di virus non patogeni (o resi artificialmente tali), quali: *retrovirus*, *lentivirus*, *adenovirus*, *virus adeno-associati*, *herpesvirus*, ecc., che fungeranno da **veicolo** sia per penetrare nella cellula che per inserirsi nel suo genoma. Il gene si replicherà in modo autonomo e sarà poi trasferito alle cellule figlie.

Oltre a ciò, con la trasfezione si possono anche **attivare i geni** a produrre determinati anticorpi oppure ad eliminarne di dannosi (come nelle malattie autoimmuni).

Risultati clinici

Le applicazioni della terapia genica si vanno oggi sempre più estendendo e con risultati positivi. Si tratta di una situazione davvero eccezionale, dato che si è ottenuta la cura e la guarigione – che fino ad oggi erano impensabili – di numerose malattie. Ma il campo è così vasto che, in questa sede, non si potrà dare altro che qualche esempio, tra i più significativi.

Le ricerche sull'uso dei geni in terapia clinica risalgono agli anni '70^{6, 7}, ma soltanto 25 anni dopo sono stati resi noti i primi successi, negli USA,⁸ con la guarigione di due bambini affetti da un gravissimo difetto immunitario congenito, la **SCID (Severe Combined Immuno Deficiency)** da mancanza del gene ADA (l'enzima Adenosina DeAminasi)⁹.

Con la trasfezione di questo gene, veicolato da un retrovirus, si è realizzata nei due piccoli malati la completa normalizzazione del profilo immunitario, persistita anche dopo la sospensione del precedente trattamento sostitutivo.

Un ulteriore apporto di quella Scuola ha riguardato altri 10 soggetti affetti da questa malattia, guariti con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe CD34+, modificate con il vettore retrovirale MND-ADA¹⁰.

Dopo questi straordinari successi, gli studi si sono estesi nel campo di altre malattie ereditarie.

L'**adreno-leuco-distrofia cerebrale** è una grave malattia genetica del sesso maschile, causata da una mutazione che rende difettoso il gene ABCD-1. Si tratta del gene che codifica il perossisoma ABC, l'organello cellulare produttore dell'H₂O₂, necessario per degradare gli acidi grassi.

Il difetto del gene ABCD-1 provoca abnormi rotture nelle lunghe catene degli acidi grassi, con conseguenze deleterie sul surrene e sull'encefalo (per progressiva demielinizzazione cerebrale) e morte entro 2 anni dalla comparsa dei primi sintomi.

In uno studio internazionale, coordinato dall'Università di Boston, 17 ragazzi affetti da questa malattia, in fase precoce e non candidabili al trapianto di midollo, sono stati trattati con infusione di linfociti CD34+ autologhi, transdotti con il gene *elivaldogene*, che era veicolato da un *lentivirus (tavalentivel* o Lenti D). In 15 di essi si è ottenuto un arresto nella progressione della malattia, arresto che ancora persisteva a 2 anni di distanza dal trattamento. Gli altri 2 ragazzi erano invece, nel frattempo, deceduti¹¹⁻¹³.

Da notare che, fra le terapie geniche, questa è stata la prima ad essere approvata dalla FDA USA¹⁴.

Altra affezione ereditaria guarita con la terapia genica è l'**atrofia spinale muscolare infantile** Tipo 1. A 15 neonati colpiti da questa malattia è stato inoculato, negli USA, un *Virus Adeno-associato* al quale era legato DNA contenente la proteina SMN, della quale i bambini erano carenti. Si è ottenuta la completa regressione della malattia, abitualmente letale già a soli 2 mesi dalla nascita¹⁵.

Sempre negli USA, altri pazienti con questa affezione sono stati invece trattati, anche qui con successo, con un gene (l'oligo-nucleotide anti-senso *nusinerseen*) capace di indurre la cellula a produrre della proteina SMN¹⁶.

Da vari Centri la terapia genica è stata applicata anche alla cura dell'emofilia A (la malattia da deficit ereditario di fattore VIII)¹⁷.

In un'indagine policentrica mondiale¹⁸, 109 pazienti di sesso maschile che, a seguito della terapia convenzionale con fattore VIII avevano sviluppato allo-anticorpi neutralizzanti ad alto titolo, sono stati trattati con *emicizumab*: un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che attiva i fattori IX e X, inducendoli a supplire alla carenza del IX. Dai risultati di questo studio, controllato e randomizzato e condotto in 43 Centri, è emersa l'efficacia del trattamento nel ridurre significativamente la frequenza delle emorragie.

Anche 10 casi di **emofilia B** (la malattia da deficit ereditario del fattore IX), nell'Ospedale Pediatrico di Filadelfia sono stati trattati, per 492 settimane, con la somministrazione di fattore IX transgene-derivato, che veniva veicolato dal ceppo di un *Virus Adeno-associato*. Al termine della cura tutti i pazienti avevano potuto sospendere il trattamento sostitutivo, senza alcuna manifestazione emorragica¹⁹.

Non diretto all'emofilia ma ai frequenti effetti dannosi del trattamento convenzionale con farmaci coagulanti è uno studio multicentrico controllato¹⁹, basato sull'uso del *Fitusiran*. Questa molecola interferisce sull'RNA-messaggero dell'anti-trombina (il SERPINC-1), che è il fattore che si oppone alla produzione dell'anti-trombina epatica. Nell'indagine il Fitusiran, somministrato anche una sola volta al mese a pazienti con emofilia A o B, è riuscito a impedire i danni da eccesso della coagulazione indotti dalla terapia²⁰.

La **fibrosi cistica** è una malattia ereditaria multi-sistemica, causata da un disordine monogenetico (c.d. mendeliano: le forme legate ad una singola mutazione genica). I primi sintomi compaiono nell'infanzia, ma è in età giovanile che si manifesta il quadro clinico

conclamato. Esso consiste in infezioni croniche delle vie respiratorie che provocano bronchiectasie ed in gravi disfunzioni degli apparati digerente e uro-genitale. Il gene alterato, detto CF, situato nel cromosoma 7, codifica CFTR, regolatore della conduttanza trans-membrana. Questo gene può presentare vari tipi di delezioni delle quali una delle più frequenti (DeltaF508) è l'assenza della fenilalanina in posizione 508.

I risultati di due importanti studi sono stati resi noti di recente, ottenuti con il trattamento dei geni alterati con l'**associazione ivacaftor - tezacaftor**, entrambi modulatori del CFTR.

Il primo di essi era già stato sperimentato, con successo, in questa malattia (con riduzione della letalità e della necessità di adire al trapianto del polmone). Nel corso dello studio era stato, però, anche riscontrato nei soggetti trattati, un più evidente declino della funzione polmonare, con effetti collaterali negativi su tutto l'apparato respiratorio²¹.

Il secondo farmaco è, invece, una molecola nuova che, oltre alla intensa attività sul CFTR, sembra dimostrare un effetto protettivo sul polmone.

Nella prima indagine, una ricerca internazionale multicentrica coordinata dall'Istituto Nazionale di Igiene di Denver (USA), sono stati arruolati oltre 500 pazienti con il fenotipo F508 della malattia, che erano omozigoti per la mutazione Phe508del o eterozigoti per le mutazioni G551D e Phe508del. I risultati dello studio, condotto in doppio cieco randomizzato, sembrano provare maggiore efficacia e minori effetti collaterali, quando i due farmaci vengono dati in associazione²².

Il secondo studio²³ ha, invece, arruolato 248 pazienti con questa malattia, ma eterozigoti per la mutazione Phe508del e portatori di una mutazione di CFTR non completa sul piano funzionale. In un doppio cieco controllato randomizzato, i malati sono stati trattati con le stesse molecole (*ivacaftor* da solo o associato a *tezacaftor*), con risultati positivi, analoghi a quelli del Gruppo di Denver²¹.

Vanno anche ricordati gli studi in corso sui portatori di **rene policistico**, malattia congenita causata dalla frammentazione, ad opera della proteina CGRP, dei geni che codificano le policistine 1 e 2.

In molte Sedi si sta attualmente verificando l'efficacia e la tollerabilità della molecola *Tolvaptan*, che potrebbe essere utile per questi pazienti, potendo essa bloccare il legame della CGRP con il recettore della vasopressina, la sostanza che provoca la formazione delle cisti renali²⁴⁻²⁷.

L'**epidermolisi bollosa** è una sindrome, comprensiva di alcune rare malattie della pelle (da 2 a 5 su 100.000 abitanti), di carattere genetico. Esse sono tutte causate da alterazioni delle proteine cutanee a funzione adesiva intercellulare (il collagene, la cheratina, la laminina, la desmocollina, la desmoplachina, la desmogleina, la placoglobina, la placofillina, le integrine, ecc.).

Tali alterazioni sono indotte con meccanismo genetico, attraverso una mutazione negli emidesmosomi (le strutture deputate all'adesività cellulare). Alle varie forme cliniche

della sindrome corrisponde una particolare mutazione, in uno dei 54 geni - 28 del gruppo I e 26 del gruppo II - che gestiscono i filamenti intermedi.

In tutto il mondo fervono le ricerche per allestire adeguate terapie geniche per queste malattie ed anche la stampa di informazione ha diffuso recentemente la notizia che anche in Italia (Istituto Telethon di Milano) alcuni casi di questa sindrome sono stati curati con pieno successo.

La **psoriasi** è una diffusa e ben nota dermatosi, causata da un complesso disordine immunitario. In essa sono coinvolte sia numerose interleukine che recettori dell'IFN, per lo più attivati dall'enzima intracellulare tirosin-kinasi 2 (TYK2). Da uno studio in doppio cieco svolto in 82 Centri di tutto il mondo sembrerebbe documentata l'efficacia, in questa malattia, di un potente inibitore della TYK2 (il BMS-986165), somministrato per 12 settimane ma molte altre indagini sono tuttora in corso.

L'Amiloidosi trans **tiretinica** [ADAMS] è una malattia ereditaria autosomica dominante: non frequente ma molto interessante sul piano immunologico. Causata da una mutazione del gene TTR (che regola lo smaltimento dell'amiloide dagli organi interni e dal sistema nervoso periferico) essa è fortemente invalidante e sempre letale entro pochi anni dalla comparsa dei sintomi. In uno studio francese sono stati ottenuti significativi risultati preliminari - sia clinici che sull'attesa di vita - in soggetti trattati con *Patisiran*, molecola che interferisce sull'mRNA della transtiretina riducendo, in essa, le mutazioni dannose.

Per quanto riguarda le malattie acquisite finora sottoposte a terapia genica, vanno segnalati i risultati ottenuti, nell'**asma bronchiale**, grave o moderata, con *tezepelumab*, un anticorpo umano monoclonale specificamente diretto contro la citokina TSLP (*Linfopoiatina Timica Stromale*)^{28, 29}. In uno studio controllato e randomizzato su 918 soggetti, si è osservata, con questo trattamento, una significativa riduzione nella frequenza delle esacerbazioni²⁹. Nel corso di un'indagine internazionale multicentrica (117 gruppi, in 15 paesi) è stato somministrato, con notevole successo, anche un altro anticorpo monoclonale umanizzato, mepolizumab (che blocca l'interleukina 5 (la citochina-chiave degli eosinofili), a pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva del fenotipo eosinofilo^{30, 31}.

L'**emicrania cronica** è un frequente e complesso disordine neurologico, nella cui patogenesi è in causa il neuro-peptide CGRP, correlato al gene della calcitonina²⁹. In uno studio multicentrico anglo-americano su 1130 pazienti, si è visto che l'anticorpo monoclonale umanizzato *fremanezumab* (specificamente diretto contro i ligandi di CGRP, ai quali si fissa strettamente), se somministrato preventivamente, è in grado di ridurre in modo significativo la frequenza delle crisi di emicrania^{7, 24}.

In un'altra casistica (di pazienti con emicrania episodica) è stato invece usato *erenumab*, altro anticorpo monoclonale umano, che si lega selettivamente al recettore CGRP. Goadsby e Coll⁷ hanno coordinato questo studio internazionale multicentrico, nel quale *erenumab* si è dimostrato capace di ridurre in modo significativo la frequenza degli episodi di emicrania^{32, 33}.

Negli ultimi anni vari contributi scientifici hanno migliorato le nostre conoscenze sulla patogenesi dell'**osteoporosi**. Si è appreso, ad esempio, che nella forma di origine ormonale, la perdita del calcio è legata agli elevati livelli di citokine pro-infiammatorie della menopausa. Da questa premessa sono partiti i numerosi studi che utilizzano la terapia genica. Ad esempio è stata usata (nel topo) l' $\alpha 1$ Anti-tripsina veicolata da un virus adenoassociato (rAAV), con il risultato di ridurre i livelli della IL-6 e di bloccare l'attivazione del recettore NF- κ B (RANK).

Altre molecole promettenti sono:

- *denosumab*, un anticorpo monoclonale diretto contro l'attivatore del ligande della citokina osteoclasta NF- κ B;
- *odanacatib*, inibitore della proteasi osteoclasta catepsina K;
- gli anticorpi anti-sclerostina ed anti-dickkopf-1, entrambi inibitori endogeni della formazione ossea.

