



Eterologa. Entrano in vigore le nuove linee guida. Il testo pubblicato in Gazzetta Ufficiale

Entrano in vigore le nuove linee guida in tema di Pma. Via libera all'accesso alle tecniche di fecondazione eterologa. Introdotta anche la raccomandazione di un'attenta valutazione clinica del rapporto rischi-benefici nell'accesso ai trattamenti, nonché l'accesso generale a coppie sierodiscordanti. Per escludere illegittime selezioni eugenetiche, alle coppie non è consentito scegliere le caratteristiche fenotipiche del donatore. [IL TESTO](#)



14 LUG - Pubblicate in Gazzetta Ufficiale le nuove linee guida in tema di Procreazione medicalmente assistita. Il decreto, firmato lo scorso 1 luglio dal Ministro della Salute, [Beatrice Lorenzin](#).

Il nuovo testo, che aggiorna le linee guida del 2008, è stato rivisto in rapporto all'evoluzione tecnico-scientifica del settore e all'evoluzione normativa; in particolare ai decreti legislativi 191/2007 e 16/2010 e all'Accordo Stato Regioni del 15 marzo 2012 (che applica alla PMA le normative europee su qualità e sicurezza di cellule umane), e alle sentenze della Corte Costituzionale n.151/2009, e n.162/2014 le quali hanno eliminato, rispettivamente, il numero massimo di tre embrioni da creare e trasferire in un unico e contemporaneo

impianto, e il divieto di fecondazione eterologa.

Numerose le variazioni introdotte rispetto alle linee guida attualmente in vigore. Fra le principali l'accesso alle tecniche di fecondazione eterologa, la raccomandazione di un'attenta valutazione clinica del rapporto rischi-benefici nell'accesso ai trattamenti, con particolare riferimento alle complicanze ostetriche, alle potenziali ricadute neonatologiche e ai potenziali rischi per la salute della donna e del neonato nonché l'accesso generale a coppie sierodiscordanti, cioè in cui uno dei due partner è portatore di malattie virali sessualmente trasmissibili per infezioni da HIV, HBV o HCV (nella versione precedente era previsto solo per l'uomo portatore, in quella attuale si consente anche alla donna portatrice).

In cartella clinica le procedure di PMA dovranno essere descritte con maggior dettaglio di quanto non lo siano state in precedenza, considerato che gli operatori possono avviare percorsi più differenziati di quanto fatto prima delle sentenze. In particolare andranno anche riportate le motivazioni in base alle quali si determina il numero di embrioni strettamente necessario da generare, ed eventualmente quelle relative agli embrioni non trasferiti da crioconservare temporaneamente.

Riguardo la fecondazione eterologa, nelle linee guida vengono fornite le indicazioni per la coppia che accede ai trattamenti di fecondazione assistita, mentre tutto ciò che riguarda i donatori di gameti sarà contenuto nel testo di un nuovo Regolamento, già approvato dal Consiglio Superiore di Sanità, che sta proseguendo il suo iter per il

recepimento delle direttive europee di riferimento.

Nel nuovo testo delle linee guida si danno indicazioni cliniche per l'accesso alle tecniche di PMA di tipo eterologo, prevedendo anche la cosiddetta "doppia eterologa" – quando entrambi i componenti della coppia possano ricevere gameti donati – nonché alla possibilità di "egg sharing" e "sperm sharing", cioè che uno dei due componenti della coppia ricevente possa a sua volta essere anche donatore di gameti per altre coppie che accedono alla PMA eterologa. Per escludere illegittime selezioni eugenetiche, alle coppie che accedono all'eterologa non è consentito scegliere particolari caratteristiche fenotipiche del donatore.

Per evitare sovrapposizioni fra i diversi provvedimenti che regolano la PMA, nelle nuove linee guida, nella parte relativa all' "Attività di consulenza e sostegno rivolta alla coppia", è stato stralciato l'elenco degli elementi utili a maturare un'accettazione consapevole della tecnica proposta, visto che tali elementi sono contenuti nelle disposizioni per il consenso informato, che saranno oggetto di un apposito decreto interministeriale dei Ministeri della Salute e della Giustizia, su cui si sta già lavorando, e che contiamo di emanare a breve.

14 luglio 2015
© Riproduzione riservata

Allegati:

■ [Linee guida Pma](#)

[Altri articoli in Governo e Parlamento](#)

Fecondazione assistita, qual è la migliore tecnica anestetica nella raccolta degli ovociti?



14 luglio 2015

L'anestesia loco-regionale sembra essere la migliore tecnica anestetica per la gestione del dolore e dell'ansia durante il recupero degli ovociti nella fecondazione in vitro.

Questo è quanto mostrato da uno studio pubblicato sulla rivista **BioMed Research International** in cui gli autori evidenziano che l'anestesia spinale ed epidurale sono superiori rispetto alla totale e che la MAC (monitored anesthesia care) si è mostrata come una scelta alternativa sicura migliorando anche gli outcome della procedura.

Le tecniche di riproduzione assistita sono metodi utilizzati per ottenere una gravidanza con mezzi artificiali o parzialmente artificiali. Negli ultimi decenni queste metodiche sono ampiamente utilizzate in primo luogo per il trattamento dell'infertilità.

La fecondazione in vitro (FIV) è la tecnica di fertilizzazione dei gameti maschile e femminile (spermatozoi e uova) al di fuori del corpo femminile ed è la più diffusa tecnica di fecondazione assistita. E' composta da 5 fasi: stimolazione ovarica, raccolto degli ovociti con aspirazione dai follicoli, fertilizzazione, coltura embrionale, trasferimento dell'embrione nell'utero.

Gli anestesisti sono principalmente coinvolti nella seconda fase della procedura sopra descritta. Le donne sottoposte a prelievo transvaginale di ovociti sono ansiose e provano dolore moderato causato dalla puntura della pelle vaginale e della capsula ovarica con un ago per aspirare gli ovociti.

Per tale motivo questa fase è accompagnata da un'anestesia che può essere di vario tipo. Gli studi condotti finora per valutare l'efficacia e la sicurezza delle diverse tecniche anestetiche hanno portato risultati contrastanti.

La presente revisione ha indagato l'attuale letteratura (fino al 2014) per quanto riguarda l'effetto dell'anestesia tradizionale e l'approccio della medicina alternativa sull'esito della fecondazione in vitro per "eleggere" il metodo

migliore.

Sono stati valutati l'efficacia e gli effetti tossici su: gravidanza, tassi di fecondazione, e il numero e la qualità degli ovociti recuperati.

Innanzitutto sono stati ricercati per parola chiave gli studi pubblicati su Pubmed e ISI Expanded. Le tecniche anestetiche utilizzate durante la FIV secondo gli studi analizzati sono prevalentemente: anestesia loco-regionale (spinale, epidurale, e blocchi nervosi), anestesia generale (GA), MAC e sedazione. La Mac è una procedura in cui il paziente viene sottoposto a tecniche di anestesia locale o locoregionale associate a procedure di sedo-analgesia.

Dall'analisi dei dati è evidente che l'uso dell' anestesia spinale migliora l'esito della FIV.

I blocchi nervosi (ovarico e paracervicale) come metodo aggiuntivo per alleviare il dolore si sono rivelati sicuri sulla riuscita della fecondazione.

L'anestesia epidurale non è comunemente utilizzata, ma è risultata una scelta alternativa sicura, in quanto non è stata associata a effetti tossici.

Gli studi sulla potenziale tossicità dell'anestesia generale hanno, invece, dato risultati contrastanti. MAC è risultata ben tollerata e facile da effettuare nella procedura di aspirazione degli ovociti.

