



A.M.S. onlus
 Ospedale Niguarda
 Ca' Granda
 Piazza Ospedale Maggiore 3
 20162 - Milano
telefono: 02.6444-2668
fax: 02.6425-891

e-mail: ams_onlus@libero.it
www.ematologia-milano.it
 (cliccare sul link di AMS)

Direttore Responsabile:
 Michele Nichelatti

Direttore Scientifico:
 Enrica Morra

Redazione:
 Silvia Cantoni
 Francesco Baudo
 Marco Montillo
 Giuliana Muti
 Sonia Ribera

Grafica e impaginazione:
 Andrea Albanese

Foto:
 istockphoto.com
 Stefano Guatelli - Newpress

Stampa:
Litorama
 via Quaranta, 44 - 20139 Milano
www.litoramagroup.com

Editore:
 AMS - Associazione Malattie
 del Sangue ONLUS

Registro periodici
 del Tribunale di Milano
 n.646 del 17 novembre 2003

Rivista periodica pubblicata da
 A.M.S. onlus
 Stampata in Italia - 30/07/2005

Copyright©2005 by A.M.S.
 Piazza Ospedale Maggiore 3
 20162 - Milano

servizi

5 **dossier**
neutropenico?
attento al fungo

I funghi: non solo da mangiare. Le loro forme microscopiche possono anche essere un'importante fonte di infezione nei pazienti in cui il sistema immunitario non sia più perfettamente funzionante
di Anna Brizio

8 **uno sguardo sul mondo**
virus e tumori

intervista a Livio Gargantini
di Carlotta Cavaliere

10 **terapie innovative**
 dna microarrays:
 nuove tecnologie per analizzare
 la complessità dei tumori
tutti i geni in un chip

I dati resi disponibili dal progetto Genoma Umano hanno permesso di studiare le variazioni dell'espressione genica nella loro globalità in sistemi biologici complessi e di iniziare ad elaborare mappe trascrizionali specifiche
di Alessandro Beghini

AMS news
l'aiuto vien dai tappi

i tappi di plastica di acqua, latte, bibite, succhi di frutta, detersivi, balsamo e shampoo, schiuma da barba e deodorante si trasformano in moneta sonante che va ad aiutare l'Associazione Malattie del Sangue
di Silvia Cantoni

rubriche

2 **editoriale**
cinque per mille

di Paola D'Amico

dedicato al paziente
malasanità e malinformazione

a cura di Giuliana Muti

4 **juxta propria principia**
ecco i virus ammaestrati

di Michele Nichelatti

facce da Talamona

ematos news
 nuove opportunità terapeutiche:
il Dasatinib

di Denis Ciapanna

scrivete a:
ams_onlus@libero.it



di Paola D'Amico (*)

cinque per mille

A salvare il 5 per mille è stato lo stesso movimento di invisibili ma operosi volontari che quella formula di finanziamento avevano auspicato.

Questo a riprova che non sempre le polemiche sono inutili. Non lo è stata quella sul 5 per mille, che dopo l'ennesima giravolta di numeri e carte è rientrato nella manovra e che, a ben guardare, esce fortificato da questa forma di pubblicità indiretta. Con un 5 per mille sdoganato, immesso nel linguaggio comune, forse tra un anno, sarà più difficile scordarsi di inserirlo in Finanziaria.

Cos'è

Il 5 per mille è stato introdotto un anno fa, con l'ultima Finanziaria del governo Berlusconi, in applicazione del principio di sussidiarietà fiscale. Si è data, cioè, alle persone fisiche titolari di reddito, la possibilità di destinare il 5 per mille della propria Irpef ad Onlus, associazioni di promozione sociale e fondazioni, tutti impegnati in attività di volontariato, sociali, culturali e di ricerca. Cifra massima che la Finanziaria si impegnava, in via sperimentale, a destinare a questo capitolo: 270 milioni di euro.

L'iniziativa legislativa fu salutata con freddezza – di qui la scarsa pubblicizzazione - anche se subito dopo ci fu la corsa di enti, cooperative, associazioni ad accreditarsi presso il ministero competente. E 270 milioni di euro si riducono a una cifra modesta, se immaginiamo le centinaia di realtà che hanno dato fondo alle proprie energie per farsi conoscere, inventare slogan e manifesti pubblicitari, come in una vera campagna elettorale, per portare a casa una goccia di quel piccolo mare. Una corsa dove non ci sono più amici ma concorrenti, dove inevitabilmente vince chi ha la voce più grossa, che qualcuno ha dato persa in partenza, che si è chiusa in pochi mesi, perché occorreva iscriversi entro febbraio ad un elenco speciale dell'Agenzia delle Entrate, e che poi ha avuto altrettanti pochi mesi per essere divulgata.

Eppure, una prova del gradimento dei cittadini è, per esempio, il fatto che l'80 per cento delle dichiarazioni raccolte dal Caf Cisl conteneva la destinazione del 5 per mille per un ammontare di 31 milioni di euro.

Finché a settembre, nel tormentone della Finanziaria 2007, si scopre che del 5 per mille non c'è più traccia. La prima stesura della manovra, pare per una dimenticanza, non prevedeva più la possibilità per i contribuenti di destinare quella minuscola parte delle proprie imposte a diversi fini sociali.