Notevoli anche i contributi sulle applicazioni della terapia genica in oncologia. I primi studi riguardano la cura del **melanoma metastatizzato in encefalo**, malattia già trattata con discreto successo, nello scorso decennio, sia con *ipilimumab* - un anticorpo umano monoclonale, diretto contro l'antigene 4 (CTLA-4) anti-linfociti T del tumore³⁴⁻³⁶ - che con *nivolumab*.

Successivamente *ipilimumab* è stato usato³⁷ anche associato alla *decarbазina*³⁸ o a *nivolumab*³⁹. Infine, in altra indagine multicentrica diretta da ricercatori australiani, si è ricorsi all'associazione: *dabrafenib* (inibitore della mutazione BRAF) con *trametinib* (inibitore della mutazione MEK) ed i risultati, in termini di sopravvivenza, sono stati ancora più brillanti^{36, 38, 40, 41}.

La terapia genica è stata anche applicata al **carcinoma del polmone** del tipo "non a piccole cellule"^{42, 43}.

In uno studio internazionale controllato e randomizzato, 303 pazienti ALK+ (cioè positivi per il gene della kinasi anaplastica), in fase avanzata ma mai trattati prima, hanno ricevuto, per circa 2 anni, *alectinib* (inibitore della tirosin-kinasi di ALK, resistente alle mutazioni di ALK), a confronto con il già noto *crizotinib* (anticorpo diretto contro il gene ALK). I risultati dell'indagine parlano a favore di *alectinib*, sia sul piano del ritardo di progressione della malattia che della letalità al termine del trattamento^{44, 45}.

In un altro studio controllato randomizzato, su 713 soggetti (non operabili), affetti dallo stesso tipo di tumore polmonare, ma in fase più avanzata (ED-SCLC) e già sottoposti a chemio- e radio-terapia, si è ottenuto un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza nei soggetti trattati con *durvalumab*. È questo un anticorpo umano IgG1, rivolto contro PDL1 e CD80 che, in questa malattia, sono ligandi di morte programmata, così come *atezolizumab*, usato in altri casi⁴⁴⁻⁴⁶.

Benefici dalla terapia genica sono stati ottenuti anche in pazienti con **linfoma non Hodgkin**. Nella forma **follicolare** l'aggiunta, all'immuno-chemioterapia convenzionale, dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 *rituximab*, ha significativamente migliorato i risultati del trattamento^{11, 47, 48}.

In un'indagine randomizzata, condotta in Gran Bretagna su 1202 pazienti affetti da questa malattia (sempre del tipo follicolare) è stato, invece, usato *obinutuzumab*, altro monoclonale anti-CD20. Rispetto a *rituximab*, quest'anticorpo possiede una maggiore citotossicità anticorpo-dipendente (minore è, invece, quella complemento - dipendente), associata ad un potente effetto citocida sui linfociti B⁴⁹. Lo studio ha mostrato, nei pazienti trattati con *obinutuzumab*, un più lungo periodo di sopravvivenza senza sintomi, però anche una maggiore incidenza di effetti collaterali avversi.

I dati disponibili non sembrano, quindi, ancora sufficienti per decidere quale dei due composti sia da preferire⁵⁰.

Per quanto riguarda il **carcinoma della mammella**, vanno premessi alcuni dati di acquisizione piuttosto recente che riguardano, in particolare, la scoperta dell'esistenza di un gene che protegge le donne da questo tumore: l'HER-2 (*Human Epidermal growth factor Receptor*). È stato infatti accertato che, nel 5% circa dei casi, quest'affezione si presenta sotto una forma particolarmente grave: si tratta di donne con familiarità neoplastica, portatrici di mutazioni nei geni anti-tumore BRCA (*BRCAst Cancer*), e che risultano negative per HER-2 e per i recettori degli estrogeni e del progesterone.

Da uno studio, in collaborazione tra Autori tedeschi e statunitensi, su quasi 5000 donne con questo tumore, ma in forma meno grave (con mutazione BRCA, in fase precoce, operabili e positive per HER-2), è emersa l'utilità di associare in esse, alla chemioterapia, sia *pertuzumab* che *trastuzumab*⁵¹.

Quest'ultimo è un anticorpo monoclonale umanizzato, che si lega strettamente al dominio della trans-membrana e che per questa via inibisce l'etero-dimerizzazione del gene HER-2.

Il *pertuzumab*, molto simile al precedente, si lega invece direttamente al dominio della dimerizzazione, opponendosi alla neutralizzazione di HER-2 mediante un diverso recettore. I due anticorpi hanno entrambi una potente citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente. Usati in associazione in donne HER2+ già operate, aumentano nettamente la durata della sopravvivenza senza sintomi^{51, 52}.

Sul **carcinoma mammario metastatizzato** ci sono i dati di uno studio internazionale randomizzato, coordinato dallo Sloan Kettering Center di New York. In esso, su 302 pazienti con mutazione genica in BRCA e negative per il recettore HER-2, si è giunti alla conclusione che il trattamento con *olaparib*, un inibitore della PARP (*Poli - Ribosio Adenosin-difosfato Polimerasi*), prolunga significativamente la durata della sopravvivenza senza sintomi e riduce del 42% il rischio di progressione del tumore⁵¹.

La forma acuta della **Leucemia mieloide** è affezione piuttosto eterogenea sul piano molecolare. Molti studi sono in corso (tra l'altro anche a Roma, al Policlinico Gemelli), con trattamenti mirati sui geni FTL3, NPM1 e KIT⁵³⁻⁵⁵.

Vanno, infine, ricordati i casi, tutti trattati con successo, di **epatocarcinoma** - dove è stato usato *cabozantinib*, un inibitore delle tirosin-kinasi - e quelli di **glioblastoma cerebrale**, nei quali il gene PVSRIPO, inserito in un ceppo attenuato di *Poliovirus*, è stato inoculato ai pazienti per via intracerebrale⁵⁶.

Il rischio di progressione e di morte è risultato significativamente ridotto anche in alcuni pazienti con **mieloma multiplo** trattati con l'anticorpo *elotzumab* (attivatore dei Natural Killer), in aggiunta alla terapia convenzionale.

Conclusioni

Considerato che, in questo campo, si sta lavorando solo da pochi anni, possiamo ben dire che i risultati sono di grande interesse. Ma siamo soltanto agli inizi: i campi di applicazione della terapia genica si vanno man mano estendendo ed ogni giorno si scopre la possibilità di guarire malattie già incurabili.

Vanno poi anche considerati gli aspetti etici del problema. Innanzitutto, la manipolazione del genoma deve presupporre il consenso informato dell'interessato, ma occorre anche stabilire una ferrea regolamentazione, dato che, con queste tecniche, si potrebbe persino arrivare alla creazione di super-uomini o addirittura di mostri. Ma di ciò ci si sta già occupando nelle sedi più idonee.

Si tratta quindi di una vera sfida per la medicina dei prossimi anni, che non può trovarci impreparati.

BIBLIOGRAFIA

1. Culver KW. Gene Therapy. A Handbook for physicians. M A Liebert Ed, NY 1994.
2. Lemoine NR, Cooper DN. Gene Therapy – Human Molecular Genetics Bios. S.P. Editora; Oxford 1996.
3. Rogers S. Terapia genica. New Scientist, 19 gennaio 1970, p. 194.
4. Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? Science 1972; 175: 949-55.
5. Sturtenham AH. The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila* as shown by mode of association. J Exp Zool 1913; 14: 39-45.
6. Culver KW, Morgan RA, Osborne WR, et al. In vivo expression and survival of gene-modified T lymphocytes in Rhesus monkeys. Hum Gene Ther 1990; 1: 399-410.
7. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A controlled trial of Erenumab for episodic migraine. NEJM 2017; 377: 2123-32.
8. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. Science 1995; 270: 475-80.
9. Anderson WF, Blaese RM, Culver K. The ADA human gene therapy clinical protocol: Points to consider response with clinical protocol. Hum Gene Ther 1990; 1: 331-62.

10. Shaw KL, Garabedian E, Mishra S, Barman P, Davila A. Clinical efficacy of gene-modified stem cells in adenosine deaminase-deficient immunodeficiency. *J Clin Invest* 2017; 127: 1689-99.
11. Aubourg P, Blanche S, Jambaque I, et al. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322: 1860-6.
12. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adreno-leukodystrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1630-8.
13. Miller WP, Rothman SM, Nascene D et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011; 118: 1971-8.
14. Engelen M. Optimizing treatment for cerebral adreno-leuko-dystrophy in the era of gene therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1682-4.
15. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017, 377: 1713-22.
16. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1723-32.
17. Lillicrap D. Bispecific antibody therapy in hemophilia. *N Engl J Med* 2017; 377: 884-5.
18. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 809-18.
19. Pasi HG, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med* 2017, 377: 819-28.
20. Akinc A, Sorensen B, Ragni MV. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 19-28.
21. Taylor-Cousar JI, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377: 2013-23.
22. Grasemann H. CFTR Modulator therapy for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2085-8.
23. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in residual-function patients Heterozygotes with cystic fibrosis for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377: 2024-35.
24. Bigail ME, Escandon R, Bronson MI, et al. Safety and tolerability of LBR 101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor. *Cephalalgia* 2014; 34: 483-92.
25. Ingelfinger JR. Tolvaptan and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1988-9.
26. Silberstein SD, Bigal ME, Escandon R, Bronson M. Safety and tolerability of LBR 101, a humanized monoclonal antibody that blocs the binding of CGRP to its receptors. *Cephalalgia* 2014; 34: 483-92.
27. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1930-42.
28. Bel EH. Moving upstream. An anti-TSLP in persistent uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017; 377: 989-91.
29. Corren J, Parnes JR., Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017; 377: 936-46.

30. McDonald CF. Eosinophil biology in COPD. *N Engl J Med* 2017; 37: 1680-2.
31. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1613-29.
32. Gomez-Mancilla B, Brand R, et al. BGG492 Study Group. Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 2014; 34: 103-13.
33. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2113-22.
34. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DE, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma *N Engl J Med* 2010; 363: 711-23.
35. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3182-90.
36. Schuchter LM. Adjuvant melanoma therapy – Head-spinning progress. *N Engl J Med* 2017; 377: 1888-90.
37. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in resected stage III-IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1824-35.
38. Robert C, Thomas L et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517.
39. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345-56.
40. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 37: 1813-23.
41. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-30.
42. Reck M and Rabe KF. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 849-61.
43. Rizvi NA and Peters S. Immunotherapy for unresectable Stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1986-7.
44. Antonia SJ, Villegas A., Daniel D, et al. Durvalumab after chemioradiotherapy in Stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1919-29.
45. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2017; 377: 829-38.
46. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2220-9.
47. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1250-60.
48. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1331-44.
49. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med*; 2018; 10, 934-47.
50. Armitage JO, Longo DL. Which anti-CD20 antibody is better in follicular lymphoma? *N Engl J Med* 2017; 377: 1389-90.

51. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122-31.
52. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523-33.
53. Carneiro BA, Altman JK, Kaplan JB, et al. Targeted therapy of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15: 399-413.
54. Gill H, Leung AY, Kwong YL. Molecularly targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Future Oncol* 2016; 12: 827-38.
55. Wouters BJ, Delwel R. Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 2016; 127: 42-52.
56. Wick W, Gorlia T, Bendzus M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1954-63.

Prof. Giuseppe Visco, già Primario Infettivologo, INMI “Lazzaro Spallanzani” IRCCS, Roma. Libero Docente in Malattie Infettive, Università di Roma “Sapienza” e “Tor Vergata”

Per la corrispondenza: viscogiuseppe@fastwebnet.it

Simposio

15 gennaio 2019

Trapianto fecale: come, quando e perché

Moderatore: Giovanni Gasbarrini

Trapianto fecale: come, quando e perché

G. Gasbarrini*, **T. Dionisi****, **F. Simeoni*****, **C. Mosoni******

Introduzione

Nell'introdurre una Tavola Rotonda sul trapianto fecale, pur precisando che il trapianto viene fatto essenzialmente utilizzando la componente microbica del materiale, ci sembra opportuno ricordare quali sono i principali componenti delle feci. Queste contengono vario materiale proveniente dalle pareti intestinali stesse e da quanto si trova in tutto il canale digerente, non solo quello introdotto per via orale e non utilizzato nell'assorbimento, ma anche quanto proviene dagli organi ad esso connessi mediante dotti, ed in particolare dal fegato e dal pancreas.

Di tutto prenderemo in considerazione quanto, per la maggior parte, può essere riassorbito ed utilizzato per i vari processi organici in diversi organi, e soprattutto per le attività nutrizionali ed immunologiche.

Le **feci** sono composte, per buona parte, da residui alimentari non digeribili (cellulosa e cheratina), da bile, da muco e da cellule morte. Contengono acqua, per il 75%, e sostanze solide, per il 25%, di cui il 70% sono fibre, il 30% batteri (in genere Saprofiti), il 15% da sostanze inorganiche quali fosfati e calcio assunti in eccesso e infine il 5% da lipidi, muco, cellule di desquamazione ed enzimi digestivi e sono in particolare questi ultimi che prenderemo in considerazione per un eventuale trapianto.

Volendo esaminare, almeno in parte, tali componenti, sono necessarie alcune considerazioni partendo dalla **bile**.

