

AMICI LIGURIA

Periodico d'informazione e divulgazione
dell'associazione A.M.I.C.I.

Anno 2 - Numero 4

Spedizione in abbonamento postale art. 2 comma 20/c legge 662/96 - Filiale di Genova
Autorizzazione del Tribunale di Genova n. 5 del 28 gennaio 1999

Dicembre 2000

ALL'INTERNO:

- Indagine A.M.I.C.I. sui tempi di erogazione degli esami diagnostici
- A.M.I.C.I. Liguria alla Fiera "NATALIDEA"
- La parola ai lettori
- Il punto della ricerca sulle m.i.c.i.
- Dai giornali

UNA NOSTRA INDAGINE

Nel maggio scorso A.M.I.C.I. Liguria ha inviato una lettera a tutti gli Uffici Relazioni con il Pubblico (URP) delle Aziende USL e delle Aziende Ospedaliere per chiedere di poter avere la "Carta dei Servizi" e, soprattutto, di poter conoscere il tempo massimo di erogazione delle prestazioni specifiche di diagnostica strumentale necessarie per le nostre patologie (rettoscopia, pancolonscopia, clisma opaco, radiologia convenzionale digerente, clisma del tenue, ecografia addome). L'obbligo alla pubblicità di tali dati è infatti previsto dal comma 10 art. 3 del Decreto Legislativo 124/98. Abbiamo raccolto i risultati nelle tabelle. Come si vede, due ASL e un Ospedale, benché sollecitati, interpretano il proprio ruolo di uffici di relazioni pubbliche non rispondendo nemmeno. La celerità nella risposta degli altri uffici si desume dall'ordine cronologico dell'esposizione in tabella, da cui risulta un'attivazione encomiabile dell'Ufficio dell'Ospedale Villa Scassi di Genova-Sampierdarena. Ai nostri lettori il compito di verificare se i tempi di erogazione indicati corrispondono alla loro esperienza personale.

Primo quesito. Risposta data sulla "Carta dei Servizi":

AZIENDA	DATA DELLA RISPOSTA	CARTA DEI SERVIZI
ASL 1 IMPERIESE	?	
ASL 3 GENOVESE	?	
OSPEDALE GALLIERA	?	
OSP. VILLA SCASSI	31.5.00	In ristampa. Spediscono appena stampata.
OSP. EVANGELICO	6.6.00	In ristampa. Spediscono se disponibile.
ASL 2 SAVONESE	8.6.00	Pubblicano una collana in più opuscoli.
OSP. S. MARTINO	20.6.00	Inviata quella del '97. In elaborazione la nuova che inviano appena pronta.
IST	23.6.00	In revisione.
OSP. S. CORONA	27.6.00	In corso la terza ristampa.
ASL 4 CHIAVARESE	10.7.00	In elaborazione la nuova edizione.
ASL 5 SPEZZINA	24.10.00	Inviata
ISTITUTO G. GASLINI	3.11.00	Inviata

Secondo quesito. Tempo massimo di erogazione delle prestazioni di diagnostica strumentale:

Azienda	Rettoscopia	Pancoloscopia	Clisma opaco	Radiologia conv.nale digerente	Clisma del tenue	Ecografia addome
S. Martino	4 gg.	in base all'urgenza	30 gg.	10 gg.	9 gg.	35 gg.
Villa Scassi	1 mese	1 mese	in ricovero		in ricovero	7 mesi urgenza 3 gg.
Evangelico	47 gg.	non erogabile	30 gg.	30 gg.	non erogabile	133 gg.
IST	7 gg.	7 gg	solo per degenti oncologici	solo per degenti oncologici	solo per deg. oncologici	6 mesi circa
S. Corona		30 gg.	25 gg.	25 gg.	25 gg.	106 gg.
ASL 4	non risponde	non risponde	0-3 gg.	0-3 gg.	0-8 gg.	8-30 gg.
ASL 5	2 mesi	non risponde	1 mese al S. Andrea 2 mesi al S. Bartolomeo	5 gg. al Pol. Bragarina 1 mese al S. Bartolomeo	1 mese al S. Bartolomeo	45 gg. al Bragarina 2 mesi al S. Andrea 2 mesi Distr. Lerici 2 mesi Distr. Follo 2 mesi S. Bartolomeo
ASL 2	tutte: 2 gg in Ambito 3, 16 in Ambito 4, 56 in Ambito 1.					