In particolare, la MAC con remifentanil ha mostrato di essere collegata a un tasso di gravidanza maggiore rispetto alla GA in un' analisi retrospettiva dei dati oltre a essere un anestetico sicuro.

Gli autori hanno sottolineato che la fecondazione in vitro è una procedura di breve durata quindi gli anestetici ideali dovrebbe avere una rapida insorgenza d'azione e tempi di recupero rapidi.

Non devono, inoltre, accumularsi nel liquido follicolare e non devono avere effetti tossici sull'outcome.

Per quanto riguarda le benzodiazepine, il midazolam è la più utilizzata durante il recupero degli ovociti e il diazepam ha il suo ruolo di agente di premedicazione. Purtroppo, la bibliografia sugli effetti tossici delle benzodiazepine sugli esiti della FIV è povera e nessuno studio ha incontrato i criteri di selezione di questa revisione.

Nel caso degli anestetici intravenosi, propofol è probabilmente una scelta sicura, ma è raccomandato un uso prudente anche perché tale molecola si accumula nel fluido follicolare. Tiopentale si è dimostrato un' alternativa sicura al propofol, in quanto non è stato associato ad effetti tossici. Non ci sono dati sulla ketamina ed etomidate.

Oltre al propofol, anche tiopentale, midazolam, fentanil e alfentanil possono accumularsi nel fluido follicolare. Questo può essere usato solo come un indice indiretto della potenziale tossicità ma non può dimostrare un reale effetto tossico sul risultato.

Per quanto riguarda gli oppioidi, quelli di uso più frequente sono risultati fentanyl, alfentanil e remifentanil, a causa del loro profilo farmacocinetico che migliora la velocità dell'anestesia.

La petidina viene utilizzato in alcuni casi, come agente di premedicazione. Alfentanil o remifentanil non sono risultati associati a effetti negativi su tasso di fecondazione, sviluppo dell'embrione o tasso di gravidanza clinica.

Remifentanil nella pratica clinica è superiore al fentanil.

In conclusione, gli studi in letteratura su diverse tecniche anestesologiche e diversi agenti non sono riusciti a dare risalto alla metodica ideale.

Gli autori sottolineano che la pratica migliore è l'uso prudente degli agenti anestetici. La loro potenziale tossicità non è ben stabilita negli esseri umani, anche se alcuni studi riportano effetti indesiderati sugli esiti della fecondazione in vitro.

La conoscenza sulle tecniche di agopuntura per gli esiti di FIV non è abbastanza ampia e chiara per emettere delle conclusioni. Ulteriori indagini dovrebbe chiarire i meccanismi alla base dell' azione e la probabilità di effetti negativi o benefici sul risultato riproduttivo.

Emilia Vaccaro

[[chiudi questa finestra](#)]

3 La sentenza

L'utero in affitto e la genitorialità non solo biologica

di **Elvira Serra**

Assolti perché il fatto non sussiste. Ma, soprattutto, perché «i genitori non sono soltanto quelli biologici» e perché alcuni «concetti» sono ormai «patrimonio acquisito del nostro ordinamento ed escludono che la genitorialità sia solo quella di derivazione biologica». Di più: «La tutela del diritto allo status e all'identità personale del figlio può comportare il riconoscimento di rapporti diversi da quelli genetici». Sono le motivazioni della sentenza della quinta sezione penale del Tribunale di Milano che lo scorso marzo aveva assolto una coppia milanese accusata di «alterazione di stato»: erano un uomo e una donna diventati genitori di due gemelli a Kiev grazie all'utero in affitto; nell'atto di nascita, trascritto in Ucraina, avevano dichiarato di esserne il padre e la madre, nel rispetto delle leggi locali. I giudici di Milano li hanno assolti perché è la stessa legge italiana a imporre ai suoi cittadini all'estero di fare le dichiarazioni di nascita all'ufficiale di stato civile straniero secondo la *lex loci*. E poi perché l'ordinamento che disciplina la fecondazione eterologa valorizza il principio di responsabilità procreativa (chi dà l'assenso alla nascita di un bambino tramite eterologa non può disconoscerlo). E, infine, perché la Consulta ha già dichiarato incostituzionale la legge 40 che vietava l'eterologa (la scelta di diventare genitori «costituisce espressione della fondamentale e generale libertà di autodeterminarsi»). Per *Avvenire* sono «ragionamenti giuridicamente discutibili ed eticamente inquietanti». Eppure colpisce che siano i Tribunali a dover riempire vuoti dell'agenda politica.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Ricorso a utero in affitto: «È incostituzionale vietarlo alle coppie sterili»

Motivazioni dei giudici di Milano aprono confronto

FIGLI DELL'ETEROLOGA

Coppia trascrisse all'anagrafe i gemelli nati a Kiev: accusata di alterazione di stato, assolta

Marinella Rossi

■ MILANO

STERILI, ma con diritto a essere genitori come tutti gli altri. Un diritto costituzionalmente garantito. «La Consulta ha chiarito che la scelta di diventare genitori e formare una famiglia che abbia figli costituisce espressione della fondamentale e generale libertà di autodeterminarsi riconducibile agli articoli 2, 3 e 31 della Costituzione». È dunque «costituzionalmente illegittimo» l'articolo della legge 40 del 2004 quando vieta «di praticare tecniche eterologhe di procreazione medicalmente assistita alle coppie affette, alla stregua degli imputati, da sterilità o

infertilità assoluta e irreversibile di derivazione patologica».

Nelle motivazioni all'assoluzione, del 24 marzo, di una coppia imputata di «alterazione di stato» nel momento in cui fece, sette anni orsono, trascrivere all'anagrafe i due gemelli nati a Kiev, in Ucraina, con fecondazione assistita di tipo eterologo con maternità surrogata (utero in affitto), non si affronta solo la questione del capo d'imputazione e cioè l'aver detto il falso all'anagrafe sulla paternità e maternità dei bambini.

IL RELATORE della quinta sezione penale, Giuseppe Cernuto, scrive: «alcuni «concetti» sono «patrimonio acquisito del nostro ordinamento ed escludono che la genitorialità sia solo quella di derivazione biologica», e indicano che «la tutela del diritto allo status e all'identità personale del figlio può comportare il riconoscimento

di rapporti diversi da quelli genetici». L'accusa di alterazione di stato, da cui la coppia è stata assolta con la formula del «fatto non sussiste», cade sulla considerazione «dirimente» che «la formazione dell'atto di nascita» dei due bimbi «è avvenuta nel «rispetto integrale della *lex loci*», cioè della legge ucraina. E che è «la stessa legge italiana a imporre ai cittadini italiani all'estero di effettuare le dichiarazioni di nascita all'ufficiale di stato civile straniero e secondo la legge del luogo ove l'evento è avvenuto».