Ricordiamo che i sali biliari primari (glico-tauro-colico e cheno-desossicolico) vengono sottoposti a de-idrossilazione e de-coniugazione da parte della flora batterica intestinale mediante l'azione della 7-alfa-idrossilasi, e così trasformati in sali biliari secondari (desossicolico e litocolico) in parte riassorbiti attraverso il circolo entero-epatico. Tali sali biliari partecipano alla formazione della "bile litogena" da cui si generano i calcoli di colesterolo in associazione con lecitine e colesterolo stesso in ambiente acquoso. Il Microbiota, attraverso l'attivazione della risposta immunitaria innata, regola la secrezione

degli ormoni CCK e FGF che regolano la motilità che svuota e riempie la colecisti condizionando l'accumulo delle mucine che partecipano alla formazione del nucleo del calcolo, associandosi a infiammazione locale. Si verificano, così, fenomeni di colestasi e di destabilizzazione delle membrane del polo biliare degli epatociti, di cui preliminari ricerche sono state già condotte¹⁻³.

Da tempo, ed in particolare negli ultimi 50 anni, si sono studiate le caratteristiche del contenuto biliare presenti nel lume intestinale, ed in particolare dei sali biliari, delle lecitine, del colesterolo e dell'acqua, nella genesi dei calcoli della colecisti^{4, 5}.

Tali attività sono per buona parte condizionate dalle caratteristiche dei germi presenti (il Microbiota), delle mucine e di ormoni del sistema APUD (CCK e FGF)⁶.

I processi del riassorbimento di tali componenti, ed in particolare dei sali biliari primari, influiscono sui processi di colestasi e sulla parete degli epatociti, condizionandone l'attività^{1, 2}. D'altronde anche l'attività dei vari componenti del Microbiota Intestinale viene influenzata dalle caratteristiche dei componenti della bile³.

Per quanto si riferisce all'influenza della tipologia del **muco**, è opportuno ricordare che questo proviene in minor quantità dall'intestino tenue e in maniera assai più cospicua dallo stomaco e dal colon⁷ (Fig. 1 e 2)⁸, e quando si riduce (degranolazione mucosale), permette ai germi presenti nel lume intestinale un diretto contatto con la superficie libera dell'epitelio, e un suo riassorbimento e riutilizzo possono effettuare una protezione sulla barriera mucosa intestinale⁹.



Fig.1: biopsia intestinale normale. Si osservano le cellule mucipare (Globet cell) in proporzione ogni 1-10 cellule epiteliali (enterociti); (Emat. Eos., 75X)⁸

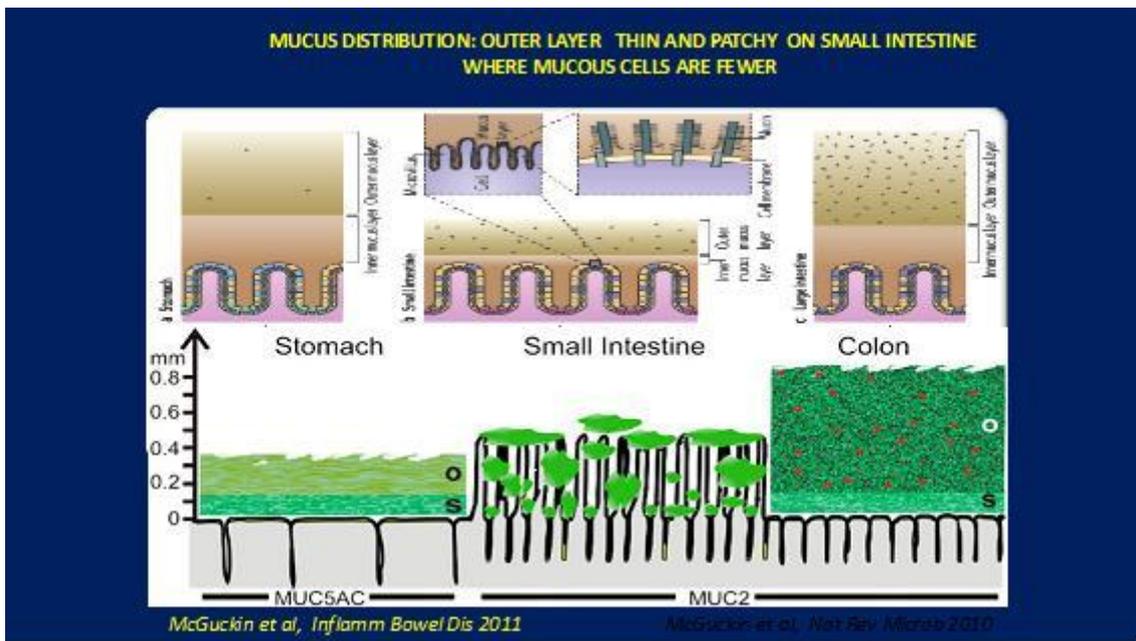


Fig.2: distribuzione delle cellule mucose⁷

Di particolare importanza sono i componenti della mucosa intestinale, e specie dell'**epitelio**, che viene quotidianamente esfoliato nel lume, prevalentemente dall'apice dei villi (circa 460 g. al giorno) e dai processi di apoptosi epiteliale (Fig 3, 4 e 5).

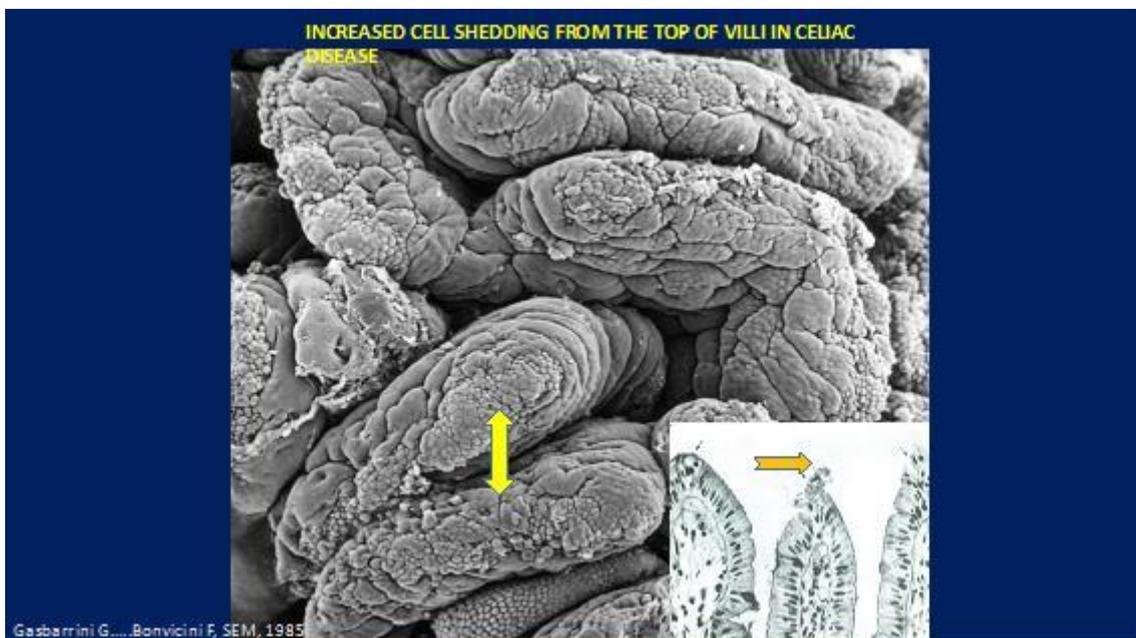


Fig.3: villi intestinali visti al Microscopio Elettronico a Scansione (SEM). Al loro apice si osservano cellule epiteliali in esfoliazione. Il reparto è visibile anche all'istologia (in basso a destra)¹⁰



Fig.4: biopsia intestinale normale vista al Microscopio Elettronico a Trasmissione (TEM). M=microvilli; L=linfociti intraepiteliali; CA=cellule endocrine; R= globulo rosso in un capillare sanguigno; CM=enterocita in apoptosi con scarsi organelli citoplasmatici in particolare a livello dell'apparato di Golgi. CM₁=cellula mucipara quasi completamente svuotata nel lume; GN= granulocita neutrofilo in lamina propria; FM= fibra nervosa mielinica. (TEM, 1.500X)¹¹

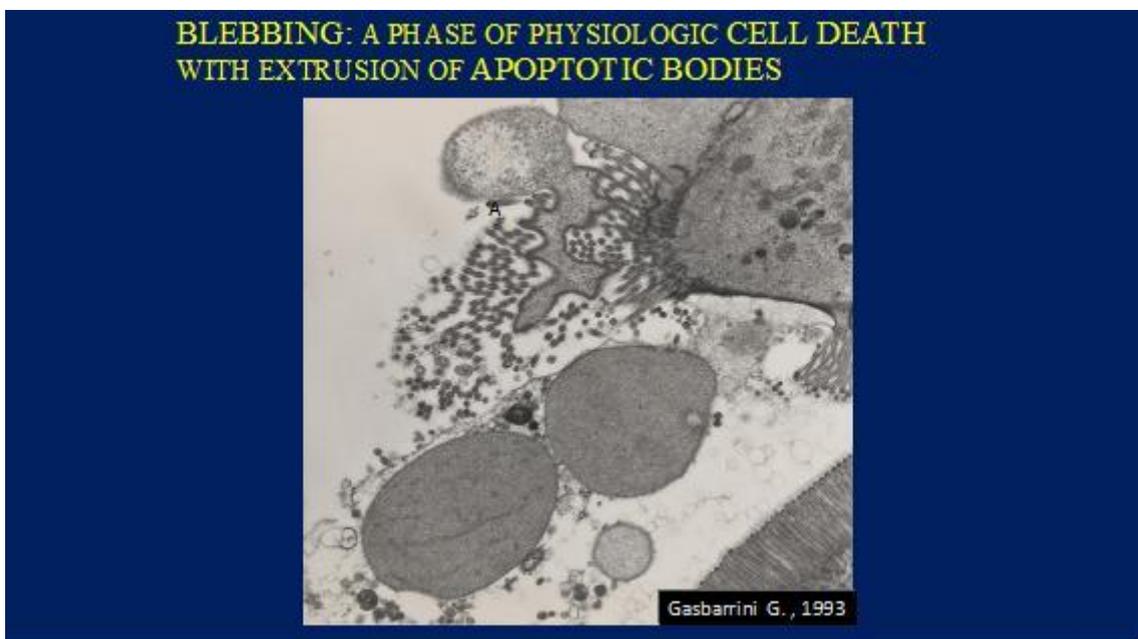
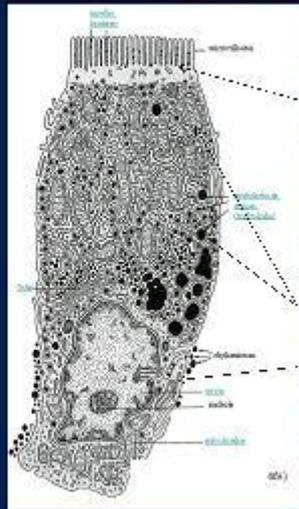


Fig.5: frammenti del citoplasma da cellula epiteliale in apoptosi; (TEM, 25.000X)¹²

Basta ricordare l'importanza del contenuto enterocitario (Fig. 6) e la componente enzimatica multipla adesa ai protofilamenti siti all'apice dei microvilli intestinali ed utili in particolare per la "digestione di parete" dei polisaccardi provenienti dai cibi (Fig. 7 e 8).

ENTEROCYTES



HYPERSPECIALIZED EPITHELIAL COLUMNAR CELLS

Luminal membrane increased six hundred times by microvilli provided with structures for cell to cell adhesion: the terminal bar

- Antigen presenting
- Receptors for hormones , neurotransmitters
- Key role in absorption of nutrients, vitamins, electrolytes
- Rapid cell turnover (3-4 days) representing an important protective mechanism.

THE CYTOPLASM IS RICH IN ORGANELLES TO ELABORATE, PHAGOCYTOSE DANGEROUS MICROORGANISMS, TRANSFER ABSORBED NUTRIENTS TO VILLUS BLOOD CAPILLARY OR LYMPHATIC VESSEL.

Fig.6: contenuto enterocitario.