Ed è stato forse il timore che con la cancellazione del neonato istituto si facesse piazza pulita del sudore speso nei mesi precedenti per far conoscere il 5 per mille al grande pubblico, il pensiero di doversi scordare gli effetti del contributo prima ancora di averlo assaporato, a dare una scossa al popolo degli invisibili per cui il non profit è una ragione di vita e anche di libertà. ☺

Non costa nulla, non è una tassa in più, non è in concorrenza con l'8 per mille. E' solo una piccola percentuale di libertà per la gente non di sottrarsi al fisco ma di indirizzarlo a fin di bene. Eppure, come è stata introdotta un anno fa in sordina, così ha rischiato di scomparire prima ancora che se ne potessero toccare con mano i benefici.

(*) **Direttivo AMS**



Cosa c'è di vero in tutto questo? I cittadini italiani, i pazienti che si affidano alle nostre cure, coloro che ci consegnano la sicurezza dei loro familiari nelle corsie ospedaliere, hanno diritto di sapere con chiarezza, e affrontare con consapevolezza, ciò che di buono o non buono c'è nei nostri ospedali.

E i medici, gli infermieri, tutto il personale sanitario che spende la propria intelligenza e il proprio impegno nel quotidiano lavoro di diagnosi e cura, ha il diritto-dovere di intervenire nel dibattito, fornendo informazioni precise e comprensibili sull'ormai famoso "rischio clinico".

Per "rischio clinico" si intende la possibilità che il paziente subisca un danno per effetto delle cure ricevute, cioè che abbia un peggioramento dello stato di salute, non correlato con la patologia trattata, ma secondario ai processi assistenziali. In alcuni casi si tratta di effetti collaterali e/o tossici delle terapie praticate (ad esempio una tossicità renale da chemioterapia); altre volte si tratta di complicanze imprevedibili, dovute ad allergie, ipersensibilità del paziente a determinate sostanze (ad esempio l'allergia al mezzo di contrasto per TAC).

Abbiamo assistito, nelle ultime settimane, ad una nuova campagna scandalistica sulla malasanità e sugli errori medici. Numeri da strage sono stati "urlati" dai media, giornali e telegiornali: più di 30.000 morti all'anno per errori medici, 90 al giorno, tanti quanti per infarto del miocardio, più che per le stragi del sabato sera sulle strade italiane...

tutte le strategie di prevenzione possibili, anche con l'aiuto della tecnologia oggi a disposizione: sistemi informatizzati, apparecchiature di controllo automatizzato, ecc. Ma, soprattutto, è necessario che il problema sia affrontato e gestito in trasparenza, senza reticenze e pregiudizi, perché solo la conoscenza e la attenta analisi dei problemi ci potranno consentire di trovare soluzioni efficaci. La cultura dell'"imparare dall'errore" deve diffondersi anche nel sistema sanitario: l'errore deve entrare nella memoria storica dell'organizzazione, perché questa sviluppi meccanismi di prevenzione, necessari per evitare che si ripeta ancora.

E allora, da dove arrivano quei terribili numeri sulla mortalità da errore in medicina? In Italia, a differenza di altri paesi, dove il problema del rischio clinico è stato affrontato già negli anni '80 e '90, non esistono studi di rilevazione epidemiologica sugli eventi avversi ed errori evitabili. Esistono solo delle "stime", cioè delle quantificazioni del problema derivate dagli studi condotti negli Stati Uniti, Inghilterra, Australia, non automaticamente trasferibili nella nostra realtà sanitaria. Oppure sono valutazioni derivate dai dati dei sinistri assicurativi. Entrambe le fonti non sono attendibili: la qualità del sistema sanitario italiano non può essere assimilata

"per affinità" a quella di altri paesi, migliori o peggiori di noi, questo non possiamo ancora dirlo. E, peraltro, non possiamo misurare la sicurezza dei nostri processi assistenziali attraverso il numero di richieste di risarcimento per "malpractice", in quanto sappiamo che, spesso, i casi denunciati si concludono

senza accertamento di responsabilità sanitaria.

Ma, infine, va aggiunto che il nostro sistema sanitario, proprio perché complesso e maturo, deve finalmente affrontare il tema del rischio clinico con lo stesso rigore scientifico e metodologico usato per risolvere tutti gli altri problemi clinici: devono essere condotti studi di rilevazione degli eventi avversi, devono essere pubblicati i dati reali, resi noti i processi di miglioramento e le misure di sicurezza adottate.