«LE SENTENZE che sono già state emesse a Milano, Monza e Varese - dice l'avvocato Ezio Menzione, legale della coppia - dimostrano che in Lombardia ci si è già adeguati a questi principi e anche questo ultimo approdo giurisprudenziale conferma che ormai ci si sta muovendo in questo senso».

marinella.rossi@ilgiorno.net



Il punto

La Consulta

La Consulta ha chiarito che la scelta di diventare genitori e formare una famiglia che abbia figli è espressione della fondamentale libertà di autodeterminarsi

La legge 40

È dunque illegittimo costituzionalmente l'articolo della legge 40 del 2004 quando vieta di praticare tecniche eterologhe di procreazione assistita alle coppie sterili

La Lombardia

«Le sentenze già emesse a Milano, Monza e Varese - dice il legale della coppia, Ezio Menzione - dimostrano che in Lombardia ci si è già adeguati a tali principi»



Sentenza choc e polemiche

«Lecito registrare come figli
bimbi nati da utero in affitto»

PALMIERI A PAGINA 9

Figli dall'utero in affitto? «Una scelta libera e legale»

Due bimbi in Ucraina, il Tribunale assolve i genitori

La sentenza

Secondo i giudici di Milano ormai va escluso che «la genitorialità sia solo quella di derivazione biologica»
L'ex presidente della Consulta, Mirabelli: giurisprudenza creativa, dimenticata la gestante, e con lei la sua dignità

MARCELLO PALMIERI

L 24 marzo il Tribunale di Milano aveva assolto una coppia che si era recata in Ucraina per dar corso alla surrogazione di maternità facendo partorire a pagamento due gemelli a una donna locale. Ieri la quinta sezione penale presieduta da Annamaria Gatto ha depositato la sentenza (estensore Giuseppe Cernuto), rendendo così note le motivazioni su cui si fonda. Il tema è complesso, ma parte da una chiara premessa: la nostra legge 40 del 2004 vieta l'utero in affitto, e al suo articolo 12 punisce penalmente «chiunque, in qualsiasi forma, realizza, organizza o pubblicizza la commercializzazione di gameti o di embrioni o la surrogazione di maternità». Da qui l'escamotage messo in atto da chi vuol diventare genitore a tutti i costi: far "assemblare" il bimbo in un Paese che consente questa pratica (solitamente utilizzando il seme dell'uomo, gli ovociti acquistati da una donna esterna alla coppia, e impiantando l'ovulo fecondato nel grembo di un'altra ancora), per poi ritornare in Italia cercando di far registrare il piccolo a proprio nome. Ma il diritto italiano pone altri problemi: il Codice penale, infatti, prevede il reato di alterazione di stato di minore, commesso da chiunque dichiari al-

l'anagrafe di essere padre o madre di un bimbo quando in verità non lo è. Per capire poi chi può definirsi genitore, a norma di legge, basta dare una scorsa al Codice civile: «Madre è colei che partorisce», si legge all'articolo 269. Appare evidente il contrasto tra queste norme e la surrogazione di maternità. Nella quale chi partorisce viene privata del piccolo, e chi né ha partorito né spesso ha fornito i propri ovociti corona il desiderio di essere chiamata madre. Nonostante tutto ciò, e malgrado il parere contrario reso dalla Cassazione nello scorso, sempre più tribunali stanno emettendo sentenze di segno opposto. Come quella depositata ieri. Stando alle sue motivazioni, alcuni «concetti» sarebbero patrimonio acquisito del nostro ordinamento», ed escluderebbero che la «genitorialità sia solo quella di derivazione biologica». Protesi a giustificare la surrogazione di maternità, i giudici milanesi hanno chiamato in causa le leggi ucraine, per le quali la pratica è legale, ma non sembrano aver fatto discendere dalle leggi italiane l'unica logica conseguenza, quella contenuta nell'unica sentenza finora emessa in materia dalla Suprema Corte: l'utero in affitto è incompatibile con i principi giuridici italiani.

Curiosamente, al contrario, i magistrati mettono in campo un'altra pronuncia: quella della Consulta, che lo scorso anno ha liberalizzato la fecondazione eterologa. E attenzione: lo fanno non certo nel punto in cui, per inciso, la sentenza chiarisce che la surrogazione di maternità è e resta vietata ma in quello per cui «la scelta di diventare genitori e formare una famiglia che abbia anche figli» costituirebbe un'«espressione della fondamentale e generale libertà di autodeterminarsi». Anche a scapito, evidentemente, del diritto di



un bimbo a nascere da un atto d'amore e non da un contratto commerciale. Il punto d'arrivo sembra segnato: rimuovere di fatto il divieto di maternità surrogata, per poi farne uno strumento di filiazione, aperto anche alle coppie dello stesso sesso il cui presunto diritto a paternità e maternità proprio in questi mesi è oggetto di un acceso dibattito parlamentare.

Una prospettiva che per Cesare Mirabelli, presidente emerito della Corte Costituzionale, è addirittura «contra legem», vale a dire contraria al diritto. «Questa sentenza – afferma con decisione – arricchisce il fenomeno della cosiddetta "giurisprudenza creativa"», e cioè di quelle pronunce che non applicano, bensì "inventano" norme. Inesistenti, s'intende. Tanto più che la decisione sull'eterologa, osserva il giurista, «viene qui malamente interpretata». Non solo perché «in verità, pone anche per la stessa fecondazione con gameti esterni limiti rigorosissimi» ma anche in quanto «il principio di autodeterminazione della coppia, nel caso della surrogata, non ha senso: è infatti impossibile dimenticare la gestante e il suo diritto alla dignità che è propria di ogni essere umano».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

I COMMENTI

Il verdetto? Ignora la donna che ha venduto il grembo

I giudici di Milano, commenta **Eugenia Roccella** (Ap), hanno tirato «in ballo la sentenza della Consulta sull'eterologa che avrebbe chiarito come diventare genitori rientri nella "generale libertà di autodeterminarsi". Ma qui non so quanto possa dirsi "autodeterminata" la donna a cui è stata commissionata la gravidanza a pagamento». Di «perplexità e interrogativi inquietanti» parla il presidente del Movimento per la vita **Gian Luigi Gigli**, che si chiede «se il commercio del corpo umano insito nella pratica dell'utero in affitto non ha nulla d'illegale, i nostri giudici sono disposti anche ad autorizzare i ricchi ad acquistare il sangue o comprare organi da trapianto?».

Salute, il futuro si legge nei geni Ma gli esami sono a pagamento

Mappature nei centri privati con costi fra i 3 e gli 8mila euro

Iss e Bambini delle Fate insieme per fare ricerca sull'autismo

Una nuova alleanza pubblico-privato per la ricerca sull'autismo: è quella sigillata tra l'Istituto superiore di sanità e la fondazione 'I Bambini delle Fate', che ha reso disponibile un contributo di 100mila euro.



In gravidanza

Basta un prelievo di sangue dalla decima settimana in poi per valutare il rischio che il bambino sia affetto da patologie cromosomiche come sindrome di Down, Edwards e Patau

Analisi genetica

Alcuni laboratori privati di grandi città sequenziano già il genoma umano o offrono pacchetti di lettura e analisi genetica, ma solo su richiesta e per patologie specifiche

% 25 per cento
dei pazienti

La quota di malati oncologici che già si affida a trattamenti biologici studiati sul proprio Dna

NELLA PANCIA
Il test del Dna fetale è considerato lo screening prenatale più sicuro

Federica Cappelletti
■ ROMA

ALZHEIMER, tumori, ma anche afachia congenita primitiva, aspergillosi, atassia cerebellare autosomica e ogni altra malattia rara o ereditaria che sia. La mappatura dei nostri geni può aiutarci a capire come siamo fatti e di cosa ci ammaleremo, ancora prima di venire al mondo. Una conquista della scienza che se associata alla giusta prevenzione potrà salvare molte vite e che sta diventando un'abitudine tra le donne in dolce attesa (test del Dna fetale). Basta un semplice prelievo di sangue della mamma per valutare il rischio che il bambino sia affetto dalle patologie cromosomiche più diffuse, in particolare la sindrome di

Down (99% di affidabilità), la trisomia 21, o le sindromi di Edwards e Patau.