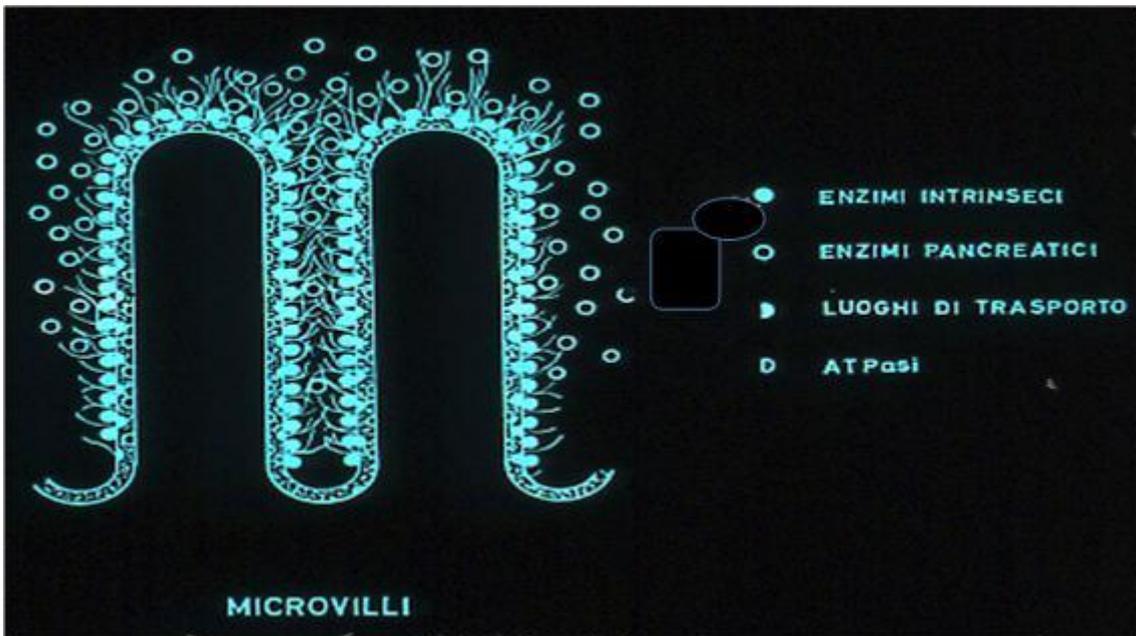


Fig.7: raffigurazione di villi intestinali sormontati da protofilamenti a cui aderiscono in particolare enzimi intrinseci e pancreatici necessari per la digestione di parete.

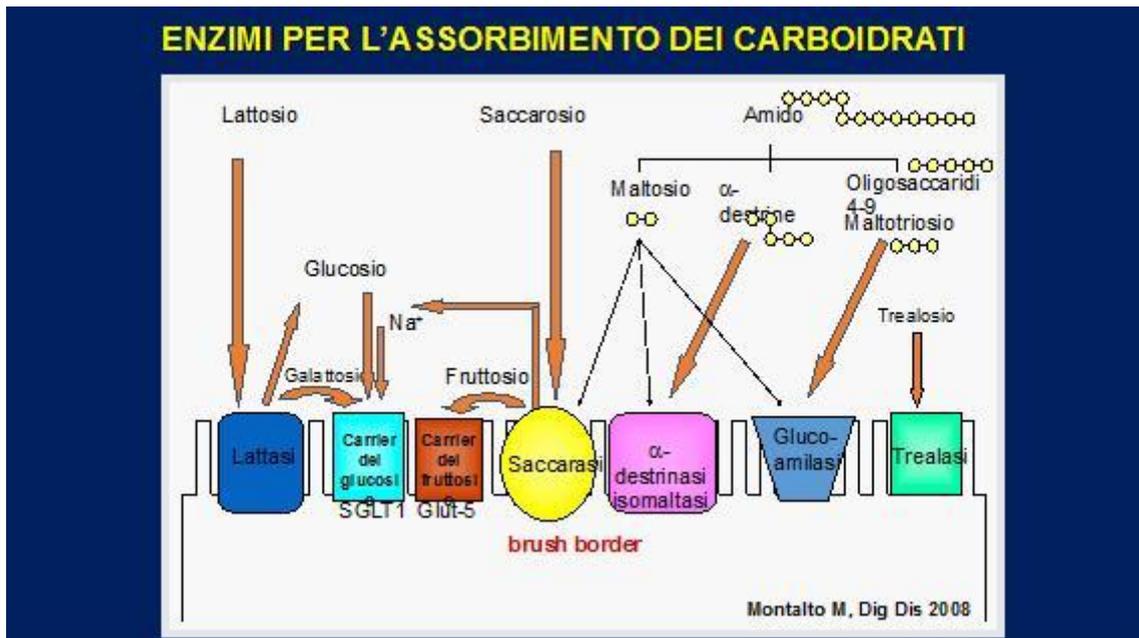


Fig.8: enzimi per il riassorbimento dei carboidrati¹³

Da non trascurare la possibile attività, endocrina o neurocrina o più semplicemente paracrina, dei vari ormoni secreti dal sistema APUD, ed in particolare la 5-HT, CCK, la S, la G, ecc. (Fig. 9), e presenti nel materiale di esfoliazione della parete intestinale.

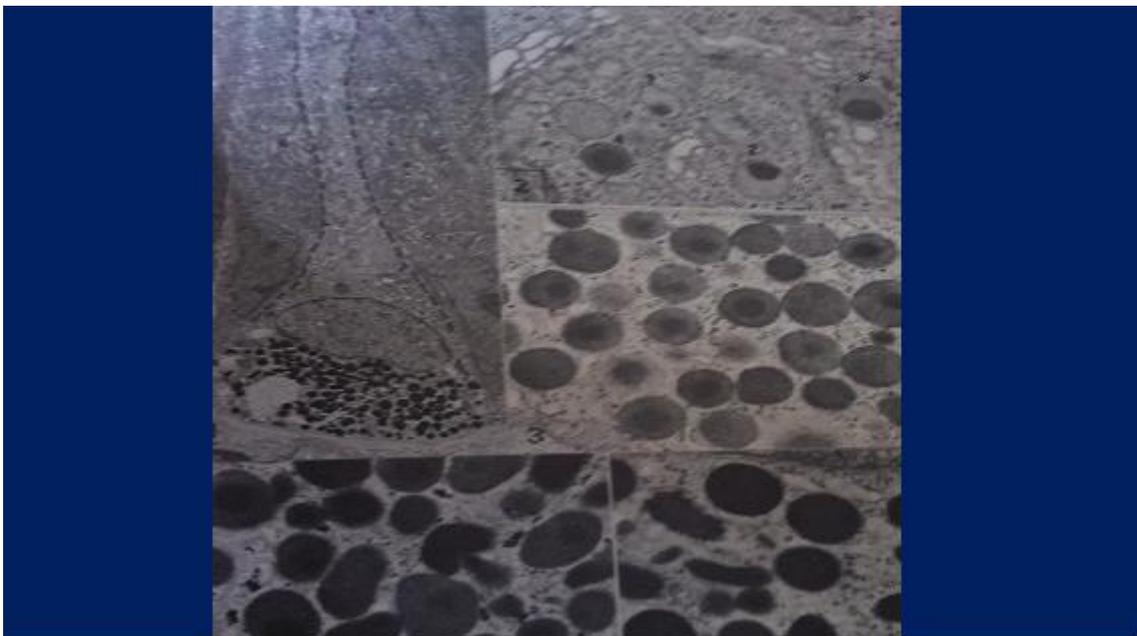


Fig. 9: immagine di cellule endocrine di intestino tenue umano viste al Microscopio Elettronico a Trasmissione. In alto a sinistra cellula G (gastrinica), a destra cellula colecistochininica (in alto: granuli informazione a livello dell'apparato di Golgi, in basso: granuli in posizione basale della cellula). In basso due immagini di granuli da cellule EC (secernenti 5-HT). (TEM, 20.000X)

Per quanto riguarda i **germi**, la somministrazione di batteri per via orale ha una storia antica. Infatti, l'assunzione di cibi fermentati dai batteri era abitudine, sin dal 4000 a.c., e si è ripetuta per 4 millenni anche in Corea, nel Giappone e negli altri Paesi dell'Est, in Nord Africa, e in particolare in Egitto, ed in Europa (Fig. 10).

History and origins of some fermented foods		
Food	Approximate year of introduction	Region
Mushrooms	4000 BC	China
Soy sauce	3000 BC	China, Korea, Japan
Wine	3000 BC	North Africa, Europe
Fermented milk	3000 BC	Middle East
Cheese	2000 BC	Middle East
Beer	2000 BC	North Africa, China
Bread	1500 BC	Egypt, Europe
Fermented Meats	1500 BC	Middle East
Sourdough bread	1000 BC	Europe
Fish sauce	1000 BC	Southeast Asia, North Africa
Pickled vegetables	1000 BC	China, Europe
Tea	200 BC	China

Fig.10: assunzione dei cibi fermentati dai batteri nella Storia.

L'uso benefico di germi fermentanti ha assunto un particolare significato scientifico quando Mečnikov, con studi condotti fra il 1908 e il 1916, dimostrò che un massiccio consumo di quelli che furono definiti "Probiotici" (yogurt) da parte dei pastori bulgari e caucasici portava ad un miglioramento dell'equilibrio microbico intestinale tramite inibizione dei batteri patogeni, ed induceva longevità.

Buona parte di questa Tavola Rotonda sarà dedicata al trapianto di germi variamente identificati e selezionati e dei loro derivati. Pertanto, non mi dilungherò su questo esame, e mi limito a ricordare, preliminarmente, le principali componenti microbiche del **Batterioma Intestinale** che sono costituite da Firmicuti (Clostridium c.) e da Batterioidi (B. tetayotaomicron), ma anche da germi di cui è stata già studiata la prevalente attività ed in particolare gli Actinobatteri (Bifidobattere), i Proteobatteri (E. coli), i Lattobacilli (Enter., Strepto., Bacteroid.) e il Foecal batterio Peausnitzii¹⁴⁻¹⁶(Fig.11).

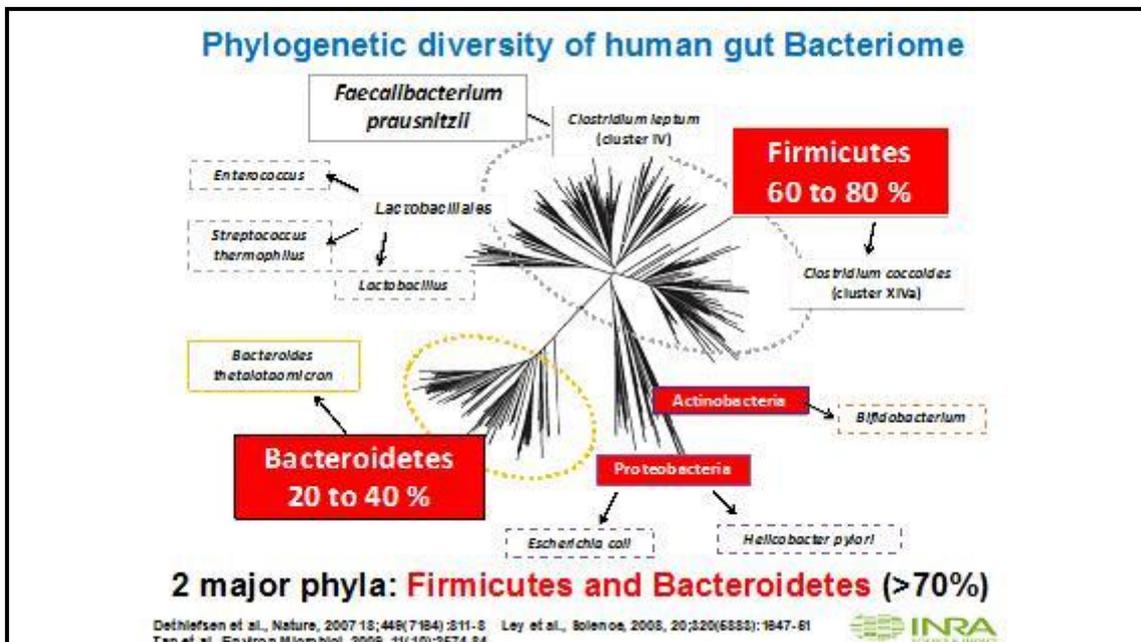


Fig.11: principali componenti del Batterioma intestinale¹⁴⁻¹⁶

Questi germi, se in giusto equilibrio, hanno attività e funzioni benefiche per tutti gli organi ed apparati, ma, se in condizioni di “disbiosi” e in particolare di “contaminazione batterica”, oltre che nelle situazioni con il cosiddetto “intestino perforato”, possono indurre praticamente tutte le patologie che, attraverso alterato assorbimento, si possono ritrovare nella cosiddetta “Sindrome Metabolica X” e, agendo sul sistema immune dell’intestino, possono indurre patologie che coinvolgono non solo lo stesso apparato digerente (canale, fegato, pancreas), ma anche tutti gli altri organi ed apparati (cute, articolazioni, miocardio, polmoni, reni e genitali, sistema ematopoietico e nervoso centrale).

D'altronde, il trapianto delle feci, ed in particolare del Microbiota in esse contenuto, è una storia antica (Fig.12) e, nel 1958, durante la Guerra del Golfo, il Colonnello Eisemann, in maniera che oggi può essere definita rudimentale e, entro certi limiti, anche pericolosa, trattò con clisteri di feci di cammelli (la cosiddetta “pappa gialla”) soldati affetti da “entero-colite-pseudo-membranosa”¹⁷.



Fig.12: il trapianto di feci nella Storia.

In definitiva, è opportuno ricordare che, anche se con il termine “**fece**” si indica il materiale di “rifiuto” emesso dagli essere viventi del regno animale, queste sono escrementi o deiezioni prodotte dall’apparato digerente di cui molti animali (conigli, ipopotami, ecc.) tendono a nutrirsi per arricchire la dieta alimentare e, ad un tempo, forniscono fonte di cibo per alcune specie di Ciclidi africani.