Il cittadino/ paziente deve poter ricostruire il rapporto fiduciario con il sistema sanitario, anche attraverso la consapevolezza che il problema è dichiarato, affrontato, e gestito.

malasanità e malinformazione

Altre volte ancora gli eventi avversi si manifestano per la contemporanea presenza di altre patologie, non evidenti sul piano clinico, che però aumentano la predisposizione del paziente a sviluppare tossicità collaterali (ad esempio una intolleranza al glucosio, che diventa diabete manifesto in corso di terapia con cortisone). E, infine, esiste anche la possibilità che un evento avverso sia scatenato da un errore commesso durante il processo assistenziale: la somministrazione di un farmaco in dose sbagliata, lo scambio di una unità trasfusionale tra pazienti con nome simile. Questi sono i veri casi di "errore in medicina", imprevedibili, ma nei confronti dei quali bisogna mettere in atto

In un sistema sanitario complesso come il nostro, il problema degli eventi avversi e della sicurezza dei pazienti va affrontato con consapevolezza e responsabilità: si moltiplicano le opzioni terapeutiche con nuovi farmaci, nuove procedure chirurgiche e trapiantologiche; le nuove apparecchiature diagnostiche hanno reso la nostra medicina altamente complessa, sofisticata, tecnologicamente avanzata. Inevitabilmente si sono moltiplicati i rischi collaterali e le potenziali tossicità; ma questo è anche il "prezzo" correlato con l'aumento della sopravvivenza, e spesso con la guarigione da malattie che solo fino a qualche anno fa erano rapidamente letali.



ecco i virus ammaestrati

I virus sono i nemici storici dell'uomo: difficili da combattere, capaci di mutazioni repentine per resistere ai farmaci, sono in grado di diffondersi a velocità impressionante, proprio perché utilizzano l'uomo come vettore; un'epidemia nata in Asia, in pochi giorni può arrivare dall'altra parte del pianeta. Oltretutto, certi virus possono causare alcuni tipi di cancro.

Contro i virus l'uomo le ha provate tutte, con risultati spesso contraddittori, ed ha messo in campo anche l'informatica, sino dai suoi albori. I virus informatici, infatti, sono nati – inizialmente – per essere utilizzati in modelli di simulazione della riproduzione dei virus biologici. La loro nascita ufficiale risale al 1984, quando Fred Cohen, del Dipartimento di Ingegneria Elettrotecnica della Lehigh University di Bethlehem (Pennsylvania) ne descrisse il comportamento nella dissertazione "Experiments with computer viruses", in cui discuteva gli effetti di 5 infezioni di virus (che lui stesso aveva creato), trasmesse in via sperimentale ad una macchina VAX-11/750 con sistema operativo Unix, e successivamente ad una macchina Univac 1108 con sistema Bell. Ulteriori esperimenti relativi ai virus informatici (nonché alcuni semplici codici per crearli con delle comuni subroutines di programmazione) sono stati descritti dallo stesso autore nello storico articolo "Computer viruses: theory and experiments" (Computer and Security 6: 22-35, 1987).⁽¹⁾


Di fatto, anche se i virus di Cohen erano stati concepiti a scopo di studio ed erano innocui, l'amministratore dei sistemi informatici dell'Università, forse presago di quanto sarebbe accaduto da lì a pochi anni, negò al nostro qualsiasi autorizzazione a ripetere i suoi diabolici test usando i mainframes del dipartimento. E pensare che tutto era nato – appunto – per studiare il comportamento dei virus "veri" (quelli biologici), e dare una mano alla

scienza medica. A dire il vero, la possibile infezione e corruzione delle macchine pensanti è un'idea che risale a molti anni prima. Ne parla il grande Stanley Kubrick in "2001: odissea nello spazio", film del 1968 in cui il fetentissimo HAL-9000 è il protagonista assoluto ⁽²⁾. Ne parla anche David Gerrold, quando nel 1971 scrive il romanzo di fantascienza "When H.A.R.L.I.E. was one", dove un perfido programma chiamato V.I.R.U.S. infetta delle futuribili macchine calcolatrici e le costringe a lavorare per lui.

In effetti, le analogie tra virus informatici e virus biologici sono molto più profonde di quanto non si possa credere: basti pensare ai retrovirus informatici, che vanno ad infettare i software antivirus impedendo a questi il riconoscimento del loro stesso codice virale. Il comportamento è identico a quello dei retrovirus biologici (HIV, tanto per fare un esempio), che infettano le cellule del sistema immunitario, impedendo loro di riconoscerli.

Oggi, però, i virus biologici mostrano un aspetto del comportamento che forse nessuno, fino a poco tempo fa, avrebbe sospettato, e si propongono come possibili alleati dell'uomo nella lotta contro i tumori. Tutto sommato il concetto è semplice: così come ci sono virus che infettano i cani o le galline, ma che sono del tutto innocui per l'uomo, potrebbero esistere dei virus capaci di infettare le cellule tumorali, ma assolutamente incapaci di arrecare danno alle cellule sane. E se questi virus non ci fossero, li si potrebbe creare appositamente.

E' quanto è stato fatto al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York, dove una équipe di ricercatori coordinati da Nancy Kemeny ha creato NV1020, una forma geneticamente modificata dell'oncolytic Herpes Simplex Virus (oHSV), che si è dimostrata capace di infettare ed uccidere selettivamente le cellule del tumore colorettales umano, lasciando invece intatte le cellule normali. La produzione di questo virus, diciamo, "addomesticato" ha probabilmente aperto una nuova strada per la terapia di alcuni tumori.