L'ESAME può essere fatto dalla decima settimana di gravidanza e non è invasivo. Al momento è considerato lo screening prenatale più sicuro, ma non è rimborsabile dal Servizio sanitario nazionale e deve essere eseguito solo privatamente, o attraverso centri pubblici che si limitano a offrire il servizio, con un costo compreso tra i 700 e 1.000 euro. Limiti che non scoraggiano i nuovi aspiranti genitori tanto che l'Italia, da anni sul podio europeo per l'alto numero di villocentesi e amniocentesi anche tra donne giovani, sta scoprendo un nuovo primato.

I geni giocano un ruolo chiave anche nella formazione, e quindi individuazione, delle malattie più comuni: cancro in testa alla classifica. Stile di vita, ambiente e condizioni socio economiche fanno il resto. Conoscendo il problema prima che insorga si può però intervenire e limitare i danni: Angelina Jolie, che dopo la mappatura del proprio Dna si è fatta asportare il seno e poi ovaie e tube per prevenire più tumori, è un esempio radicale di come si possa gestire il fisico per sconfiggere le proprie paure. O le proprie certezze. In ogni caso, oramai è di moda

parlare di Dna, di mutazioni cromosomiche, di patrimonio genetico. A Milano, Verona, Udine e Cagliari, ci sono centri che da tempo sequenziano il genoma umano, con numeri importanti, ma non sono collocati nell'ambito di un ospedale e sono specializzati nella ricerca di specifiche patologie e fattori di rischio. Il costo varia dai 3 agli 8mila euro.

INTANTO, dopo la grande offerta degli Stati Uniti, pionieri del sequenziamento, anche in Italia iniziano a proliferare i pacchetti di analisi di genetica medica. Ma la lettura del Dna non deve essere considerata una cura, piuttosto una 'indicazione' per impostare uno stile di vita sano, per risalire alle origini lontane dei propri ascendenti, per prevenire la comparsa di eventuali malattie o per comprendere meglio il proprio metabolismo.

In alcune strutture pubbliche, come al San Raffaele di Milano, pagando il solo ticket e solo per dia-



gnosi è possibile richiedere la lettura completa del Dna. All'università di Verona, con la richiesta del medico, in 60 giorni è possibile avere risposte sicure per intraprendere trattamenti medici. Giorni che diventano 90 totali in altre realtà, con lettura e interpretazione dei dati. Anche allo Ieo - Istituto Europeo Oncologico fondato dal professor Veronesi - ora è possibile eseguire il sequenziamento. «L'idea - dicono dall'istituto - è di sottoporre ogni paziente a mappatura genetica anche per trovare la terapia più adatta, tanto che già il 25% dei malati riceve trattamenti biologici al posto della chemioterapia».

IL DNA è a tutti gli effetti il nostro passato, presente e futuro. E la storia di ogni singola persona: contiene circa 25mila geni, ma resta 'fisso' per tutta la vita e quindi non muta se pensiamo alle cellule del cervello, del cuore e della pelle. La parte variabile si chiama piuttosto 'epigenoma': un secondo codice genetico, l'insieme degli interruttori che accendono e spengono i singoli geni (ognuno dei 25mila geni può essere attivato da un numero variabile di interruttori, tra i 20 e i 40mila). E lì che si trovano le vere risposte per il nostro domani.

LA SCIENZIATA

In quel "nastro" genetico la speranza di nuove cure



ELENA CATTANEO

Dobbiamo cominciare a interrogarci su quanto valga in ambito sanitario la lettura integrale del genoma umano di un individuo (il suo Dna!), anche per comprendere queste informazioni con cautela e intelligenza. L'opportunità che si potrebbe aprire è di imparare a gestirle per compiere scelte individuali e di politica sanitaria che siano di beneficio per tutti, senza che diventino una moda personale o, peggio, uno strumento moltiplicatore di fobie.

Ecco perché bisogna fare quel che propone lo studio in questione: far partire un progetto pilota promosso da enti pubblici di ricerca per capire cosa significa e che vantaggi può dare la disponibilità dell'informazione genomica, in questo caso, di bambini sani o che hanno richiesto una fase di terapia intensiva neonatale, e quindi come gestirla. Già oggi alcuni rischi per l'insorgenza di future patologie sono conoscibili con alcuni test mirati. Ma presto il sequenziamento del genoma avrà un costo inferiore, per esempio, a quello di un'amniocentesi (ed è meno invasivo) aumentando esponenzialmente l'accessibilità. Potrebbe diventare medicalmente utile e socialmente opportuno utilizzare la lettura del genoma nei neonati a rischio per ponderare scelte nei primi anni di vita. Ma l'esperimento promosso dai NIH va oltre e si dedica ai bambini sani. Studierà il loro genoma in funzione delle malattie genetiche note (o di altre variabili) che possono subentrare nell'infanzia.

Si tratta di uno studio svolto con particolari prudenze da team multidisciplinari di genetisti, pediatri, bioinformatici, psicologi, bioeticisti e che mira a fornire dati agli

studiosi coinvolti per capire razionalmente, senza voli pindarici, se c'è una strada da percorrere. Si vuole capire cioè se e come preparare gli ospedali e i medici del prossimo futuro alla possibilità che, aperta la cartella clinica, si possa trovare anche quel "rotolo" di lettere A, C, T, G che, una dopo l'altra e in continue e diverse combinazioni, compongono i sette metri del nostro Dna. Quel "rotolo" si trova, sempre uguale, nel nucleo di ogni nostra cellula, ma si attiva in modo diverso a seconda del tessuto. Il rotolo è suddiviso in geni, che sono tanti segmenti composti da quelle lettere, ciascuno con una o più attività. Sono circa trentamila i nostri segmenti genici. Occupano circa il 3% del nostro Dna. Il resto del rotolo è composto da lettere che possono svolgere, ordinatamente, funzioni regolatorie.

In un certo punto del Dna di un individuo potremmo trovare magari una lettera A piuttosto che una T, tale da rendere quell'individuo capace di rispondere positivamente, o meno, a un certo trattamento, di essere suscettibile o resistente ad una malattia. È doverosa un'avvertenza. Non c'è scritto nel Dna come vivremo e cosa diventeremo. Perché il Dna è soltanto un pezzo (e compagno inseparabile) della nostra vita e della nostra salute. Ne esistono almeno altri due, quali i fattori ambientali e gli stili di vita.

Oggi quel rotolo lo possiamo spiegare davanti ai nostri occhi. E forse, facendolo, riusciremo a interpretare meglio le informazioni che ci rendono simili, e a trovare anche risposte ai difetti della nostra fisiologia e ai tanti naturali esperimenti che l'evoluzione compie con il nostro genoma al punto da inserire 40-60 nuove mutazioni a ogni generazione.

Per fortuna solo una piccola parte potrà avere conseguenze negative di rilievo, e alcune potranno persino essere benefiche, rendendoci più adatti verso un ambiente che inevitabilmente cambia. Lo studio americano cerca di stabilire criteri validi per proiettarci in un nuovo percorso sanitario, per guadagnare individualmente salute nell'ambito di una comunità.



Dir. Resp.: Ezio Mauro

R2/ LA COPERTINA

“Come starò
da grande”
Caccia al futuro
nel Dna dei bimbi

ELENA DUSI

UNA puntura sul tallone è il benvenuto che oggi i medici danno a un neonato in Italia. Quella goccia di sangue domani potreb-

be sfornare l'intera sequenza del Dna. I genitori avrebbero un cd con parte del destino del bambino.