Infine, nelle feci sono contenuti **semi** provenienti in particolare dal cibo vegetale ingerito e riutilizzato a scopo fertilizzante, e che i **composti azotati** ed altri **sali minerali** presenti nelle feci vengono riutilizzati in forma di “letame” per l’agricoltura, così come il “guano”, che è costituito da escrementi di uccelli marini e pipistrelli, specie in Sud America, e del quale viene fatto uso prezioso da insetti specie lo Scarabeo stercorario.

In campo umano, però, il rischio di provocare danni più che beneficio può dipendere dalla reale patologia che interessa l’intestino¹⁸ o dal non accurato e selezionato materiale da somministrare per via orale o per clisma. Basti pensare al rischio di introdurre materiale fecale in cui siano contenuti, ad esempio, germi, quali Criptosporidio che è capace di penetrare attraverso la barriera mucosa nell’epitelio intestinale, in cui lo si ritrova in forma di phagolysosoma (Fig. 13, 14, e 15).

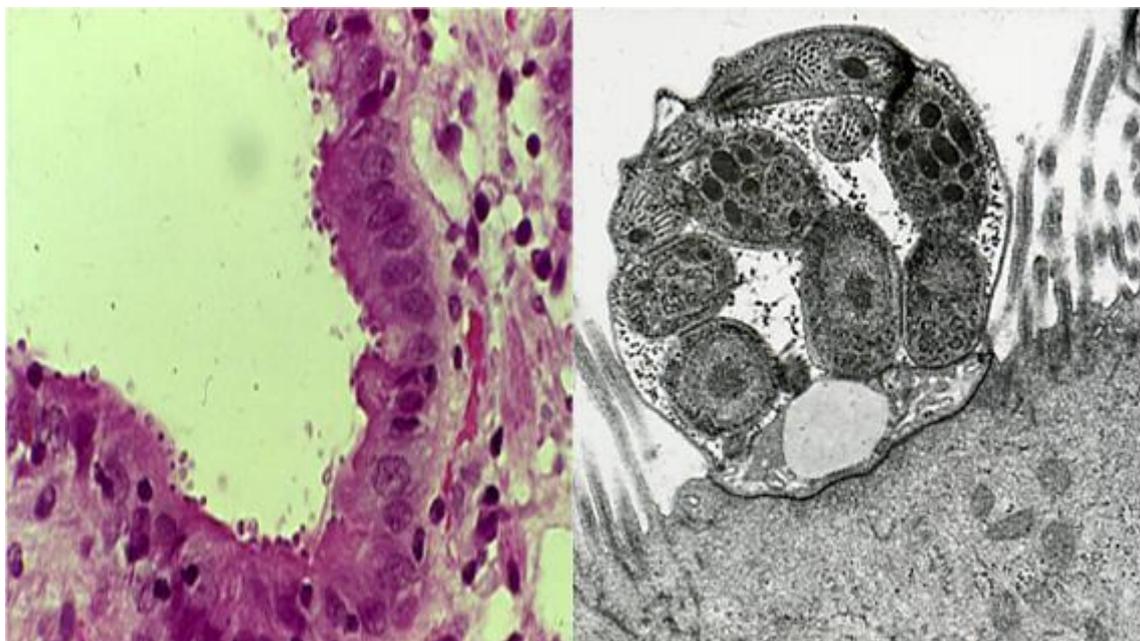


Fig. 13: biopsia di intestino tenue in Immunodeficit Comune Variabile con infezione intestinale da criptosporidio. A sx: istologia (PAS, 15000X); a dx: particolare del germe aderente alla membrana enterocitaria fra i microvilli. (TEM, 30.000X)

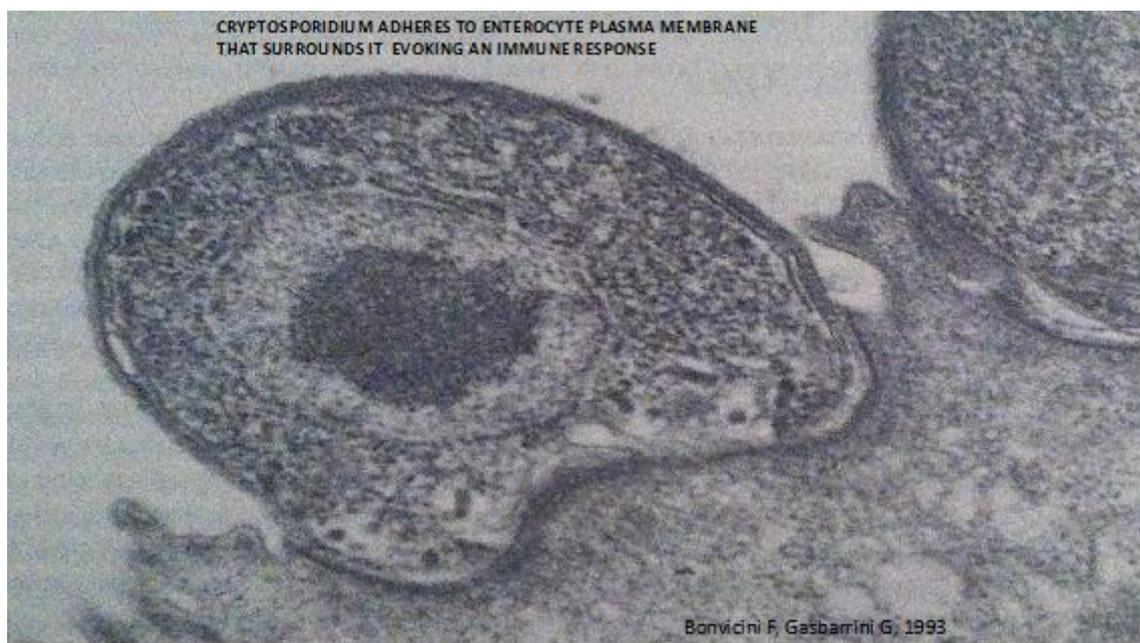


Fig.14: infezione intestinale da criptosporidio, aderente alla membrana eritrocitaria¹⁹ (TEM, 50.000X)



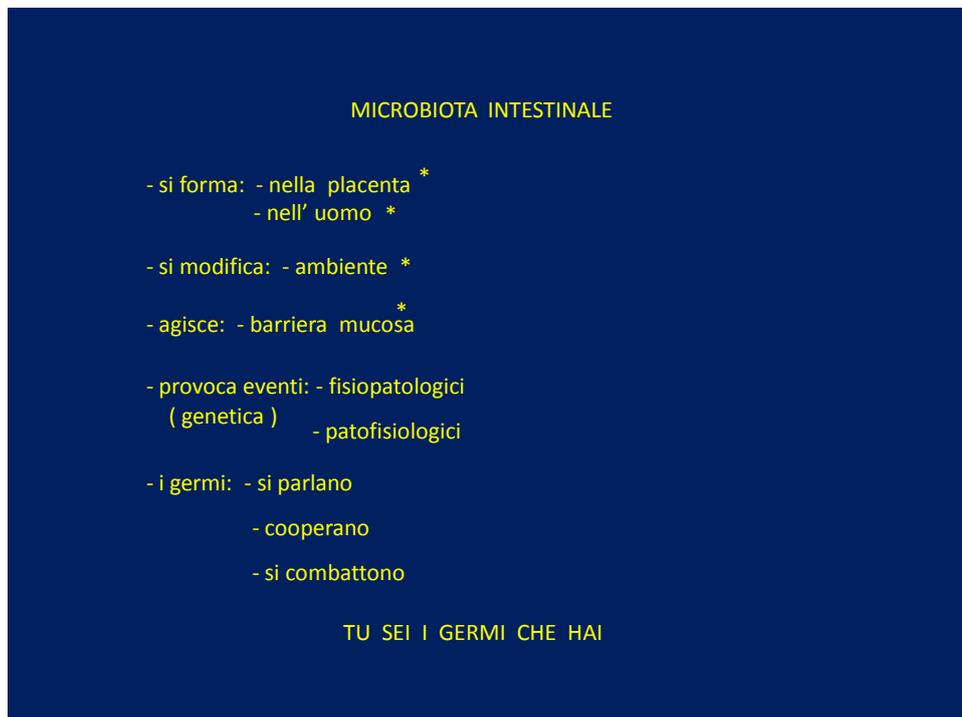
Fig.15: fagolisosoma fra l'apparato di Golgi e l'orletto cuticolare presso un lisosoma (TEM, 30.000X)¹⁹

Alla luce di quanto indicato e di ciò che verrà esposto nella Tavola Rotonda che segue, riteniamo che uno dei principali impegni fra i nostri compiti di Ricercatori Clinici sia non solo quello di studiare e dimostrare, con prove ben validate, il ruolo dei germi che, per le loro capacità se in equilibrio, siano in grado di mantenere la salute, combattendo le alterazioni di un Microbiota patologico o, comunque, non in equilibrio, capace di agire negativamente sulle funzioni intestinali, in particolare per quanto riguarda le patologie disnutrizionali e quelle immunitarie .

Solo procedendo così si riuscirà a convincere i Colleghi di Medicina Generale, che quotidianamente affrontano tali patologie spesso impropriamente definite come “funzionali” e non “organiche”, svalorizzandone o sottovalutandone l'importanza, che si tratta di patologie con caratteristiche spesso genetiche, acquisite da tempo assai antica, nei primi mesi di vita in cui si forma il Microbiota, oppure nel corso di una vita in cui i fattori ambientali possono avere avuto un peso determinante, e che bisogna considerare croniche e recidivanti se non si seguono regole dietetiche e non si opera, con regolarità e scadenze, un trattamento Eubiotico e Probiotico adatti .

Ci piace concludere con una definizione e due ricordi:

- la definizione viene riportata nella tab 1;



Tab. 1: formazione ed evoluzione del Microbiota intestinale.

- i ricordi sono: quello storico, ripensando agli antichi popoli che dall'esame delle caratteristiche del contenuto intestinale, e cioè dal materiale contenuto nell'addome traevano informazioni non solo sulla salute, ma anche sul futuro della popolazione, che seguiva abitudini alimentari o di vita simili, e quello della spettacolare attività di germi che, a 9000 metri di profondità sul fondo del mare, a mezzo di una procedura di chemi-luminescenza, permettono ai pesci di vedere i luoghi dove sono accumulati mitili e gamberi essenziali per il loro nutrimento (Fig. 16).



Fig.16: foto effettuata a circa 5000mt. di profondità atlantica. A sinistra gamberi in accumuli, al centro germi che emettono luce da fotofluorescenza, a destra gamberi e mitili dispersi (da Focus Mediaset).

BIBLIOGRAFIA

1. Gasbarrini G. Le membrane epatocitarie in condizioni normali, nella colestasi extraepatica sperimentale e dopo trattamento in vitro con acido desossicolico: studio ultrastrutturale e biochimico. In: Riunione Monotematica AISF 1977. Trasferimento epato-biliare degli anioni organici. Trieste, 27 maggio 1977; 29.
2. Bonvicini F, Gautier A, Gardiol D, Borel GA. Cholesterol in acute cholestasis induced by tauroolithocholic acid. A cytochemical study in transmission and scanning electron microscopy. *Lab Invest* 1978; 38: 487-95.
3. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Kuffa P, Kamada N. Regulation of virulence: the rise and fall of gastrointestinal pathogens. *J Gastroenterol* 2016; 51: 195-205.
4. Bourgès MC, Small DM, Dervichian DG. Biophysics of lipidic associations. II. The ternary systems: cholesterol-lecithin-water. 1967.
5. Admirand WH, Small DM. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest* 1968; 47: 1043-52.
6. Fremont-Rahl JJ, Ge Z, Umana C, et al. An Analysis of the Role of the Indigenous Microbiota in Cholesterol Gallstone Pathogenesis. *Hold GL, ed. PLoS One* 2013; 8: e70657.
7. McGuckin MA, Eri RD, Das I, Lourie R, Florin TH. Intestinal secretory cell ER stress and inflammation. *Biochem Soc Trans* 2011; 39: 1081-5.
8. Gasbarrini G. The mucosa of the normal human intestine under the electron microscope. *Boll Sci Med BO* 1962; 134: 260-71.
9. Johansson ME V, Gustafsson JK, Sjö Berg KE, et al. Bacteria Penetrate the Inner Mucus Layer before Inflammation in the Dextran Sulfate Colitis Model. *PLOS ONE* 2010; 5: e12238.
10. Bonvicini F, Zoli G, Maltarello MC, et al. Clinical applications of scanning electron microscopy in gastrointestinal diseases. *Scan Electron Microsc* 1985, III: 1271-94.
11. Gasbarrini G, Lancellotti A, Melchionda N, Labriola E. Aspetti eziopatogenetici e patologici della sprue idiopatica. *La clinica*. Bologna: Cappelli Ed, 1966.
12. Gasbarrini G, Corazza GR, Alessandrini A. In: *Atti VII Congresso Internazionale Gastroenterologia*. Bologna: Compositori Ed, 1993; 125-32.
13. Montalto M, Santoro L, D'Onofrio F, et al. Classification of Malabsorption Syndromes. *Dig Dis* 2008; 26: 104-11.
14. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449: 811-8.
15. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of Mammals and Their Gut Microbes. *Science* 2008; 320: 1647-51.
16. Tap J, Mondot S, Levenez F, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol* 2009; 11: 2574-84.
17. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-9.