AVVISO AI SOCI

NON ABBIAMO AVUTO ANCORA RICONTRO ALLA RICHIESTA, DA PARTE DI ALCUNI GENITORI CHE HANNO IL BAMBINO/A AFFETTO DA M.I.C.I., DI INCONTRARE, PER UNO SCAMBIO DI ESPERIENZE, ALTRI GENITORI, PRESSO LA NOSTRA SEDE.

CHI FOSSE INTERESSATO LASCI UN MESSAGGIO IN SEGRETERIA TELEFONICA. ORGANizzeremo UN INCONTRO TRA MAMME E PAPA', ALLA PRESENZA DI UNO PSICOLOGO E DI UN PEDIATRA.



LA PAROLA AI LETTORI

INVITIAMO I SOCI A SCRIVERE ALL'INDIRIZZO DELL'ASSOCIAZIONE, O A LASCIARE UN BREVE MESSAGGIO ALLA SEGRETERIA TELEFONICA, PER ESPRIMERE IL PROPRIO PUNTO DI VISTA, PER FORMULARE DOMANDE O PER CHIEDERE CHIARIMENTI SULLE M.I.C.I. O SULL'ASSOCIAZIONE.

VI RICORDIAMO CHE NON POTRANNO ESSERE PUBBLICATE LETTERE CONTENENTI RIFERIMENTI SPECIFICI A CENTRI OSPEDALIERI O A MEDICI.

LA VOSTRA LETTERA, E L'EVENTUALE RISPOSTA DELL'ASSOCIAZIONE O DEGLI SPECIALISTI DEL COMITATO SCIENTIFICO, SARA' PUBBLICATA SUL PROSSIMO NUMERO DEL GIORNALINO.

Spett.le A.M.I.C.I., premesso che all'età di quarantacinque anni (oggi ne conto cinquanta) mi è stata diagnosticata la retocolite ulcerosa, la cui cura si estrinseca nell'assumere tre volte al giorno Asacol 800 compresse e solo in presenza di attacchi più o meno forti anche con clisma Asacol 4g., chiedo a codesta spett.le a.m.i.c.i. se esistono in commercio farmaci più efficaci e/o curativi di quelli sopra enunciati e, soprattutto, gli alimenti assolutamente proibiti per tale malattia. Confidando in una cortese risposta, porgo cordiali saluti. Lettera firmata

Gentile Sig.ra, gli aminosalicilati assunti per via orale rappresentano, indubbiamente, i farmaci di prima scelta nella terapia della colite ulcerosa lieve, per indurre la remissione e nella terapia di mantenimento della malattia stessa. Gli

aminosalicilati per uso topico (clisma) rappresentano un'opzione terapeutica interessante per i pazienti la cui malattia è limitata al colon distale, sia per indurre la remissione sia nella terapia di mantenimento. Per quanto riguarda il problema dell'alimentazione nella colite ulcerosa, si sottolinea che questa deve essere libera e varia. Non sono necessarie particolari restrizioni dietetiche, tranne che nelle forme severe, nelle quali peraltro può essere necessario sospendere l'alimentazione ed attuare una nutrizione parenterale totale. Alcuni pazienti con colite ulcerosa riferiscono un'intolleranza al latte, dovuta non alla malattia ma ad un deficit dell'enzima lattasi, peraltro di riscontro abbastanza frequente anche nei soggetti normali. Solo in questi casi il latte va eliminato dalla dieta.

Dr.ssa Maria Caterina Parod

IL PUNTO DELLA RICERCA SULLE M.I.C.I.

Il primo caso registrato di MICI potrebbe essere stato quello di un irlandese, conosciuto come "Il Baronetto Mohawk" per i suoi ottimi rapporti con questa nazione di nativi americani nell'America coloniale. Sir William Johnson soffrì di dolore addominale, diarrea e febbre per più di dieci anni, oltre ad accusare altri sintomi come dolore agli occhi, reumatismi e itterizia, che potrebbero essere state le manifestazioni extra-intestinali di una MICI. Sebbene sia impossibile provare la natura dei sintomi di Sir William, se il Baronetto Mohawk dovesse entrare in uno studio di un medico oggi, varrebbe la pena che quest'ultimo prendesse in considerazione la possibilità che il paziente sia affetto da malattia di Crohn o da colite ulcerosa.