ALLE PAGINE 30 E 31
CON UN COMMENTO
DI ELENA CATTANEO

Come starò da grande

La carta vincente
della prevenzione
e la controindicazione
di mode e fobie

La concorrenza
delle ditte private
che promettono
responsi anche sui feti

ELENA DUSI

UNA puntura sul tallone è il benvenuto che oggi i medici danno a un neonato in Italia. Quella goccia di sangue al momento viene usata per escludere la presenza di tre malattie rare. Ma domani potrebbe finire in un sequenziatore genomico e per poche migliaia di dollari sfornare l'intera sequenza del Dna del bambino. Con il neonato in braccio, i genitori tornerebbero a casa portando un cd in cui è scritta parte del suo destino: le malattie di cui è portatore sano, quelle di cui sarà più suscettibile nel corso della vita e forse perfino quella di cui morirà.

Per le aziende che vendono test genetici i bebè sono già un potenziale business. Quale regalo più adatto da parte dei nonni che un investimento sulla salute del nipotino, un “manuale delle istruzioni” per farlo parti-

re con il piede giusto nella vita? I National Institutes of Health – il centro federale americano che si occupa di ricerca medica – provano a non farsi scavalcare dal marketing dei privati lanciando il primo programma al mondo di screening genetico dei neonati. Il piano prevede di sequenziare il Dna di un gruppo di bambini per poi chiedersi: ma ne vale veramente la pena? La lettura del Dna può essere utile a prevenire le malattie o è solo una palla di vetro che mostra il futuro in maniera vaga e indistinta?

I primi test del progetto Baby-Seq sono stati effettuati all'inizio di luglio su tre bambini di Boston. Il programma, che costerà 6 milioni di dollari, prevede di arruolare 240 neonati sani al Brigham and Women's Hospital e altrettanti ricoverati in terapia intensiva neonatale al Boston Children's Hospital (in una seconda tappa si arriverà a 10mila bambini arruolati). A metà dei neonati scelti a caso

verrà letto il Dna, con particolare attenzione a 1.700 geni responsabili di malattie dell'infanzia. Il primo punto controverso è che solo alcune di queste malattie sono curabili. Conoscerle in anticipo potrebbe dunque non avere alcuna utilità. La sequenza genetica verrà poi comunicata al pediatra, che la conserverà per tutto il tempo in cui avrà in cura il piccolo paziente. Fra cinque anni i ricercatori tireranno le fila per capire se la lettura della “palla di vetro” ha aiutato il bambino a prevenire malattie importanti o se, al contrario, ha portato alla prescrizione



di test inutili, ha creato ansia nei genitori e alterato il loro legame con il figlio di fronte a eventuali "difetti" del suo genoma.

«La possibilità di sequenziare il genoma dei neonati è un tema molto controverso - spiega il coordinatore di BabySeq Robert Green, genetista del Brigham and Women's Hospital a Boston e docente dell'università di Harvard. «Ci sono possibili vantaggi ma anche rischi. Il nostro progetto cercherà di raccogliere i dati su entrambi gli aspetti. Sequenzieremo il Dna sia di bambini molto malati che di bambini perfettamente normali. Poi seguiremo per alcuni anni le famiglie per studiare le conseguenze dal punto di vista medico, economico e delle loro scelte personali». I possibili benefici, sottolinea Pankaj Agrawal, neonatologo e genetista del gruppo di Harvard, «sono la diagnosi precoce di malattie curabili e la possibilità di ottimizzare l'uso dei farmaci. La sequenza del Dna può essere conservata come un "libro della vita" e consultata ogni volta che si verifica un problema di salute. L'altro lato della medaglia è l'ansia che possiamo creare trovando dati incerti e inattesi sul rischio di essere colpiti un giorno da una malattia».

Sull'utilità di questi screening è perplesso Bruno Dallapiccola, genetista e direttore scientifico dell'ospedale pediatrico Bambin Gesù di Roma. «Dell'ereditarietà delle malattie causate dall'interazione di molti geni conosciamo ancora poco. Ognuno di noi contiene nel Dna un centinaio di mutazioni che potrebbero aumentare di una piccola percentuale il rischio di am-

malarsi di diabete, cuore, tumore. Ma potremmo anche avere versioni del gene che ci proteggono, abbassando questo rischio rispetto alla media. In questo caso abbasseremmo la guardia seguendo comportamenti scorretti? Eppure sappiamo che il ruolo dell'ambiente e degli stili di vita può essere decisivo quanto o più del Dna».

Nonostante questi limiti, una ricerca preliminare dei genetisti di BabySeq ha dimostrato che l'interesse dei genitori per il test del Dna è alto. I medici di Boston hanno chiesto a 514 neo-padri e madri se avrebbero voluto conoscere il profilo genetico del figlio. Il 37% sarebbe "abbastanza interessato", il 28% "molto interessato" e il 18% "estremamente interessato". L'11% ha mostrato "poco interesse" e il 6% "nessuno".

Se la speranza dei ricercatori di Boston è arrivare a conoscere in anticipo malattie che ancora non esistono, il rischio è che si finisca per sapere troppo (e in maniera troppo vaga) rispetto a quanto ci consente di vivere serenamente. A Boston eviteranno di osservare i geni che predisporranno i neonati all'Alzheimer quando saranno anziani. («Oltre a terrorizzarmi, cosa potrei fare se avessi quel gene?» commenta Dallapiccola). Ma non si asterranno dal dire a un bimbo di pochi giorni se vari decenni più tardi correrà il rischio di sviluppare un tumore a colon o prostata. «E se scopriremo informazioni diverse da quelle cercate?» prosegue il direttore scientifico del Bambin Gesù. «Oggi per esempio stiamo ben attenti a non comunicare ai genitori se il figlio ha un padre diverso. Si tratta di dati da

manipolare con molto, molto tatto».

Una seconda tappa dell'esperimento dei National Institutes of Health coinvolgerà il Children's Mercy Hospital di Kansas City, dove i ricercatori studieranno solo neonati molto malati. A volti di fronte a un problema grave e inspiegabile si nasconde un difetto genetico raro. La lettura del Dna potrebbe svelare la causa di una malattia e facilitarne la cura. Attualmente in Italia il test del sangue prelevato dal tallone a 2 o 3 giorni di vita permette di individuare tre malattie: fenilchetonuria (un disturbo del metabolismo che causa ritardo mentale ma può essere prevenuto con la dieta), ipotiroidismo e fibrosi cistica. Il Parlamento sta discutendo in questi mesi se allargare lo screening a circa 40 malattie, operazione che costerebbe al nostro paese 25 milioni di euro.

Ma per un'iniziativa che negli Stati Uniti la ricerca pubblica cerca di controllare, il marketing privato ne ha in serbo sempre un'altra nuova. Al 2014 risale il primo caso di lettura del Dna non di un neonato, ma di un feto di poche settimane perfettamente sano. Conoscere così in anticipo il profilo genetico di un bambino lascia teoricamente tempo ai genitori di decidere per un aborto. E anche in questo caso il sequenziamento dei cromosomi è stato effettuato da una ditta privata. I ricercatori di Boston si danno da fare per soppesare i pro e i contro di questa tecnica. Ma una carta di credito oggi è già in grado di sfornare un responso per chi si ostina a cercar di vedere il futuro in una palla di vetro.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Leggere il Dna dei neonati per regalargli una vita più sana. È il progetto, il primo al mondo, del Centro federale americano per la ricerca medica. I test "arruoleranno" diecimila bebè. Il sogno: un futuro senza malattie

IL SEQUENZIAMENTO

Due ospedali di Boston studieranno 480 neonati, 240 sani e 240 ricoverati in terapia intensiva. A caso, la metà verrà sottoposta al sequenziamento del Dna

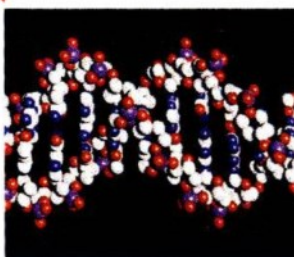
IL CONFRONTO

Fra cinque anni gli scienziati confronteranno i due gruppi di neonati. Il gruppo che avrà ricevuto il sequenziamento del Dna avrà avuto migliori opportunità di salute?