La sperimentazione, il cui scopo era principalmente testare la sicurezza d'impiego dell'oHSV, ha coinvolto 12 pazienti con adenocarcinoma colorettales con metastasi epatiche e resistenti alla chemioterapia, ai quali il virus è stato inoculato nell'arteria epatica. La presenza del virus non ha avuto conseguenze sull'attività del fegato, ma ha ridotto significativamente la produzione del Carcino-Embryonic Antigen (CEA), una proteina secreta dal colon, direttamente associata al cancro colorettales, mentre ha aumentato in modo altrettanto significativo la sopravvivenza mediana dei soggetti trattati. Il passo successivo sarà quello di impiegare il virus a dosaggi maggiori, dato che precedenti studi sull'animale avevano dimostrato che esiste una ragionevole correlazione tra numero di virus inoculati ed efficacia antitumorale. Se son rose, fioriranno: così si dice in questi casi. 

⁽¹⁾ *Ambidue i documenti di Cohen sono facilmente rintracciabili e scaricabili dal web.*

⁽²⁾ *Il capolavoro di Kubrick è tratto dal romanzo di fantascienza "La sentinella" di Arthur C. Clarke, che ha anche collaborato alla sceneggiatura del film. Incidentalmente, per il computer carogna, Clarke aveva scelto l'acronimo HAL perché costituito dalle tre lettere che nell'alfabeto precedono rispettivamente la I, la B e la M: ...semplicemente mefistofelico!*



neutropenico? **attento al fungo**

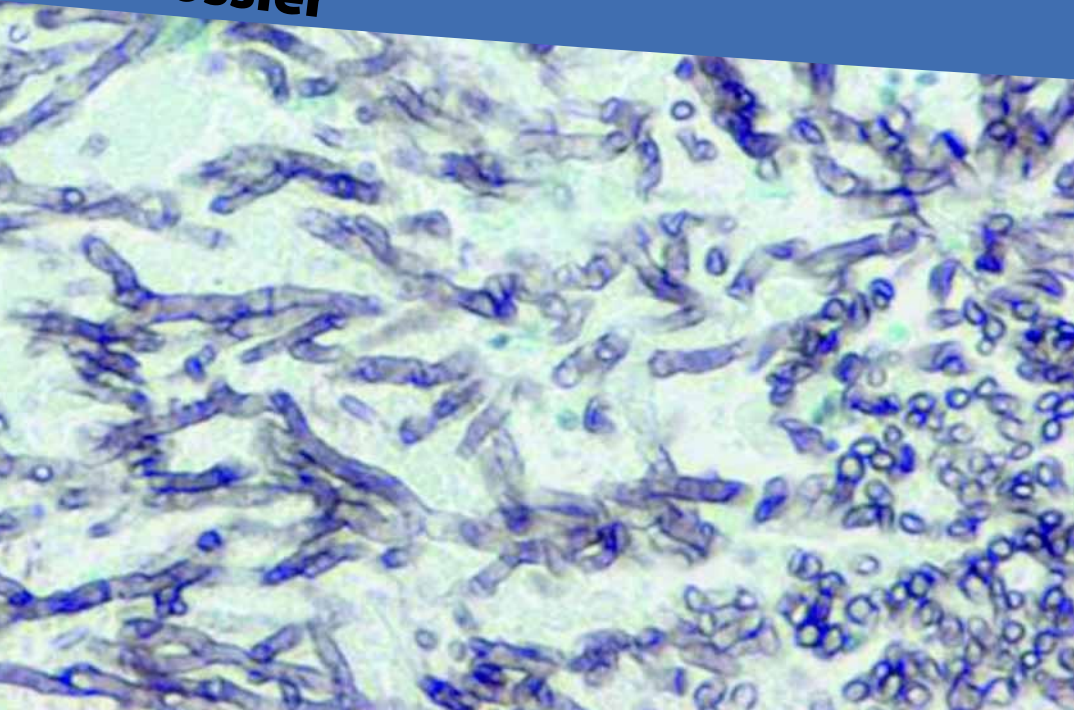
Le forme microscopiche dei funghi possono essere un'importante fonte di infezione nei pazienti in cui il sistema immunitario non sia più perfettamente funzionante. In ambito medico preferiamo chiamarli miceti e le infezioni che causano vengono definite micotiche.



Sono oltre 100.000 le specie fungine conosciute, ma per fortuna soltanto una minoranza è nociva per l'uomo: nella maggior parte dei casi conviviamo con miceti che colonizzano la cute e le mucose, soprattutto gastrointestinali, e non possiamo dimenticare che proprio ai miceti dobbiamo il capostipite di tutti gli antibiotici: la penicillina.

I problemi nascono quando le difese dell'organismo vengono compromesse: le malattie che coinvolgono il midollo emopoietico impediscono la normale pro-





MICOSI

Le micosi sono infezioni causate da funghi (miceti) microscopici. Le casistiche più frequenti sono a carico della cute e dei suoi annessi (peli, unghie) e delle mucose, ovvero dell'epitelio che riveste la superficie interna di cavità come la bocca e la vagina. Le micosi colpiscono frequentemente le zone cutanee ad alto tasso di umidità, come le ascelle, l'inguine e gli spazi interdigitali dei piedi. Per lo più, le infezioni fungine si trasmettono attraverso l'ambiente per inalazione; veicoli di infezione possono essere le superfici bagnate (piscine) o indumenti contaminati, fogliame e scaglie di pelle animale od umana. Fattori di rischio sono sia la scarsa igiene personale, sia l'igiene eccessiva (con uso smodato di detergenti): altri fattori di rischio sono l'obesità, il diabete ed il trattamento prolungato con antibiotici e cortisonici.