Oggi conosciamo molto meglio, non solo le caratteristiche cliniche delle MICI, ma anche il sistema immunitario dell'intestino, da cui traggono origine la malattia di Crohn e la colite ulcerosa. Grazie ai modelli animali sviluppati per le MICI ed altre malattie del sistema immunitario, gli scienziati stanno facendo notevoli progressi nell'individuare i passi nel processo che porta all'infiammazione intestinale cronica.

I ricercatori stanno conducendo ricerche su nuove terapie per le MICI, basate soprattutto su questa recente conoscenza del sistema immunitario. Molto probabilmente, nessuna di queste medicine debellerà da sola la malattia di Crohn e la colite ulcerosa, ma una di esse, per esempio, potrebbe guarire le fistole, mentre un'altra potrebbe aiutare la gente a ridurre la necessità di far ricorso agli steroidi e quindi a condurre una vita di migliore qualità.

Il nuovo mondo della ricerca sulle MICI è complesso. Nel presente articolo spieghiamo le teorie attuali, evidenziamo alcuni importanti obiettivi raggiunti nello sviluppo dei medicinali, e mostriamo come stia crescendo e cambiando il ruolo della CCFA in questo nuovo mondo.

EZIOLOGIA E PATOGENESI: IL PERCHE' E IL COME

La causa di una malattia, e come si sviluppa, sono conosciuti come eziologia e patogenesi. L'eziologia di una MICI è sconosciuta, ma le teorie attuali si dividono in tre categorie:

- **Infezione persistente.** Una MICI può insorgere come reazione a un'infezione persistente nell'intestino. Per quanto riguarda la malattia di Crohn, tali infezioni potrebbero essere dovute a: *Mycobacterium paratuberculosis*, un agente che causa una malattia simile nel bestiame; *Pparamyovirus*, il virus del morbillo; *Listeria monocytogenes*, un batterio che causa la meningite; e *Helicobacter pylori*, un batterio che causa l'ulcera peptica. Nella colite ulcerosa, vi è una teoria secondo la quale all'origine dell'infiammazione ci sarebbe una forma anormale di *Escherichia coli*, uno dei batteri più comuni del colon. Sebbene vi siano dei riscontri che corroborano ognuna di tali teorie – per esempio, il rilevamento di *M. paratuberculosis* nei tessuti di alcune persone affette da malattia di Crohn – le prove che tali agenti effettivamente causino la malattia non sono conclusive.
- **Difetti nella barriera della mucosa.** Le MICI potrebbero insorgere a causa di difetti nel rivestimento interno dell'intestino. Se la mucosa è difettosa, aumenta la permeabilità intestinale. Ciò significa che l'intestino è vulnerabile ad un eccesso di batteri – sia batteri intestinali comunemente presenti in esso che antigeni batterici (sostanze che causano risposte immunologiche). Degli studi su modelli animali mostrano che una diminuzione della tenuta delle giunzioni tra le cellule epiteliali, che costituiscono questo rivestimento, può portare all'infiammazione intestinale. Gli studi genetici indicano che l'aumentata permeabilità della mucosa potrebbe anche essere un tratto ereditario nelle persone affette da malattia di Crohn. Tuttavia, resta da

vedere se questi difetti effettivamente causino la malattia, o siano il risultato di una MICI attiva.

- **Una risposta anormale agli antigeni innati.** In altre parole, le persone affette da MICI hanno una reazione immunologica anormale alle sostanze presenti in tutti noi. Si pensa che i colpevoli siano gli autoantigeni, proteine presenti nel corpo che determinano una risposta immunologica, tra cui la produzione di autoanticorpi. Ciò renderebbe la malattia di Crohn e la colite ulcerosa delle malattie autoimmuni. Tuttavia, provare l'autoimmunità richiede l'identificazione dell'antigene e degli anticorpi, e questo non è stato fatto. Sono stati rinvenuti alcuni autoanticorpi nelle persone affette da MICI, come il pANCA (anticorpi antineutrofili citoplasmatici perinucleari) e anticorpi antitropomiosinici, anche se il loro ruolo nella malattia deve essere chiarito.