IRISCHI

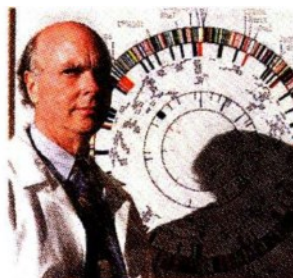
Può darsi che il sequenziamento permetta di prevenire malattie future. Ma la lettura del Dna potrebbe creare falsi allarmi, generare ansia e far prescrivere esami inutili

LE TAPPE



2000

Il Dna umano viene sequenziato per la prima volta. Ci sono voluti oltre 10 anni di lavoro e 3 miliardi di dollari



2010

L'uomo crea il primo Dna artificiale. Lo scienziato Craig Venter ha costruito in laboratorio il genoma di un piccolo batterio



2014

Sequenziare l'intero Dna di un uomo costa qualche migliaio di euro. Nel 2014 viene letto il genoma di un feto di poche settimane

<http://www.adnkronos.com/salute/sanita/>

Fiocco azzurro al Gemelli, primo parto in sala ibrida per interventi cardiovascolari



Ha poco più di una settimana e sta benissimo il piccolo Luigi (2,200 kg di peso alla nascita) venuto alla luce giovedì 2 luglio nella sala ibrida del Dipartimento di Scienze cardiovascolari del Policlinico Gemelli di Roma. Un bimbo da primato dato che la **mamma, una donna di 42 anni con stenosi mitralica severa**, è stata seguita con osservazione intensiva e prolungata nel reparto di patologia ostetrica del Gemelli. La particolarità di questa nascita è che per la prima volta nel Policlinico il taglio cesareo necessario per far venire al mondo Luigi è stato eseguito direttamente nella sala ibrida per interventi cardiovascolari.

La situazione clinica della paziente avrebbe potuto richiedere un intervento al cuore durante le procedure chirurgiche per il parto. La neo mamma - dimessa venerdì insieme al figlio - e il bambino "stanno bene, dopo un costante e attento monitoraggio nei giorni del ricovero, come queste particolari condizioni richiedono", rilevano i sanitari. Tutta la procedura è frutto della collaborazione dei medici del Gruppo Guch del Gemelli (Grown Ups with Congenital Heart Disease), un team multidisciplinare costituito da cardiologi, cardiocirurghi, clinici, elettrofisiologi, ginecologi, psicologi che si occupa di diagnosi, follow-up e trattamento delle cardiopatie congenite nel paziente adulto.

"L'evento che abbiamo vissuto - testimonia Antonio Lanzone, direttore dell'Unità operativa complessa di patologia ostetrica del Gemelli, che ha eseguito il taglio cesareo - documenta ancora una volta la capacità del nostro Policlinico di strutturare modalità interdisciplinari complesse, grazie ad un lavoro in continua sinergia fra noi medici e insieme agli operatori sanitari con i quali collaboriamo quotidianamente". "Le patologie congenite cardiache che arrivano all'età adulta sono sempre più numerose", spiega Massimo Massetti, direttore dell'Unità operativa complessa di Cardiocirurgia. "Le cure offerte dal team multidisciplinare assicurano infatti una buona qualità della vita. In questo senso - conclude - la nascita del piccolo Luigi è oggi un esempio significativo di come la medicina cardiovascolare abbia fatto enormi progressi".

TRIBUNALE PER LA MORTE IN UTERO DI UN GEMELLINO ALL'OTTAVO MESE DI GRAVIDANZA: NON AVREBBERO ANTICIPATO IL PARTO CESAREO

Aborto colposo, condannati due medici

300 mila euro ai genitori, con provvisoria di 140 mila. Devono pagarli in solido gli imputati e l'ospedale Maggiore

Un parto gemellare con esiti drammatici. Uno dei due feti, a quasi otto mesi di gestazione, era morto nell'utero della mamma pochi giorni prima del parto cesareo, mentre la sorellina era nata sana. Condannati per il reato di aborto colposo due medici dell'azienda ospedaliera universitaria, clinica di Ostetricia e ginecologia, che all'epoca dei fatti eravamo nel 2008 - si erano occupati del caso.

Il giudice Gabriele Nigro, accogliendo in toto le richieste del pm Lino Vicini, ha ritenuto A.G. e A.S., responsabili condannandoli rispettivamente a sei e quattro mesi, con i benefici della sospensione condizionale della pena. Entrambi, in solido con il responsabile civile dell'azienda ospedaliera, sono stati condannati al risarcimento dei danni alle parti civili costituite e assistite dall'avvocato Silva Dodi: 150.660 euro per la madre del bambino morto e 147.796 euro per il padre. Con provvisoria immediatamente esecutiva di 70 mila euro a testa per le parti civili. Una triste storia che ha inizio nel febbraio del 2008 - quella andata in scena ieri in tribunale - quando una 43enne parmigiana, che ha già una figlia grande da un precedente matrimonio, si accorge di essere incinta del nuovo compagno. Gli esami dicono che in corpo ha due gemellini, un maschio e una femmina. La coppia è felice. E inizialmente si fa seguire dalla ginecologa di fiducia che li avverte che, nel caso di parto gemellare, sarà necessario un cesareo, prima del termine dei 9 mesi.

Tutto sembra procedere normalmente. Il 28 maggio la dimensione dei feti risulta sovrapponibile. Ma a ferragosto, 32esima settimana di gravidanza, la signora ha un incidente: scivola da una sedia mentre si trova a casa di amici. Sente delle contrazioni, si spaventa. E si reca, nei giorni successivi, all'ospedale. Il 18 e il 21 agosto viene visitata, le prescrivono terapie per ridurre le contrazioni e riposo assoluto. Il 21 agosto, in particolare, un ginecologo dell'ospedale le consiglia di iniziare una terapia cortisonica per favorire lo sviluppo polmonare dei feti in

vista del parto prematuro. Lo stesso giorno la donna si reca a un centro medico dove la ginecologa di fiducia la sottopone a esame ecografico e a biometria: quest'ultima analisi evidenzia una differenza nella crescita dei gemellini, in quanto il maschietto pesa 1400 grammi, mentre la bimba 1932. Elemento questo, che stando a quanto riferito dal perito del tribunale, doveva essere un campanello d'allarme, dal momento che la differenza di peso superiore al 20% secondo la letteratura scientifica va tenuta in grande attenzione. In altre parole, di fronte all'evidente rallentamento della crescita del maschietto, la ginecologa avrebbe dovuto allarmarsi. Mentre, stando a quanto emerso, si sarebbe limitata a tranquillizzare la paziente dicendo che la differenza di peso rientrava nella norma. Nella circostanza, sempre il 21 agosto, la ginecologa aveva annunciato alla paziente di essere a sua volta incinta e dal momento che non avrebbe più potuto seguirla, l'aveva indirizzata ai medici dell'ospedale Maggiore, sostenendo che aveva già parlato con uno dei responsabili il quale aveva fissato come data per il cesareo il 24 settembre. Il 22 agosto la madre della donna va all'ospedale, in sala parto e scopre che l'intervento cui deve essere sottoposta la figlia è stato posticipato al 26 settembre. Il medico di guardia specializzato in ginecologia, di fronte alla delicatezza del caso, stante l'età avanzata della futura mamma dei gemelli, decide di fare il monitoraggio dei feti. La visita viene fissata il 27 agosto. La donna si sottopone all'esame all'ospedale, un altro viene effettuato il 3 settembre: all'esito viene confermato il cesareo per il 26 settembre. Il 3 settembre la donna, piuttosto agitata, chiama al telefono la propria ginecologa e le chiede se non è il caso di fare altra biometria, senza avere una risposta definitiva. Il 17 settembre, è la volta di un altro esame di monitoraggio biofisico, in ospedale: se ne occupano i due medici che saranno poi imputati, una specializzanda in ginecologia e uno dei suoi responsabili.