18. De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1036-8.
19. Bonvicini F, Baldini L, Pasquinelli G, et al. Mezzi di studio della morfologia intestinale: microscopia elettronica. In: *Atti VII Congresso Internazionale Gastroenterologia*. Bologna: Compositori Ed, 1993.

*Prof. Giovanni Gasbarrini, Professore Emerito di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Dott. Tommaso Dionisi, Istituto di Medicina Interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli I.R.C.C.S., Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

***Dott. Francesco Simeoni, Dottorando in Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Teramo

****Dott.ssa Carolina Mosoni, Specializzanda in Medicina Interna, Istituto di Medicina Interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli I.R.C.C.S., Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: g.gasb@libero.it

La tipologia del Microbiota nel trapianto (Sintesi)

B. Posteraro, G. Menchinelli

Il sequenziamento del DNA di nuova generazione (NGS) ha fornito un'opportunità senza precedenti per caratterizzare il microbiota/microbioma umano. I recenti progressi e le applicazioni di tecnologie di sequenziamento a "elevata risoluzione" hanno portato alla conoscenza di complesse comunità di microbi che vivono sulla nostra pelle, nella nostra cavità orale e nel nostro tratto gastrointestinale (GIT). Tali consorzi microbici consistono di molte differenti specie di batteri, archeobatteri e funghi, che sono collettivamente chiamati "microbiota/microbioma umano", e sono maggiormente densi nel colon¹. Il prezioso lavoro condotto da Stearns e collaboratori nel 2011 ha documentato come la densità e la composizione batterica nelle diverse regioni lungo il GIT (cioè bocca, stomaco, duodeno, colon e feci) subisca drammatici cambiamenti da stomaco a colon². Più recentemente, sono state identificate nicchie spazialmente stratificate nell'intestino che contribuiscono allo sviluppo e al mantenimento di un ecosistema batterico resiliente³. È ormai ampiamente apprezzato che la profilatura della comunità microbica fecale mediante NGS sia un mezzo per rappresentare la diversità, la specificità, la stabilità e le dinamiche evolutive del microbiota nel GIT⁴. Sebbene l'uso di batteri come probiotici abbia una lunga storia, sappiamo che il beneficio clinico dell'utilizzare una singola specie di batteri è limitato, e quindi un singolo microbo avrebbe una debole capacità nella prevenzione e nel trattamento delle malattie umane⁵. È proprio la diversa risposta clinica tra l'uso di probiotici e l'uso del microbiota che rende il microbiota principalmente importante per la salute umana.

Pertanto, mentre nuovi microbi e molte specie microbiche potrebbero essere usate per rimodellare il microbiota intestinale, attualmente tale rimodellamento si attua mediante due tipi di trapianto di microbiota: il trapianto a profilo intero (per esempio, trapianto di microbiota fecale [FMT]) e il trapianto di microbiota selettivo (SMT), una strategia quest'ultima basata sull'uso specifico del microbiota in diversi organi per stimolare l'intero profilo del microbiota (per esempio, la composizione intermedia dei batteri tra i probiotici tradizionali e l'intero profilo del microbiota)⁵. Essenziale per un FMT di successo, la preparazione in laboratorio del materiale fecale da trapiantare può essere classificata in: filtrazione grezza (RF), filtrazione più centrifugazione (FPC), e microfiltrazione più centrifugazione (MPC). Sembra che l'efficacia del trapianto con materiale fecale fresco o congelato sia la stessa nel complesso. Tuttavia, è stato dimostrato che il materiale congelato perde una grande percentuale di batteri che ne ridurrebbe l'efficacia, per esempio, nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali⁵. Le feci appena raccolte possono essere immediatamente utilizzate, ma non conservate. Il microbiota congelato viene solitamente preparato con moderne tecniche di crioconservazione. Per preservare il contenuto di microrganismi fecali viventi e l'idoneità dei materiali fecali clinici, i metodi di preparazione manuale devono essere generalmente terminati entro sei ore ("protocollo FMT di sei ore"). Tuttavia, con un sistema di purificazione automatico e una stretta collaborazione tra microbiologi laboratoristi e medici, noi e altri abbiamo ridotto a un'ora il tempo "dalla defecazione all'infusione" o "dalla defecazione al congelamento"⁵.

Gli studi sul “mondo invisibile” che si è aperto ai microbiologi (attraverso la “rivoluzione del microbiota” — una delle grandi rivoluzioni scientifiche a tutt’oggi) hanno portato ad importanti opzioni di trattamento, quali FMT nell’infezione da *Clostridium difficile*⁶. Tuttavia, c’è ancora tanto da imparare per molte altre condizioni, mentre si spera che le conoscenze scientifiche possano essere applicate in futuro per sviluppare test diagnostici o modalità interventistiche atte a modulare il nostro microbiota e curare le malattie ad esso associate. Non ci vorrà molto perché la strategia dell’uso del microbiota diventi ampiamente accettata nella ricerca biomedica e nel processo decisionale clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2012; 13: 151-70.
2. Stearns JC, Lynch MD, Senadheera DB, et al. Bacterial biogeography of the human digestive tract. *Sci Rep* 2011; 1: 170.
3. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 20-32.
4. Schloss PD, Girard RA, Martin T, Edwards J, Thrash JC. Status of the archaeal and bacterial census: an update. *MBio* 2016; 7: e00201-16.
5. Zhang F, Cui B, He X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein Cell* 2018; 9: 462-73.
6. Bik EM. The Hoops, Hopes, and Hypes of Human Microbiome Research. *Yale J Biol Med* 2016; 9: 363-73.

Brunella Posteraro, Professore Associato di Microbiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Giulia Menchinelli, Dottoranda in Scienze Biomediche di Base e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza:

brunella.posteraro@unicatt.it

giulia.menchinelli@hotmail.it

L'azione del Microbiota nel trapianto fecale

A. Gasbarrini*, T. Dionisi*, G. Gasbarrini**

Il Microbiota presente nel lume intestinale è separato dalla mucosa del tenue da uno strato di muco che, insieme all'epitelio ed alle sue varie strutture, costituisce la "barriera mucosa intestinale".

Quali possono essere i differenti aspetti di una "rivoluzione" che, sotto molti punti di vista, sta cambiando le antiche regole della Medicina?

Bisogna considerare:

- i progressi nella caratterizzazione delle feci;
- la rilevanza del loro contenuto microbico nella salute e nella malattia;
- il ruolo del Microbiota nella pratica clinica ed in particolare il suo coinvolgimento nella genesi delle malattie infiammatorie-autoimmuni, nel diabete, nell'obesità, nell'oncologia, nei disordini neuro-degenerativi e neuro-psichiatrici;
- la possibilità di manipolare il Microbiota ai fini terapeutici, agendo sulla dieta o attraverso i nutraceutici, i probiotici, gli antibiotici o con il trapianto di Microbiota.

Il Microbiota intestinale è costituito da numerosi microrganismi tra i quali ricordiamo i funghi e i parassiti, oltre che i batteri, i virus, i fagi, i protozoi, gli elminti e i micro-eucarioti, che interagiscono con alcune cellule specializzate nel riconoscimento di prodotti microbici, quali quelle dendritiche. Queste ultime, sorvegliando la barriera epiteliale, captano gli antigeni rilasciati dal Microbiota e li presentano, in particolare, ai linfociti residenti della lamina propria. Le citochine prodotte da queste ed altre cellule influenzano l'attività del tessuto linfoide e del sistema nervoso enterico nel controllo, rispettivamente, dell'attività immunologica, della motilità, e dalla percezione sensoriale dei visceri.

I principali componenti del Batterioma Intestinale umano sono i Firmicuti (fra il 30 e il 50%, fra i quali si riconoscono i Clostridi, i Fecalibatteri, i Lattobacilli) e i Batterioidi (fra il 20 e 40%, e fra loro il *B. tetraotamicron*). A questi si aggiungono gli Actinobatteri (il Bifidobatterio), i Verrucomicrobi (come la *Akkermasia muciniphila*) e i Proteobatteri (come la *E.coli* e l'*H.p.*)¹⁻². Funghi e Batteriofagi sono presenti in quantità variabile in relazione alla specie batteriche che costituiscono il Microbiota.

Le attuali conoscenze sul Microbiota, e sulla sua interazione con il nostro organismo, ci spingono a riconsiderare e a confutare i due assiomi della batteriologia classica: "una Malattia=un Germe" e "i postulati di Koch", in quanto, nell'insorgenza della gran parte delle malattie, l'abbondanza relativa delle diverse specie batteriche, alterate nel loro equilibrio, è più rilevante della presenza del singolo patogeno.

Il genoma microbico può essere considerato la parte variabile del genoma umano, quella che consente al nostro organismo di adattarsi agli stimoli esterni quali: la tipologia della dieta, la denutrizione, l'iperattività, i conservanti presenti nei cibi, gli antibiotici, lo stress, l'esercizio fisico, il riposo, i farmaci, i timori, le violenze subite, ecc.

Tali fattori ambientali (attività lavorativa, abitudini alimentari, stato socio-economico ecc.) agiscono durante l'evoluzione dell'uomo e dominano sulla genetica individuale nel

condizionare la tipologia del Microbiota Intestinale dell'individuo, che si modifica in particolare in relazione alle diverse età ed in rapporto alle caratteristiche del singolo (razza, sesso, ecc.). Con il termine "Adattoma" ci si riferisce proprio a questa caratteristica del Microbiota, evidenziando come la sua composizione sia determinata principalmente dall'ambiente e solo in minima parte dalla genetica dell'ospite³.

Tutto questo da ragione della grande diversità della composizione del Microbioma individuale: il patrimonio genetico umano è uguale al 99,9% tra i diversi individui, mentre il genoma microbico presenta l'80-90% di diversità. Da questo possiamo dedurre come sia più utile sfruttare le grandi differenze del patrimonio genetico del Microbiota piuttosto che quelle della genetica individuale nell'ottica della Medicina Personalizzata⁴.

Alla luce di ciò è molto importante conoscere come, una condizione di Eubiosi, e cioè di normale stato del Microbiota, possa perdere l'equilibrio delle popolazioni batteriche presenti e consentire alterazioni qualitative e quantitative del batterioma nel cavo orale, nell'esofago, nello stomaco e in tutto l'intestino (tenue e colon). Si può realizzare così una condizione di "Disbiosi" che può evolvere, se protratta per un periodo di tempo sufficiente a superare la "tolleranza omeostatica" del Microbioma, verso un adattamento in senso benefico oppure di patologia: maggiore è lo stress e più probabilmente si altera l'equilibrio dell'ecosistema⁵.

Tutto quanto detto induce una profonda variazione fra il Microbiota Intestinale del neonato e dei primi 3 anni di vita e quello dell'età pubere e soprattutto degli adulti e delle condizioni di obesità e nell'età geriatrica (Fig.1⁶). Infatti, nel primo periodo della vita il Microbiota è caratterizzato da diverse e significative proporzioni degli Attinobatteri e dei Firmicuti, che vanno a costituire la popolazione centrale, dominante e quasi immutabile di quel terzo del Microbiota proveniente per buona parte dal latte materno e dalla vagina della mamma, e che è estremamente influenzato dall'eventuale uso di antibiotici. Invece, in età pubere e negli adulti, dominano i Firmicuti, specie in condizioni di obesità. Nell'età geriatrica, infine i Firmicuti diventano decisamente dominanti e gli Attinobatteri sono estremamente ridotti⁶⁻⁸.

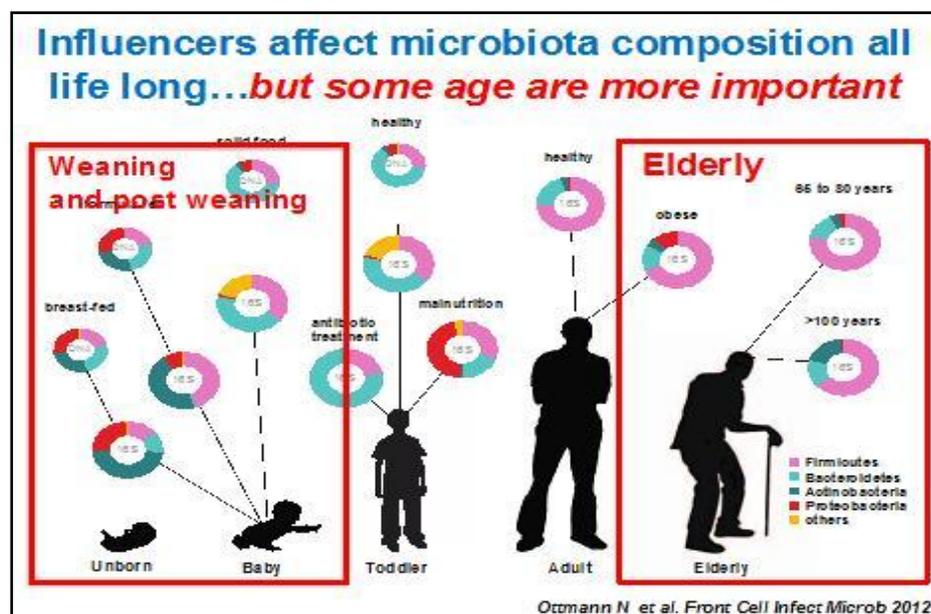


Fig. 1: diversa composizione del Microbiota nelle età della vita.