Oppure, le persone affette da MICI potrebbero perdere la normale tolleranza alla microflora enterica (cioè i batteri che vivono nell'intestino di tutti noi). Questa teoria è quella maggiormente corroborata dalla ricerca nei modelli animali, in cui è stato dimostrato che i batteri intestinali inducono un tipo di colite recidivante con complicanze come l'artrite, le patologie epatiche e l'anemia. I topi che sono geneticamente suscettibili all'infiammazione intestinale cronica allevati in un ambiente privo di germi (sterile) non sviluppano la patologia. Negli esseri umani, è stato dimostrato che la cura con batteri benefici (per esempio probiotici, batteri che ripristinano l'equilibrio nella microflora batterica) previene l'infiammazione del colon. Ancora una volta, questi risultati suggeriscono un ruolo rilevante della microflora enterica nell'insorgenza delle MICI e delle recidive, ma non dimostrano con certezza che siano la causa della malattia.

LE CONDIZIONI CHE PREDISPONGONO ALLE MICI

Che cosa potrebbe rendere certe persone suscettibili a uno di questi difetti o risposte immunologiche e altre no? Qui subentrano i fattori genetici ed ambientali. La malattia di Crohn e la colite ulcerosa sembrano essere poligeniche, cioè interessano molti geni. Un consorzio di genisti studiosi delle MICI, provenienti da tutto il mondo, si sta concentrando sul cromosoma 12 (malattia di Crohn) e 16 (colite ulcerosa), anche se vi sono prove che correlano tale suscettibilità a geni che si trovano anche su altri cromosomi.

Altre ricerche dei genetisti riguardano il sistema immunitario: il corpo è composto da grandi molecole, dette proteine, e vi sono geni che controllano la produzione di ogni proteina del corpo. Anche i geni per le proteine che sono attive nel sistema immunitario potrebbero avere un ruolo nel determinare chi contrae le MICI e nel determinare il tipo e gravità della malattia. Per esempio, alcuni studi hanno collegato le MICI al gene per la proteina TNF-alfa (fattore necrosi tumorale - alfa). Se verranno confermati questi studi, si potrebbe avere una spiegazione del perché alcune persone rispondono agli agenti che colpiscono questa proteina (per esempio infliximab [Remicade, Centocor], mentre altri no. I

ricercatori stanno studiando anche i fattori di trascrizione, che possono cambiare il modo in cui agiscono alcuni geni. E' stato dimostrato che uno di questi fattori, NF-Kappa-B, stimola i geni che aumentano l'infiammazione intestinale.

I fattori ambientali potrebbero avere influenza sull'insorgenza delle MICI o sulle loro recidive. Quasi sempre, i medicinali antiinfiammatori non steroidei (FANS, per esempio l'aspirina e l'ibuprofen) aumentano la permeabilità della mucosa, causando l'infiammazione intestinale. Anche alcune condizioni fisico-sanitarie possono far insorgere la malattia di Crohn e la colite ulcerosa: per esempio alcune infezioni delle alte vie respiratorie nei bambini, il ciclo mestruale nelle donne, o le infezioni intestinali (per esempio quelle causate da *Salmonella* o da *Shigella*).

Infine, anche lo stile di vita può influenzare lo sviluppo delle MICI. Sebbene non vi siano prove che cibi specifici causino o curino queste malattie, alcuni nutrienti potrebbero aumentare o diminuire i sintomi, forse a causa dei loro effetti sul sistema immunitario intestinale sui batteri intestinali. Per esempio, gli acidi grassi omega-3 (contenuti nell'olio di pesce) hanno mostrato dei benefici in persone affette da colite ulcerosa in fase attiva, e sono stati collegati ad una diminuzione di TNF-alfa. Anche i fattori emotivi potrebbero essere collegati alle recidive delle MICI: i ricercatori ritengono che il sistema nervoso produca proteine che aggravano l'infiammazione nell'intestino.

Forse il fattore ambientale/stile di vita più interessante correlato alle MICI è il fumo. Le persone affette da colite ulcerosa sono più spesso non fumatori o persone che hanno smesso di fumare di recente, un elemento che ha portato alla ricerca sulla nicotina per curare la malattia. Tuttavia, la malattia di Crohn peggiora con il fumo.