Secondo l'accusa non si sarebbero accorti dello stato di sofferenza del feto maschio. Nell'imputazione si contesta «in concorso, anche con condotte indipendenti» di aver causato per colpa, la morte del feto maschile alla 36esima settimana. In pratica, all'esito del tracciato cardiocografico, pur in presenza di uno stato di grave e importante sofferenza fetale al gemello di sesso maschile già in difetto di crescita, non avrebbero deciso di anticipare il cesareo. Pochi giorni prima del cesareo, il 23 settembre, un'altra ostetrica scopre che non c'è più battito del maschio. Tristemente si scopre che il bimbo è morto a quasi 8 mesi. Il corpicino senza vita viene estratto e si verifica, dai segni che presenta, che è morto da meno di 24 ore. Dal 21 agosto al 23 settembre era cresciuto di solo 200 grammi. La femmina, invece, viene estratta viva.

L'autopsia sul cadaverino fa inoltre emergere che la placenta era malata di villite, con la conseguenza che il bimbo non poteva crescere.

Un'insieme di situazioni che, secondo la ricostruzione del perito del giudice, ha un'evidenza: «appare altamente probabile che a fronte di un rischio esiguo di patologia conseguente all'anticipo della nascita con cesareo rispetto a quanto previsto, al momento in cui è apparsa ai sanitari una condizione di rischio ipossico non di grave ipossia in atto, le condizioni del feto fossero più che valide per superare senza problemi importanti le prime fasi della vita extrauterina». In altre parole il perito reputa che se il parto cesareo fosse stato anticipato al 17 settembre, il feto sarebbe sopravvissuto, con alta probabilità statistica.

Stando all'accusa, fatta propria dal giudice nell'emettere la condanna, la colpa dei medici - difesi dall'avvocato Paolo Moretti - starebbe nell'aver sottovalutato la situazione critica, senza intervenire tempestivamente. In altre parole, la loro omissione, dal punto di vista penalistico, si pone - per il giudice - in collegamento diretto con la morte, in un nesso causale diretto. Questo il verdetto di primo grado, ma non è escluso che la sentenza venga impugnata. ♦ r.c.



Tumore all'endometrio, ridaforolimus efficace ma con problemi di tollerabilità



14 luglio 2015

In uno studio di fase II pubblicato sul *Journal of Clinical Oncology*, l'inibitore di mTOR ridaforolimus si è dimostrato efficace nel prolungare la sopravvivenza senza progressione (PFS) in pazienti con tumore all'endometrio avanzato, ma con un maggior tasso di tossicità rispetto alla chemioterapia o all'uso di progestinici. Lo studio è stato condotto dal Prof. Amit M. Oza e colleghi dell'Università di Toronto e del Princess Margaret Hospital.

I ricercatori hanno condotto uno studio di fase II in aperto per esaminare la sicurezza e l'efficacia di ridaforolimus per via orale rispetto alla terapia con progestinici o alla chemioterapia.

L'analisi ha incluso i dati di 130 donne di età media pari a 66 anni, con tumore all'endometrio metastatico o ricorrente. Tutte le partecipanti avevano presentato una progressione della malattia a distanza di un anno da due linee di chemioterapia precedenti. Nessuna paziente era stata sottoposta a terapia ormonale.

I ricercatori hanno randomizzato le partecipanti a ricevere ridaforolimus 40 mg/die per 5 giorni consecutivi a settimana o una terapia con 200 mg di medroxiprogesterone o 160 mg di megestrolo per via orale o la chemioterapia. Tutte le pazienti avrebbero dovuto ricevere due o più cicli di trattamento della durata di 4 settimane ciascuno.

L'endpoint principale dello studio era la PFS, mentre gli endpoint secondari erano la sopravvivenza generale, la PFS a 16 e 24 settimane, il tasso di risposta, la sicurezza e la tollerabilità di ridaforolimus.

La PFS media nelle pazienti trattate con l'inibitore di mTOR era pari a 3,6 mesi, rispetto a 1,9 mesi del gruppo di controllo (HR = 0,53; 95% CI, 0,31-0,9). La maggior parte delle pazienti assegnate a ridaforolimus ha raggiunto la PFS a 16 settimane (48% vs 18%) e a 24 settimane (38% vs 15%).

Due pazienti del gruppo di controllo e nessuna paziente nel gruppo assegnato all'inibitore di mTOR ha ottenuto una risposta oggettiva, secondo le analisi IRR (independent radiologic review). Comunque, un numero maggiore

di pazienti nel gruppo assegnato a ridaforolimus ha ottenuto la stabilizzazione della malattia (35% vs 17%, $P=0,021$).

Nella popolazione intention-to-treat si sono verificati 93 decessi, con una sopravvivenza generale simile in entrambi i gruppi analizzati (10 mesi vs 9,6 mesi). Escludendo i pazienti assegnati alla chemioterapia, la sopravvivenza generale media nel gruppo di controllo era pari a 9 mesi.

Nel gruppo di controllo, il 71% delle pazienti ha abbandonato il trattamento a causa della progressione della malattia, rispetto al 38% delle donne assegnate a ridaforolimus. Un numero significativamente superiore di pazienti trattate con l'inibitore di mTOR ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi (33% vs 6%).

Gli eventi avversi di grado 3 più frequenti con il farmaci erano diarrea (48%), infiammazione alle mucose (41%), anoressia (37%), nausea (29%) e ipoglicemia (29%). Gli eventi avversi più frequenti nel gruppo di controllo includevano nausea (22%), fatigue (19%) e vomito (17%). Un numero superiore di donne trattate con ridaforolimus ha presentato eventi avversi gravi (57% vs 34%), tra cui diarrea (8%), vomito (6%), ipocalcemia (6%) e effusione pleurica (6%).

Anche se i ricercatori non hanno osservato morti associate al trattamento, durante il trial si sono verificati 12 decessi non associati alla terapia, la maggior parte causati da lesioni maligne.

Come spiegano gli autori, "il beneficio nella PFS e l'elevata percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento suggeriscono la necessità di identificare dosi di ridaforolimus e schemi di trattamento differenti e più tollerati per queste pazienti. Ulteriori ricerche potrebbero essere utili in questo senso".

Ridaforolimus è un potente inibitore della proteina mTOR (mammalian target of rapamycin) che è coinvolta nei processi di sintesi proteica, progressione del ciclo cellulare, proliferazione e sopravvivenza cellulare. La proteina mTOR integra i segnali fra le proteine PI3K, AKT e PTEN, quest'ultima nota per avere un ruolo nel processo di formazione tumorale. Il farmaco proviene dalla pipeline della biotech Ariad che ne aveva ceduto i diritti a Merck and Co.