MANIFESTAZIONI

Le micosi sono di vari tipi (mughetto, candidosi, piede d'atleta, ecc.) e si manifestano anche in maniera molto differente. In generale, nelle persone immunocompetenti, si osservano chiazze rossastre o scure, che possono presentare delle bolle o delle crosticine, che causano prurito o sensazioni di bruciore. La diagnosi esatta va fatta dal dermatologo, cui bisogna ricorrere appena compaiono delle macchie sulle unghie o sulla pelle, oppure se si notano alterazioni a carico di peli e capelli, in particolare se compare anche febbre. Il dermatologo prescriverà una terapia specifica (e darà una serie di norme comportamentali da seguire in maniera pedissequa), al termine della quale, specie se i sintomi non sono scomparsi, sarà necessario ritornare dallo specialista.

COME COMPORTARSI IN CASO DI MICOSI ACCERTATA

Usare i farmaci prescritti dal dermatologo seguendo attentamente la posologia consigliata, e tenendo presente che le terapie possono durare anche per mesi, specie in caso di micosi a carico delle unghie. Applicare eventuali creme, unguenti e tinture non solo sulla zona ammalata, ma anche nelle aree circostanti della cute, per evitare che l'infezione possa diffondersi. Non grattarsi.

Lavare la zona colpita con gli appositi saponi acidi che saranno consigliati dal dermatologo, ed asciugare velocemente ed accuratamente l'area interessata. In caso di micosi alle mani, utilizzare sempre dei guanti di lattice per le operazioni che richiedono il contatto con l'acqua (lavare i piatti, eccetera).

Non frequentare piscine e docce comuni senza calzare delle ciabatte, e non utilizzare asciugamani o biancheria in comune. I capi venuti a contatto con aree cutanee infette vanno lavati a caldo in lavatrice e stirati con il ferro alla massima temperatura possibile.

RISCHI

Le micosi possono durare a lungo e possono estendersi facilmente alle altre persone. Possono essere molto pericolose le micosi che insorgono in soggetti con difese immunitarie ridotte, ovvero i diabetici, i pazienti trattati con cortisonici o con antitumorali, oppure quelli affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita.

duzione di neutrofili; d'altra parte, la chemioterapia utilizzata per curarle, non è selettiva e, oltre ad eliminare le cellule neoplastiche, colpisce anche i neutrofili sani in crescita. Un altro farmaco molto usato in ematologia è il cortisone che è un potente immunosoppressore: limita la capacità del sistema immunitario di reagire all'infezione e interferisce con la funzione dei neutrofili residui che divengo-

no meno abili nell'eliminare i miceti. Ma la sola riduzione dei neutrofili non basta: perché l'infezione si sviluppi occorre anche che la mancanza dei neutrofili si prolunghi per almeno 10-15 giorni. Ne deriva che non tutte le malattie e non tutti i trattamenti sono egualmente a rischio per il paziente ematologico: il rischio è più elevato nelle leucemie acute, meno nei

I problemi nascono quando le difese dell'organismo vengono compromesse: le malattie che coinvolgono il midollo emopoietico impediscono la normale produzione di neutrofili

linfomi; maggiore nel trapianto di midollo allogenico, minore in quello autologo.


I miceti di più frequente riscontro sono aspergilli e candida; i primi prediligono il polmone, le seconde l'apparato gastroenterico, la milza e il fegato e, nel 50% dei casi, possono essere reperite anche nel sangue (candidemia).

L'infezione è spesso grave, con febbre elevata, ma le terapie disponibili sono altamente efficaci nell'eradicare i miceti. L'importante è mantenere alto il livello di

attenzione e intervenire tempestivamente: in ematologia, dietro una febbre prolungata, non responsiva alla comune terapia antibiotica, in un paziente neutropenico è sempre in agguato l'infezione fungina. Per questo, i protocolli di terapia prevedono l'introduzione di

un farmaco antimicotico, anche in assenza di una diagnosi di certezza. Sì, perché diagnosticare queste infezioni non è sempre facile (vedi riquadro) e l'occhio clinico del medico ha ancora un suo valore. Come detto, l'infezione è grave, ma la possibilità di cura è elevata e

consente nella quasi totalità dei pazienti di completare la chemioterapia programmata.

Nella tabella sono forniti alcuni segni, sintomi, evidenze radiologiche e microbiologiche che suggeriscono la diagnosi di infezione fungina. 