“Pensiamo che ci debba essere un insieme di background genetico adeguato, suscettibilità individuale fattori ambientali adeguati per sviluppare l'infiammazione cronica”, dice il professor R. Balfour Sartor, Professore di Medicina, Microbiologia e Immunologia (Divisione delle Malattie della Digestione, Università della Carolina del Nord, Chapel Hill). Gli studi sui modelli animali stanno provando che i geni, i batteri intestinali e i fattori di rischio sono tutti necessari per attivare la risposta immunologica nell'insorgenza delle MICI e nelle recidive.

Ciò ci dà un'idea delle teorie sul perché le MICI insorgono, il perché insorgono in alcune persone e il perché continuano a recidivare. Ora, la risposta immunologica, una volta scatenata da uno qualsiasi dei fattori sopra menzionati, come causa i sintomi della malattia di Crohn e della colite ulcerosa? “Anche se non conosciamo l'eziologia di queste malattie, capiamo molto meglio la patogenesi, la serie di eventi che portano all'infiammazione cronica” dice il Professor Sartor. “Il fattore chiave della risposta immunologica è il delicato equilibrio tra le molecole pro-infiammatorie e anti-infiammatorie. L'equilibrio è un tema ricorrente della biologia. La risposta immunologica si attiva e poi normalmente si spegne”.

INTERROMPERE LA RISPOSTA IMMUNOLOGICA

All'interno della mucosa intestinale, il sistema immunitario è costantemente attivo, e combatte contro i numerosi antigeni che frequentano l'intestino sotto forma di cibo o batteri. La risposta immunologica comprende una serie complessa di eventi, e la gamma di elementi in gioco è altissima.

I globuli bianchi sono gli agenti principali nel sistema immunitario della mucosa. Le cellule T sono le prime ad attivarsi; i ricercatori ritengono che due tipi diversi di cellule T possano dettare risposte immunologiche diverse nelle persone affette da malattia di Crohn e colite ulcerosa. Le cellule T helper 1 (Th1) sono attive nei tessuti di persone affette da malattia di Crohn, mentre le cellule Th2 sono presenti nelle persone affette da colite ulcerosa. (Le persone resistenti hanno un terzo sottogruppo di cellule Th3 protettive).

Altri globuli bianchi che si aggiungono alla battaglia sono le cellule B, che producono anticorpi per combattere antigeni specifici; macrofagi, che semplicemente fagocitano le cellule indesiderate o i piccoli organismi; e i neutrofili ed eosinofili, cellule che rilasciano agenti chimici potenti per distruggere gli ospiti indesiderati. Inoltre, sono sempre più numerose le prove che le cellule non immunitarie nell'intestino, come le cellule epiteliali, le cellule muscolari e nervose – non stanno lì senza far niente, ma aiutano a stimolare l'infiammazione. Le molecole di adesione (per esempio ICAM-1, molecola di adesione intercellulare -1), fanno sì che le cellule immunitarie aderiscano ai vasi sanguigni, richiamando altre cellule ancora nel sito dell'infiammazione nell'intestino.

Mentre le cellule sono attivate, producono delle proteine che possono o aggravare o sopprimere l'infiammazione. Queste proteine aiutano a mantenere l'equilibrio nel sistema immunitario sano. “La teoria è che le MICI alterino l'equilibrio del sistema immunologico della mucosa, o tramite abnorme produzione di proteine pro-infiammatorie o insufficiente produzione di molecole immunosoppressive”, spiega il Dott. Sartor. Vi sono alcune di queste molecole che favoriscono l'infiammazione, la sopprimono o fanno un po' di entrambe le cose:

Citochine: queste proteine vengono rilasciate dalle cellule immunitarie e non immunitarie. Possono favorire l'infiammazione (per esempio TNF-alfa, interferon-gamma [IFN-gamma], interleuchina-1 IL-1, IL12) o sopprimere l'infiammazione (per esempio IL-4, IL-10). Alcune citochine, come IL-2, si trovano sia a livelli bassi sia alti in persone affette da MICI, e potrebbero regolare la risposta immunitaria.