Il farmaco è in studio per la terapia dei sarcomi e del tumore all'endometrio. Nel 2012 l'FDA aveva deciso di non approvare il farmaco per la terapia dei sarcomi in attesa di ulteriori studi di efficacia e sicurezza sul farmaco. Nello stesso anno, Merck and Co aveva deciso di ritirare la domanda di approvazione del farmaco depositata all'Ema.

Ulteriori studi sono in corso per valutare il rapporto rischio beneficio del farmaco nella terapia di queste patologie.

Oza AM, et al. Randomized Phase II Trial of Ridaforolimus in Advanced Endometrial Carcinoma J Clin Oncol. 2015;doi:10.1200/JCO.2014.58.8871.

[[chiudi questa finestra](#)]

L'INTERVISTA ALBERTO LUINI, DIRETTORE IEO: LA STORIA FAMILIARE AIUTA A SCONFIGGERE I TUMORI

«Cancro al seno, un prelievo può salvare la vita»



**Il direttore
di Senologia**

Studiamo due geni particolari: brca1 e brca2. Una loro mutazione ha spinto Angelina Jolie ad asportare il seno, poi ovaio e tube

VALUTAZIONE

Il servizio è riservato ai pazienti a rischio e solo dopo l'ok del medico

■ ROMA

DALLA MAPPATURA del Dna, e dall'analisi della storia familiare di chi vi si sottopone, si possono scoprire alterazioni nei geni che potrebbero significare una maggior predisposizione a certi tipi di malattie. Analizzare i propri geni può cambiare la vita? «Sicuramente è un importante passo avanti nella conoscenza dei pazienti e della loro familiarità con certe malattie - spiega Alberto Luini (nella foto), direttore della Senologia dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano (Ieo) -. Nel nostro caso ci concentriamo sullo studio di due geni che riguardano mammella e ovaio: brca1 (mutazione genetica che ha spinto Angelina Jolie ad asportare seno, poi ovaio e tube) e brca2».

Di che esame si tratta?

«Da un semplice prelievo di sangue tiriamo fuori tutti i dati sulla donna che abbiamo davanti».

Ogni donna malata di cancro al seno, o all'ovaio, deve sottoporsi a questo esame?

«Assolutamente no, solo se ci sono indicazioni. La valutazione deve essere fatta dal proprio medico e soprattutto da chi si occupa di genetica familiare. Ormai molti consultori pubblici offrono questo prezioso servizio. Noi ci basiamo an-

che sulla storia familiare di ogni singolo soggetto, sulla giovane età di alcune pazienti: sotto i 40 anni consideriamo precoce avere un tumore al seno o all'ovaio, sulle alterazioni genetiche. Anche perché sono esami costosi e allo Ieo, quando c'è indicazione e quindi prescrizione del medico di famiglia, riusciamo a farli passare con il servizio sanitario nazionale».

Da quanto tempo eseguite questo tipo di test?

«Da diversi mesi. Anche se adesso c'è maggiore consapevolezza nelle donne e quindi più richiesta. Ma, ripeto: non tutte le pazienti devono fare la mappatura dei geni. Noi abbiamo una commissione che esamina caso per caso e che decide. La scelta, insomma, non deve venire dalle donne ma dall'esperto che le consiglia con professionalità e competenza».

I numeri sono comunque cresciuti?

«Diciamo che c'è più sistematicità nell'esecuzione e identificazione dei soggetti a rischio... Che una volta individuati sono sottoposti ai test, ma anche a controlli periodici costanti e di routine».

La mappatura genetica può essere strategica anche nella scelta di farmaci e terapie?

«Sicuramente. Ogni soggetto è più o meno sensibile a certi farmaci. E risponde più o meno bene a certe terapie».

Professore, possiamo confermare che il futuro è nei geni?

«Il futuro è nella ricerca di altri geni che in ambito diagnostico e terapeutico ci aiuteranno a curare e prevenire, a costi accessibili».

Federica Cappelletti



Con i robot in sala operatoria è meglio Ma allora perché sono così pochi?

La fantascienza è tra noi: in Lombardia sì, in Campania no

**Gianluigi
Melotti
Chirurgo**

RUOLO: È PRESIDENTE
DELL'ASSOCIAZIONE CHIRURGI
OSPEDALIERI ITALIANI



FABIO DI TODARO

Si avvantaggiano tutti: i medici che intervengono con maggiore precisione e i pazienti che soffrono meno e guariscono più velocemente. L'utilizzo del robot in medicina è realtà.

Nel 2013 sono stati 450mila gli interventi effettuati con il robot, nel mondo. E in Italia, dalla fine degli Anni 90 a oggi, quasi 60 mila sono state le operazioni condotte con il «Da Vinci»: di cui quasi 10 mila negli ultimi 12 mesi.

Come ricordava già nel 2012 il «New England Journal of Medicine», oggi i chirurghi hanno a disposizione nel loro arsenale oltre 2500 procedure differenti. La svolta è arrivata con la laparoscopia. Poi scoccolò l'ora della toracoscopia, che avrebbe aperto una nuova strada d'accesso ai polmoni. L'impiego del robot è l'ultima tappa di un processo evolutivo che Gianluigi Melotti, presi-

dente dell'Associazione chirurghi ospedalieri italiani, definisce «irreversibile e non ancora completo. Non so fino a che punto si specializzerà, ma questo strumento è il presente e il futuro della chirurgia». Il «Da Vinci» - chiamato così in omaggio a Leonardo che progettò i primi robot - è un'estensione dello specialista. L'operatore osserva il punto di intervento attraverso un monitor che restituisce l'immagine 3D e opera con i quattro bracci da una console. Alle estremità c'è tutto l'occorrente: per incidere e suturare. Nel corpo del paziente entrano attrezzi minuscoli, senza bisturi.

Il robot non si stanca, aumenta il raggio d'azione del chirurgo - la mano robotica ruota di 360° -, riduce il sanguinamento e i tempi di ospedalizzazione. A ciò si aggiunge anche la possibilità di elaborare una serie di indagini sul paziente prima dell'intervento stesso. Seguendo l'evoluzione della laparoscopia, che negli Anni 80 segnò una rivoluzione, l'uso del robot ha affinato sempre di più l'approccio chirurgico.

I benefici, però, non sono a disposizione di tutti. L'Italia conta 77 «Da Vinci», irregolarmente distribuiti, con Toscana e Lombardia che fungono da poli di attrazione. In Europa solo la Germania ne ha di

più. Nel mondo a precederci sono Usa e Giappone.

Con il robot - ricorda Melotti - «si potrebbero effettuare più del 70% degli interventi di chirurgia generale». Alcuni - dalla chirurgia addominale a quella urologica, soprattutto a carico di prostata e utero - vengono oggi effettuati quasi esclusivamente in questo modo. Ma la diffusione nella Penisola è a macchia di leopardo, se in Campania ce n'è solo uno e in Lombardia ci sono ospedali che ne hanno anche due. E il regime di monopolio in cui opera l'azienda che produce il «Da Vinci» - la Intuitive Surgical - non favorisce la diffusione. Il freno è quello dei costi, se il solo acquisto oggi supera i due milioni di euro e un intervento può valere una cifra doppia rispetto allo stesso effettuato in modo tradizionale.

Solo quando scadranno i brevetti i prezzi caleranno. «Allora i robot diventeranno i chirurghi del futuro», chiosa Melotti. Il prossimo passo - sostengono i «Davincisti» - sarà la chirurgia «a sito unico»: permetterà di intervenire sugli organi dell'apparato digerente da un solo punto d'accesso.