L'evoluzione delle funzioni del microbiota intestinale nel tempo viene riassunta nella fig. 2⁹.

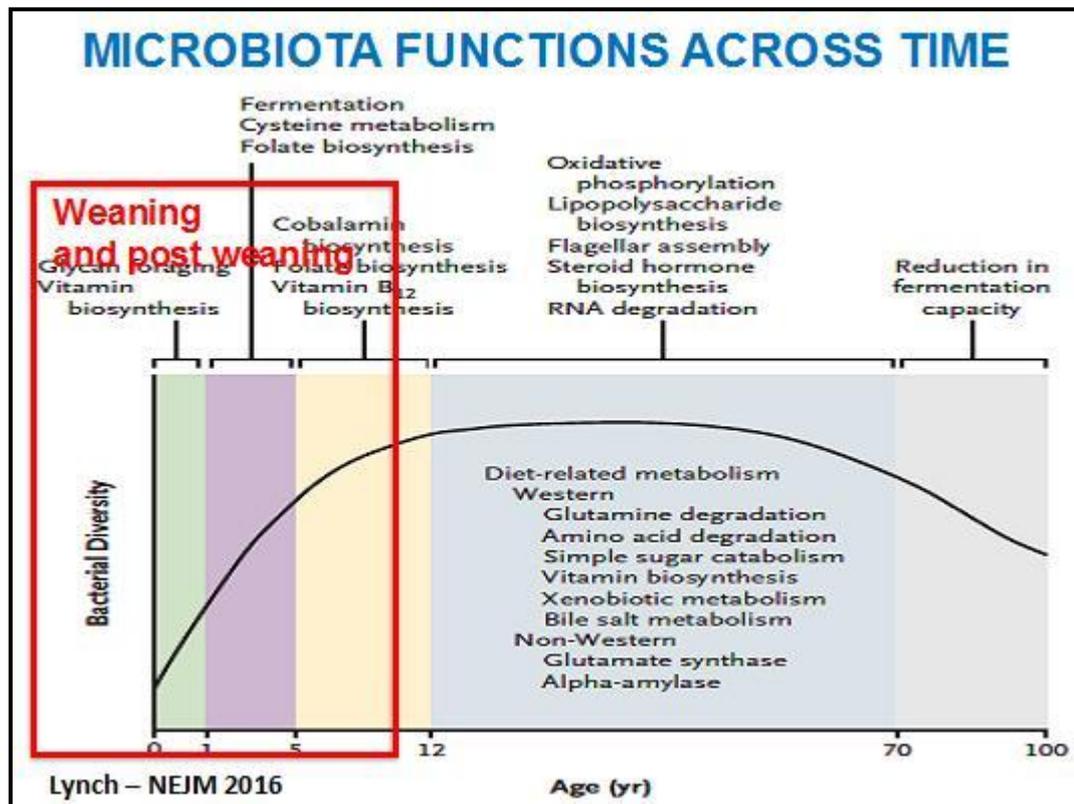


Fig.2: evoluzione delle funzioni del Microbiota nel tempo.

Anche numerose ricerche sperimentali, fra le quali quelle molto importanti e dimostrative condotte sul topo¹⁰ e su altri animali, hanno dimostrato come numerosi farmaci, ed in particolare antibiotici, usati anche nell'allevamento animale¹¹, modificando il Microbiota intestinale, possono indurre profonde modificazioni sul peso del bestiame.

Particolarmente importante è l'intervento del Microbiota Intestinale sulla produzione e l'immissione in circolo di mediatori molecolari che agiscono sui vari organi e apparati: cervello e fegato, apparato vascolare, tessuto adiposo, inducendo rispettivamente: demenza, cirrosi, sarcopenia ed obesità, e costituendo anche un fattore di rischio per patologie sistemiche quale l'aterosclerosi, la trombosi, il cancro¹².

La sovracrescita batterica dell'intestino sta alla base delle sindromi così dette entero-patogenetiche causate dalla disbiosi che, inducendo un intestino permeabile, a sua volta porta all'attivazione immunologica, dalla quale dipendono gran parte delle patologie che interessano vari organi ed apparati (Tab. 1).

MICROBIOTA ASSOCIATED DISEASES

- ***Gastrointestinal, lung, genito-urinary tract infections***
- ***Irritable Bowel Syndrome***
- ***Inflammatory Bowel Disorders***
- ***Diverticulosis***
- ***Celiac disease and Malabsorption***
- ***Food Intolerance/Allergy***
- ***Gastrointestinal Cancers***
- ***Liver diseases***
- ***Pancreatic diseases***
- ***Obesity, Diabetes and Metabolic Syndrome***
- ***Nephrological, Gynecological, Urological, Oncological, Rheumatological/autoimmune, Cardiovascular, Neurological (Parkinson, Alzheimer, MS..), Psychiatric disorders (schizofrenia, anxiety/depression, autism..)***

ENTEROPATHOGENETIC SYNDROMES

Tab. 1: patologie associate ad alterazioni del Microbiota.

Fra questi un esempio tipico è la colite indotta da germi delle feci di topi colitici trapiantati in animali immunodeficienti¹³.

L'attività del Microbiota patologico è dimostrata anche dagli effetti che quello prelevato da portatori di Kwarshorkor, e quindi con gravissima patologia pluricarenziale, induce se trapiantato in topi germ-free, induce importante perdita di peso sia subito dopo la sua somministrazione, con miglioramento dopo dieta terapeutica, ma con ricomparsa della sintomatologia alla sospensione di questa¹⁴⁻¹⁶.

A conferma di quanto detto ricordiamo le ricerche sperimentali, sull'uomo e sul topo, che hanno dimostrato:

- che il Microbiota di donne obese ha indotto obesità in ratti i cui gemelli non trattati non erano aumentati di peso¹⁷;
- che l'introduzione del Microbiota di donne sottoposte a bypass o a gastroplastica per obesità, introdotto in topi, ha indotto una riduzione della riutilizzazione dei carboidrati¹⁸;
- che il Microbiota di pazienti con morbo di Parkinson ha indotto, nei topi, una riduzione della motilità¹⁹;
- una stretta correlazione fra il sovraccarico batterico intestinale e I.B.S., I.B.D., cirrosi malattie e patologie correlate, epatite autoimmune²⁰, NAFDL-NASH²¹, malattie reumatiche autoimmuni quali l'artrite reumatoide²², le malattie nefrologiche, il cancro nella sua progressione con azione favorevole del Fecalobatterio (Fig.3²³), la predittività dell'azione della immunoterapia e della lunghezza della sopravvivenza in base alla abbondanza della Akkermansia

muciniphila nelle feci dei soggetti studiati²⁴ (Fig.4²³), la modulazione della risposta alla immuno-terapia nel melanoma.

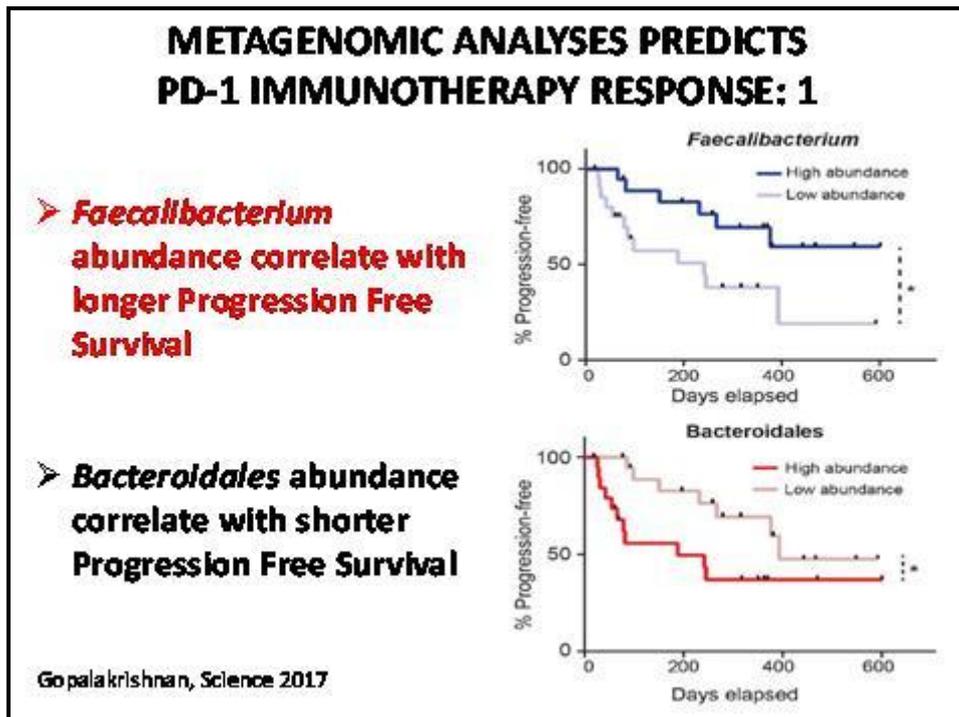


Fig.3: Fecalobatterio e sopravvivenza nel cancro.

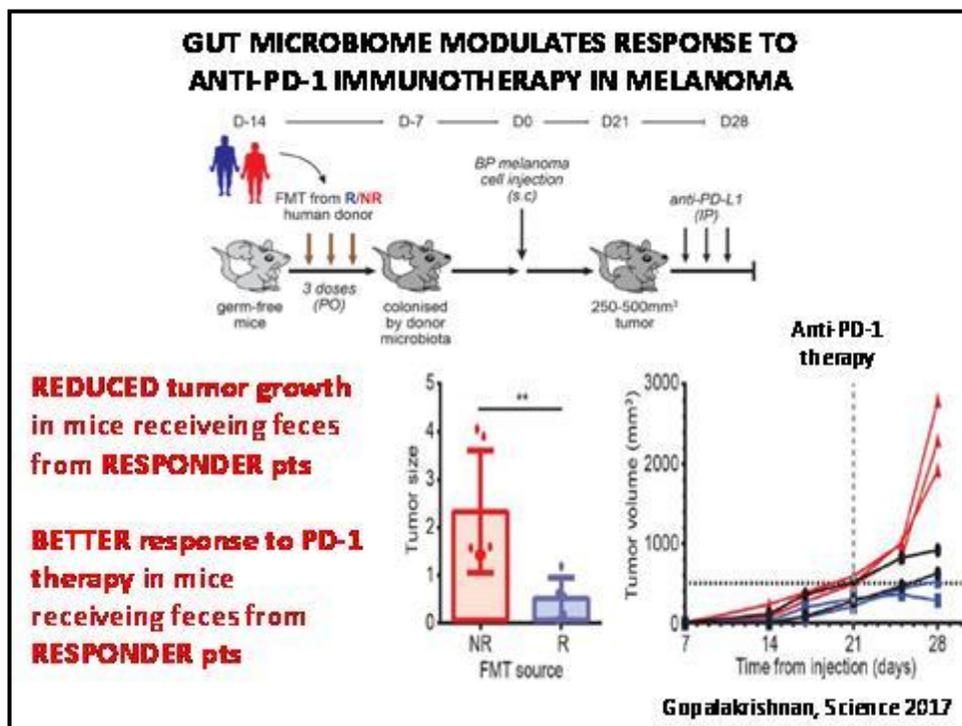


Fig.4: Microbioma e risposta alla terapia nel melanoma.

In definitiva, oggi si può, entro buoni limiti, modificare l'azione del Microbiota Intestinale nella pratica clinica “modulandolo” con la dieta e supporti nutrizionali, o combattendo le condizioni predisponenti e somministrando terapie quali gli antibiotici (o, meglio, gli eubiotici) o i pre-, i pro-, i sym-biotici, o ancora “resettandolo” con il trapianto.

Vi sono, ad oggi, già molti risultati che hanno definito l'importanza del Trapianto del Microbiota Fecale (FMT), soprattutto nell'infezione da C. difficile (Tab. II e III²⁵).

	Metanalyses	RCTs	Open label trials	Case series/reports	Efficacy data
<i>C. difficile</i> infection	+++	+++	++++	++++	Outstanding
Ulcerative colitis	+	+	++	+++	Promising
Hepatic encephalopathy		+		+	Quite promising
Metabolic syndrome		+		+	Quite promising
Crohn's disease			+	+	Poor
IBS		+	+	+	Poor
Multi-resistant infections			+	+	Poor
Autism			+	+	Poor
GVHD				+	Poor

Tab. II: indicazioni a trapianto fecale.

European Consensus Conference on FMT in Clinical Practice	
FMT for recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection	
Statement: FMT is recommended as a highly effective and safe treatment option for both mild and severe rCDI . Its implementation in clinical practice is recommended	
Quality of evidence: high	Strength of recommendation: strong
FMT for the first episode of <i>Clostridium difficile</i> infection	
Statement: There is insufficient evidence to recommend FMT as a treatment for the first episode of CDI . Additional studies are needed to determine if FMT could have an advantage over antibiotics for this indication	
Quality of evidence: low	Strength of recommendation: weak
FMT for refractory <i>Clostridium difficile</i> infection	
Statement: FMT can be considered as a treatment option for refractory CDI	
Quality of evidence: high	Strength of recommendation: strong
Camarota, Gasbarrini et al – Gut – 2017	

Tab. III: “European Consensus” nel trapianto fecale.