Segni	Sintomi	Radiologia	Micologia
Lesioni cutanee papulari (candida)	Tosse	Segno dell'alone	Emocoltura (candida)
Febbre	Dolore toracico	Cavitazione	Broncolavaggio
Broncospasmo (aspergillo)	Emottisi		Tampone nasale (aspergilo)
	Dispnea		Culturale escreato

L'importante è mantenere alto il livello di attenzione e intervenire tempestivamente: in ematologia, dietro una febbre prolungata, non responsiva alla comune terapia antibiotica, in un paziente neutropenico è sempre in agguato l'infezione fungina.



di Carlotta Cavaliere

La prima volta in cui si è scoperta una stretta dipendenza tra un linfoma e una infezione virale è stato con il linfoma di Burkitt, che è endemico in Africa. Eravamo negli anni Sessanta. Una simile relazione si è vista nel linfoma di Hodgkin con riscontro, in una discreta percentuale di casi, di una pregressa infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) responsabile di una malattia virale spesso a guarigione spontanea come la mononucleosi infettiva.

Cos'è il linfoma?

È una malattia del sistema linfatico che interessa i linfociti, cellule particolarmente attive nel nostro sistema immunitario, coinvolte sia nell'immunità cellulo-mediata, ovvero fatta direttamente dalle cellule, sia nell'immunità umorale, quella data da

intervista a Livio Gargantini

virus e tumori

gli anticorpi prodotti dalle plasmacellule, l'ultimo stadio maturativo dei linfociti B.

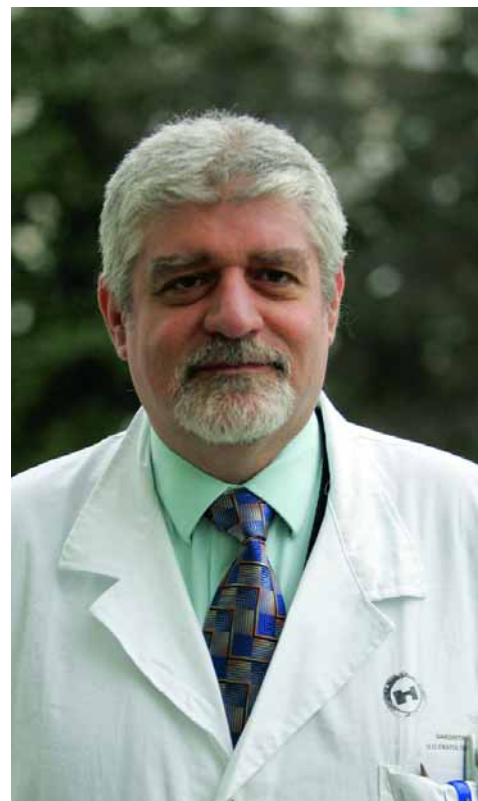
Cosa accade?

La cellula cambia le sue caratteristiche per un difetto a livello genetico, che causa lo sviluppo di un clone cellulare neoplastico. Il sistema di difesa immune talvolta non è più in grado di bloccare le cellule che presentano anomalie frequentemente costituite da una intensificata capacità proliferativa e da una maggiore resistenza. È probabile tuttavia che perché tutto questo processo avvenga debba esserci anche una certa predisposizione genetica.

Altre relazioni tra virus e tumore?

Oltre ad EBV anche per una variante dell'Erpes virus che è l'HHV8. L'immunodepressione primitiva o secondaria a terapie, come ad esempio avviene nei soggetti sottoposti a trapianto di organo solido che devono assumere farmaci immunosoppressivi per proteggersi dal rigetto, può determinare una condizione di possibile

crescita dei tumori linfatici. C'è poi il virus dell'epatite C, di cui sono noti genotipi diversi, che determinando una patologia cronica (epatite cronica attiva e/o persistente) può in almeno il 5 per cento dei casi essere in grado di sviluppare una malattia linfomatosa. Quasi sempre un linfoma non Hodgkin.



Livio Gargantini, ematologo, responsabile per la cura dei linfomi
livio.gargantini@ospedaleniguarda.it

glossario

Mononucleosi

malattia febbrile causata dal virus di Epstein-Barr (EBV), appartenente alla famiglia degli Herpes virus. In molti casi è asintomatica. Il virus è estremamente diffuso e il 90% degli adulti ne è venuto in contatto e si è immunizzato.

H pilori

è un batterio, appartenente insieme ad oltre venti altre specie al genere Helicobacter. La sua nicchia è rappresentata dallo stomaco, dove vive tra lo strato di muco e l'epitelio gastrico.

HHV8

l'herpes virus umano 8 è stato scoperto nel 1994 ed è emerso che è coinvolto nella trasformazione tumorale della pelle, cioè che è presente nel 95% dei tumori di Kaposi. Uno dei grandi enigmi che circondano l'HHV8 riguarda il modo in cui possa essere così diffuso in alcune zone geografiche. In Africa più del 50% degli adulti è infettato.

Cosa si è capito?

Il sistema con cui si sviluppa la malattia è stato studiato molto bene in seguito a infezioni di tipo batterico, per esempio la correlazione tra *helicobacter pylorii* nello stomaco e l'insorgenza di forme di tumore in particolare a carico dell'apparato digerente. Il meccanismo è legato ad una continua stimolazione delle cellule linfoidi richiamate in risposta all'infezione. Nell'ambito di una continua proliferazione è possibile che si verifichi un errore di trascrizione del DNA che genera una cellula linfatica potenzialmente neoplastica.

L'Ebv come si comporta?

Il meccanismo è inizialmente differente. Il virus si introduce nel linfocita (nel suo nucleo) e produce proteine virali capaci di alterare profondamente la cellula linfocitaria, che va incontro ad un processo proliferativo anomalo.