Un recente e importante studio sull'effetto favorevole del FMT autologo dopo terapia antibiotica ad ampio spettro dimostra come questo sia in grado di ricostituire rapidamente il patrimonio microbico precedente²⁶. E' noto infatti che l'uso di terapia antibiotica, ed in particolare la migliore tripla terapia, altera la composizione microbica intestinale in maniera consistente e per lunghi periodi²⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449: 811-8.
2. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of Mammals and Their Gut Microbes. *Science* 2008; 320: 1647-51.
3. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018; 555: 210-5.
4. Adams C, Gutiérrez B. The Microbiome has Multiple Influences on Human Health. *Res Rev J Microbiol Biotechnol* 2018; 7: 1-8.
5. Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 630-8.
6. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 104.

7. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108: 4578-85.
8. Jess T. Microbiota, Antibiotics, and Obesity. Phimister EG, ed. *N Engl J Med* 2014; 371: 2526-8.
9. Lynch S V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. Phimister EG, ed. *N Engl J Med* 2016; 375: 2369-79.
10. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the Intestinal Microbiota during a Critical Developmental Window Has Lasting Metabolic Consequences. *Cell* 2014; 158: 705-21.
11. Angelakis E. Weight gain by gut microbiota manipulation in productive animals. *Microb Pathog* 2017; 106: 162-70.
12. Cevenini E, Caruso C, Candore G, et al. Age-Related Inflammation: the Contribution of Different Organs, Tissues and Systems. How to Face it for Therapeutic Approaches. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 609-18.
13. Garrett WS, Lord GM, Punit S, et al. Communicable Ulcerative Colitis Induced by T-bet Deficiency in the Innate Immune System. *Cell* 2007; 131: 33-45.
14. Tilg H, Moschen AR. Malnutrition and microbiota-a new relationship? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 261-2.
15. Smith MI, Yatsunenkov T, Manary MJ, et al. Gut Microbiomes of Malawian Twin Pairs Discordant for Kwashiorkor. *Science* 2013; 339: 548-54.
16. Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, et al. Antibiotics as Part of the Management of Severe Acute Malnutrition. *N Engl J Med* 2013; 368: 425-35.
17. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. *Science* 2013; 341(6150): 1241214.
18. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell Metab* 2015; 22: 228-38.
19. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016; 167: 1469-1480.e12.
20. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science* 2018; 359: 1156-61.
21. Panasevich MR, Peppler WT, Oerther DB, Wright DC, Rector RS. Microbiome and NAFLD: potential influence of aerobic fitness and lifestyle modification. *Physiol Genomics* 2017; 49: 385-99.
22. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013; 2: 1202.
23. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103.
24. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-7.
25. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66: 569-80.
26. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell* 2018; 174: 1406-1423.e16.

27. Haak BW, Lankelma JM, Hugenholtz F, Belzer C, de Vos WM, Wiersinga WJ. Long-term impact of oral vancomycin, ciprofloxacin and metronidazole on the gut microbiota in healthy humans. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 782-6.

*Prof. Antonio Gasbarrini, Dott. Tommaso Dionisi, Istituto di Medicina Interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli I.R.C.C.S., Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Prof. Giovanni Gasbarrini, Professore Emerito di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: tommasodionisi@libero.it

Il Trapianto nelle Malattie di Fegato (Sintesi)

F. R. Ponziani*, M. Pompili, A. Gasbarrini***, G. Gasbarrini******

L'encefalopatia epatica (HE) è forse la complicanza più invalidante dell'epatopatia cronica avanzata, tuttavia può essere completamente reversibile in risposta al trattamento medico senza lasciare alcun esito funzionale, elettrofisiologico e morfologico evidente all'esame anatomopatologico.

I disaccaridi non assorbibili (lattulosio e lattitolo) e la rifaximina sono i farmaci più frequentemente utilizzati ed indicati dalle linee guida internazionali per trattare e prevenire l'HE¹.

Tuttavia, episodi ricorrenti di HE sono frequenti, anche durante il trattamento profilattico. In un recente studio che aveva l'obiettivo di valutare le manifestazioni cliniche dell'HE e il suo impatto sociale, nei 72 pazienti arruolati sono stati riportati 122 episodi di HE, 1-3 per paziente, anche durante profilassi farmacologica².

Nel caso di HE ricorrente nonostante la profilassi o resistente alla terapia farmacologica, il trapianto di fegato è l'unica opzione terapeutica suggerita dalle Linee Guida¹. Tuttavia, a causa della carenza di organi disponibili, e vista la possibilità che questo disturbo gravemente invalidante insorga anche in pazienti che hanno una priorità inferiore rispetto ad altri nella lista d'attesa, il trapianto è spesso ritardato con gravi conseguenze personali, sociali e di costo per il Sistema Sanitario Nazionale.

In sintesi, la profilassi dell'HE ricorrente nei pazienti con malattia epatica cronica avanzata può essere ancora considerato un "unmet need" vista la sola parziale efficacia dei farmaci attualmente utilizzati.

Recentemente, è stata riportata la prima esperienza sulla gestione dell'HE in un paziente che non era più possibile trattare con lo "standard of care" lattulosio/rifaximina per problemi di rimborsabilità³. Gli Autori hanno sottoposto il paziente ad un FMT "off-label", con brillante successo vista la risoluzione della HE. Il FMT è una procedura già indicata per il trattamento dell'infezione da *Clostridium difficile* ricorrente o recidivante o non responsiva alla terapia standard⁴ ed è stata studiata con risultati promettenti come approccio terapeutico per altre malattie del tratto gastrointestinale. La procedura è poco costosa e sicura, se non per i rischi relativi all'esecuzione della colonscopia. Sebbene il meccanismo esatto di azione del trapianto fecale sia ancora poco chiaro, è plausibile che la ricostituzione della funzione del microbiota intestinale sia di primaria importanza.

Considerando la profonda alterazione del microbiota intestinale nel paziente con cirrosi epatica⁵ e il suo coinvolgimento nella patogenesi dell'HE⁶, ripristinare una flora microbica fisiologica appare uno strumento promettente da impiegare nel trattamento dell'HE.

BIBLIOGRAFIA

1. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61: 642-59.
2. Landis CS, Ghabril M, Rustgi V, et al. Prospective Multicenter Observational Study of Overt Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1728-34.
3. Kao D, Roach B, Park H, et al. Fecal Microbiota Transplantation in the Management of Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2016; 63: 339-40.
4. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology* 2015; 149: 223-37.
5. Ponziani FR, Gerardi V, Pecere S, et al. Effect of rifaximin on gut microbiota composition in advanced liver disease and its complications. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12322-33.
6. Bajaj JS. The role of microbiota in hepatic encephalopathy. *Gut Microbes* 2014; 5: 397-403.

*Dott.ssa Francesca Romana Ponziani, Contrattista Area di Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Dott. Maurizio Pompili, Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli, Roma

***Prof. Antonio Gasbarrini, Professore di Gastroenterologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

****Prof. Giovanni Gasbarrini, Professore Emerito di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: francesca.ponziani@gmail.com

Il Trapianto di Feci nelle malattie infiammatorie croniche intestinali

G. Cammarota

La ricomposizione della normale flora batterica attraverso il trapianto fecale è stata descritta fin dal 1958. Da allora, un numero sempre maggiore di evidenze ha dimostrato l'efficacia del trapianto fecale nel trattamento dell'infezione ricorrente da *Clostridium difficile* (CD).

Sebbene il meccanismo esatto di azione del trapianto fecale sia ancora poco chiaro, è plausibile che la ricostituzione e la funzione del microbiota intestinale sia di primaria importanza, in quanto costituisce un fattore di resistenza decisivo contro il CD ed altri patogeni, attraverso meccanismi che includono la resistenza alla colonizzazione batterica e la stimolazione del sistema immunitario intestinale. La resistenza alla colonizzazione include la produzione di fattori antimicrobici e la competizione per nutrienti e per siti di recettoriali sull'epitelio da parte del microbiota residente.

Il trapianto di feci consiste nell'infusione di feci da un donatore sano ad un ricevente malato per la cura di una specifica patologia. L'uso in campo medico e veterinario è stato segnalato fin dall'antichità^{1, 2}, ma la prima documentazione clinica risale al 1958, quando Eiseman e la sua equipe chirurgica del Colorado hanno trattato con clisteri di feci un piccolo numero di soggetti con colite pseudomembranosa come terapia di salvataggio³. Da allora, sono state descritte diverse serie di casi sul trapianto di feci nella gestione delle ricorrenze da CD, ma solo negli ultimi anni comunque i centri che hanno adottato il trapianto di feci per il trattamento delle recidive da CD sono aumentati in maniera esponenziale⁴.

In particolare, solo negli ultimi 3 anni sono stati pubblicati *trials* terapeutici randomizzati controllati sperimentali che hanno dimostrato che il trapianto di feci può costituire una risorsa terapeutica per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), e in particolare della colite ulcerosa (UC).

Prove crescenti suggeriscono che l'alterazione del microbioma intestinale, che dipende principalmente da fattori ambientali (come dieta, stile di vita, socioeconomia), può essere alla base di alterazioni della risposta immune nei soggetti con UC, rendendo questa malattia una delle più interessanti modelli di disbiosi.

Diversi studi mostrano che soggetti con UC subiscono cambiamenti specifici nella composizione del microbioma intestinale, associati all'alterazione di diverse funzioni, come una riduzione del metabolismo degli acidi grassi a catena corta e della biosintesi degli amminoacidi, oppure ancora un aumento dello stress ossidativo e della secrezione di tossine⁵.

L'obiettivo principale delle attuali terapie per la UC (aminosalicilati, corticosteroidi, tiopurine o farmaci cosiddetti biologici) è il controllo dell'infiammazione e la soppressione dell'immunità alterata. Questi approcci sono in grado di migliorare gli esiti clinici, ma sono limitati da diversi inconvenienti, tra cui un considerevole rischio di effetti collaterali (principalmente infezioni o rischio di neoplasie) e la perdita di efficacia nel lungo termine.

In un recente studio clinico randomizzato su 73 pazienti con UC lieve o moderatamente attiva, Costello et al.⁶ hanno trovato che il trapianto di feci era efficace nel ridurre la terapia con steroidi a 8 settimane.

Altri tre studi randomizzati pubblicati in precedenza⁷⁻⁹ hanno mostrato tassi di efficacia simili.

Diverse limitazioni, tuttavia, impediscono l'introduzione del trapianto di microbiota per il trattamento della UC nella pratica clinica. In primo luogo, sebbene i dati attuali siano molto incoraggianti (quasi un terzo dei pazienti beneficiano del trapianto di microbiota), gli studi disponibili sono di piccola taglia e sono molto diversi tra loro, con protocolli e outcomes clinici differenti, per cui non è possibile trarre conclusioni definitive in termini di traduzione dei risultati in ambito clinico, sia in termini di efficacia che di sicurezza. Altri motivi sono legati al fatto che l'implementazione del trapianto di microbiota nella pratica clinica, nonostante la sua incredibile efficacia nella infezione da CD, è contrastato essenzialmente dalla mancanza di regolamentazione.

Per concludere, la manipolazione del microbioma intestinale sembra essere un approccio terapeutico promettente per ottenere la remissione nei pazienti con UC. Tuttavia, un cambiamento di mentalità nel considerare il trapianto di feci come una terapia cronica da integrare tra le altre opzioni, così come l'identificazione di pattern microbici fortemente correlati ai risultati clinici, sono fattori cruciali per fare un passo avanti nel trattamento di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Zhang F, et al. Should we standardize the 1700-year old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107:1755.
2. Borody TJ, et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 475-83.
3. Eiseman B, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-9.
4. Cammarota G, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693-702.
5. Cammarota, G. et al. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther* 2015; 149: 191-212.
6. Costello S. et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis. A randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 156-64.
7. Moayyedi P. et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102-9.

8. Rossen NG et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 110-8.
9. Paramsothy S et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1218-28.

Prof. Giovanni Cammarota, Medicina Interna, Gastroenterologia e Oncologia Medica,
Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: Giovanni.Cammarota@unicatt.it

Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli

“Atti della Accademia Lancisiana”.

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) «Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

Testi. I lavori redatti in formato elettronico dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: lancisi@aruba.it) entro il giorno della Seduta e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi sono invitati a garantire che ogni Relatore si attenga alle presenti norme e a sollecitarli affinché inviino i testi delle rispettive relazioni entro i termini indicati.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche.

Abbreviazioni e simboli. Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici, matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

Bibliografia. Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

Citazioni da riviste: 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

Citazioni da libri ed altre monografie: 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium, 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN)*. Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

Tabelle e figure. Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite dall'*International Committee of Medical Journal Editors*, pubblicate su: *N Engl J Med* 1991; 324: 424-8 e *BMJ* 1991; 302: 338-41.