Quando un soggetto ha una immunodepressione?

Il virus latente si può risvegliare.

Come dire ci sono ma non mi vedi?

Esattamente.

Sapere tutto questo, consente di cambiare strategia terapeutica?

Dobbiamo cercare di curare le infezioni prima di aggredire il tumore con cure antineoplastiche.

Come?

Per esempio utilizzando agenti antivirali contro l'Ebv, antibiotici con i batteri, oltre all'*helicobacter* anche la clamidia, che causa infezioni delle congiuntive. Dobbiamo prima curare le infezioni, spegnere gli stimoli continui che le infezioni inviano al sistema immunitario.

Il meccanismo è ormai chiaro?

È stato ben studiato soprattutto per quanto riguarda *Helicobacter pylori*. Una stimolazione cronica da parte di un agente estraneo induce i linfociti T, sentinelle del sistema immunitario, ad accorrere sulle mucose e a richiamare sul posto i linfociti B. Ma questo continuo superlavoro dei linfociti B può essere alla base di un errore nella fabbrica dove vengono prodotti. Quindi il noc-

Non c'è modo di identificare i pazienti che hanno fatto la mononucleosi, ma questa non è comunque l'unica condizione, perché si sviluppi un tumore dei linfonodi: ci deve essere anche una predisposizione genetica.

ciolo del problema è fermare la stimolazione degli antigeni, l'infezione cronica. Il linfoma non si sviluppa in presenza di una infezione acuta ma di una infezione cronica persistente. La costante stimolazione antigenica nei confronti del sistema immunitario può dare esito ad un errore.

ematosnews

nuove opportunità terapeutiche: il Dasatinib

La Leucemia Mieloide Cronica rientra nel gruppo delle sindromi mieloproliferative croniche; è una malattia tumorale clonale della cellula staminale emopoietica totipotente, la quale rappresenta il progenitore di tutte le cellule del sangue (globuli rossi, bianchi, piastrine e linfociti). Presenta una incidenza di 1-1,5 casi/100.000 abitanti/anno e rappresenta il 15-20% di tutti i casi di leucemia.

di Denis Ciapanna

Si caratterizza per la presenza di uno scambio reciproco di segmenti di DNA tra i cromosomi 9 e 22, con la formazione di un gene di fusione **bcr/abl** e la produzione di una proteina "aberrante", dotata di **attività tirosin-kinasica**, la quale induce una proliferazione cellulare anomala, con

trasformazione di una cellula sana in tumorale. Di recente, l'introduzione degli **inibitori delle tirosinchinasi**, ha rivoluzionato il trattamento della LMC. La prima molecola utilizzata, Imatinib (Glivec), rappresenta ad oggi la prima linea di terapia nei pazienti con nuova diagnosi di LMC; presenta minima tossicità, si assume per bocca e può essere utilizzata anche nelle leucemie acute linfoblastiche (LAL) con espressione di bcr/abl. Tuttavia, l'insorgenza di resistenza al farmaco, dovuta a mutazioni della proteina aberrante, ha portato alla sintesi di nuove molecole, in grado di superare tali resistenze. Tra queste, troviamo il **Dasatinib**, al centro di uno studio di fase I pubblicato recentemente dalla rivista *New England Journal of Medicine* (vol. 354, N 24, 2006). Secondo gli Autori, Dasatinib è in grado di indurre consistenti risposte ematologiche e citogenetiche in pazienti con LMC o LAL bcr/abl positive, che non tollerano o sono resistenti ad Imatinib. Lo studio dei meccanismi alla base delle resistenze potrebbe risultare prezioso non solo per il trattamento della LMC, bensì di numerose patologie tumorali chinasi dipendenti.



DNA microarrays: nuove tecno tutti i geni

I dati resi disponibili dal progetto Genoma Umano (sequenziamento e decifrazione dell'intero patrimonio genetico dell'uomo) e in particolare l'identificazione e la caratterizzazione delle "open reading frames" (inizio e fine della regione codificante un gene a livello di DNA), uniti alla disponibilità di tecnologie ad alta processività quale quella dei DNA microarrays, hanno permesso di studiare le variazioni dell'espressione genica (quando e quanto ogni gene viene espresso in un determinato contesto cellulare grazie al processo della trascrizione) nella loro globalità in sistemi biologici complessi (ad es. un tessuto tumorale) e di iniziare ad elaborare mappe trascrizionali specifiche.

In tutti i campi e discipline in cui **la ricerca scientifica si svolge con motivazioni efficaci**, si instaura un circolo virtuoso fra avanzamenti nella conoscenza teorica e sviluppi nelle tecnologie applicative: **nuove raffinate teorie richiedono** più avanzate tecnologie per la sua sperimentazione.

Le tecniche tradizionali coinvolgevano nel processo di analisi un solo gene per volta, osservando se esso veniva espresso o no, e in che misura. L'analisi di un singolo gene per volta comporta però tempi proibitivamente lunghi e difficoltà spesso insuperabili per ricomporre un quadro di insieme dei processi che coinvolgono nello stesso tempo diverse centinaia di geni.

Un'ulteriore nuovo concetto quindi che si sta affermando è quello di cercare di analizzare i sistemi biologici nella loro complessità e valutare quali sono i moduli funzionali attivati nelle varie fasi del processo biologico oggetto di studio. Per modulo funzionale si intende quell'insieme di geni che assicurano una ben precisa funzione, ad es. proliferazione cellulare.

La divisione di Ematologia dell'Ospedale Niguarda Ca'Granda si è recentemente dotata di un'importante attrezza-

tura per le analisi genetiche e molecolari. Si tratta di una stazione GeneChip™ della ditta californiana Affymetrix. I chip genici, prodotti analogamente ai chip dei computer, contengono più di due milioni di sonde geniche su un vetrino grande poco più di un centimetro quadrato. Le sonde non sono altro che pezzetti di geni sintetizzati direttamente sul chip mediante un procedimento foto-litografico. I



logie per analizzare la complessità dei tumori in un chip

chip consentono l'analisi contemporanea di tutti i geni di un paziente.

Le due più rilevanti prestazioni della tecnologia GeneChip™ sono:

1. **l'identificazione delle sequenze** geniche e delle loro modificazioni (mutazioni) in contesti patologici.
2. **la determinazione del livello** di espressione di ogni gene preso in esame, cioè la valutazione della quantità con cui i geni vengono espressi in una determinata cellula ad un dato momento, che a sua volta permette di costruire mappe quantitative dell'espressione genica (profili di espressione).

L'applicazione di questa tecnologia, quindi, servirà da un lato, a diagnosticare con precisione le patologie che si presentano in forme diverse in soggetti diversi; dall'altro a predire come l'individuo risponderà al trattamento terapeutico, considerando che l'individualità genetica sta alla base della risposta a tutti i farmaci. La combinazione delle due informazioni permetterà di prescrivere trattamenti



mirati, più efficaci e con minori effetti collaterali.

Come possiamo immaginare la mole di informazioni risultanti dall'analisi contemporanea di tutti i circa 30.000 geni umani, richiede un'altrettanto raffinato sistema di elaborazione di questa enorme massa di dati e programmi matematici in grado di gestirli e organizzarli opportunamente in base agli obiettivi posti da ogni studio. Questo aspetto ri-

chiede a sua volta competenze informatiche, matematiche e ingegneristiche di alto profilo.

L'acquisizione della stazione GeneChip™ si inserisce in una felice strategia di collaborazione fra gruppi con competenze diverse creando di fatto un reale network che coinvolge medici, biologi, genetisti e informatici votati alla comprensione della complessità biologica.

La divisione di Ematologia dell'Ospedale Niguarda Ca'Granda si è recentemente dotata di un'importante attrezzatura per le analisi genetiche e molecolari.





l'aiuto vien dai tappi

La scuola dell'infanzia di Camnago; Marina, insegnante; la Ditta Ferrario, grossisti di abbigliamento, di Busto Arsizio; Marina e Franca, custodi in via Alessi a Milano; la scuola dell'infanzia e quella elementare di Alserio; il garage autofficina "Greco"; don Giovanni Frigerio; la scuola elementare di via Gentilino a Milano; la divisione analisi mercati finanziari de "il Sole 24 ore". Cosa hanno in comune? Ma la raccolta dei tappi, naturalmente!

I tappi di plastica di acqua, latte, bibite, succhi di frutta, detersivi, balsamo e shampoo, schiuma da barba e deodorante nelle mani del signor Angeletti si trasformano in moneta sonante che va ad aiutare l'Associazione Malattie del Sangue, i volontari che affiancano da tanti anni la nostra divisione di Ematologia.

LA RACCOLTA DEI TAPPI...

Nel 2005 sono stati raccolti 120 quintali di tappi. Facciamo un po' di conti: ci vogliono circa 600 tappi per fare un kg; per cui 120 quintali corrispondono a 7.200.000 tappi...

Promotore di tutto questo è, appunto, il signor Angeletti. Nella vita



Silvia Cantoni con Giuliano Angeletti Rigon

fa tutt'altro, ma nel tempo libero è riuscito a creare una rete di punti di raccolta a Milano, Cinisello Balsamo, Busto Arsizio, Erba, Desio e altri comuni ancora: quando i sacchi sono troppi per poter essere conservati in sede, lui arriva con il furgone, carica i tappi e li consegna alla ditta che si è offerta di riciclarli. I tappi vengono macinati e il prodotto, dopo essere rigenerato, diviene plastica "base" pronta per essere trasformata in altri tappi, in sacchi neri,

ma anche nell'interno impermeabile e isolante delle giacche a vento.

...UN'INIZIATIVA CHE PIACE,

Questo semplice progetto si è dimostrato capace di coinvolgere tante persone e, soprattutto, tanti bambini che vi aderiscono con inaspettato entusiasmo. Alla scuola elementare di via Gentilino a Milano, l'iniziativa è partita a marzo del 2006: in 10



Gianfranco Cagnola, Bruno Crivellari e Sergio Vignali sono i nostri "nonni dei tappi". Girando in bicicletta a Cinisello Balsamo e Milano nel 2005 hanno raccolto quasi 4 milioni di tappi.