Fattori di crescita : queste proteine (per esempio fattore di crescita trasformazione [TGF-beta], fattore di crescita dei cheratinociti [KGF], peptidi trilobati) contribuiscono al processo di riparazione della mucosa conseguente il danno dovuto all'infiammazione. Tuttavia, poiché potenziano la crescita cellulare e la fibrosi (formazione eccessiva di tessuto), la sovra produzione di fattori di crescita può aumentare il rischio di crescita cellulare non regolata (cioè malignità) e da ostruzioni (cioè stenosi).

Ossigeno reattivo e metaboliti di azoto (per esempio ossido di azoto): queste molecole tossiche vengono normalmente eliminate dagli antiossidanti, ma nelle persone affette da malattia di Crohn e colite ulcerosa, la mucosa produce meno antiossidanti

Neuropeptidi (per esempio ormone stimolante il rilascio di corticotropina [CRH], sostanza P , neurotensina): questi sono ormoni, un tipo di proteina rilasciata dai sistemi nervoso e endocrino. Si ritiene che i neuropeptidi siano fattori chiave negli effetti di stress sulle MICI. La ricerca indica che questi ormoni abbiano un ruolo nel favorire e sopprimere l'infiammazione.

Eicosanoidi (per esempio le prostaglandine, i leucotrieni) : questi sono prodotti di trasformazione degli acidi grassi, e possono sia aumentare sia sopprimere l'infiammazione. Sebbene gli NSAID inibiscano gli eicosanoidi e l'infiammazione nell'artrite, tali medicinali aggravano le MICI.

Proteasi (per esempio stromelisin, metalloproteinasi): questi sono enzimi, cioè proteine che possono distruggere la struttura di altre proteine. Esse possono avere un ruolo nel danneggiamento del tessuto nelle MICI.

I sintomi della colite ulcerosa e della malattia di Crohn sono il risultato dell'azione di queste molecole: le proteine pro-infiammatorie causano il danneggiamento dei tessuti e le proteine anti-infiammatorie sono incapaci di ripristinare l'equilibrio e promuovere la guarigione. Il danneggiamento dei tessuti che costituiscono il rivestimento intestinale causa le ulcerazioni e promuove il flusso del contenuto intestinale, causando la diarrea e il sanguinamento.

“Queste molecole infiammatorie causano anche direttamente i sintomi clinici”, sottolinea il dott. Sartor. “I metaboliti dell'ossigeno aumentano il flusso di sale e acqua nell'intestino, provocando la diarrea. Gli eicosanoidi stimolano la contrazione della muscolatura, provocando anch'essi la diarrea e i crampi. Le citochine, come TNF-alfa, possono diminuire l'appetito. I pazienti non dimagriscono solo perché hanno paura di mangiare o a causa del mal assorbimento, ma anche perché le citochine in circolo fanno diminuire l'appetito”.

Questa infiammazione va oltre l'intestino: vengono trovate cellule infiammatorie anche in altri organi, con la conseguenza di manifestazioni extraintestinali delle MICI negli occhi, pelle, fegato e giunture.

COMBATTERE LE MICI CON LA BIOTECNOLOGIA

Sebbene questo ritratto complesso del sistema immunitario suggerisca immagini di aggressioni inesorabili alle persone affette da MICI, la comprensione della patogenesi di queste malattie presenta molte opportunità per pianificare reazioni difensive. “Questa teoria è una buona base per sviluppare strategie terapeutiche per inibire l'infiammazione”, dice il dott. Sartor. “E' importante qualsiasi evento. Ad ogni punto nel processo, si può ripristinare la risposta immunitaria normale e la barriera della mucosa, o procedere all'infiammazione cronica”.

Queste strategie possono condurre a migliorare la situazione terapeutica oggi esistente, poiché hanno come bersaglio specifiche proteine del sistema immunitario. “Gli

steroidi bloccano tutto, incluse le proteine anti-infiammatorie, cosa che spiega alcuni dei loro effetti collaterali”, dice il dott. Sartor. “E’ necessario colpire selettivamente il sistema e ripristinare l’equilibrio”. Le strategie attualmente studiate includono:

- Eliminare i batteri nocivi con gli antibiotici
- Ripristinare i batteri benefici con probiotici (per esempio Lactobacillus) o prebiotici (sostanze come il lattulosio, che favorisce la crescita di batteri benefici)
- Bloccare le molecole chiave pro-infiammatorie (per esempio citochine, come TNF-alfa e proteasi)
- Bloccare l’attivazione dei linfociti T e i sottogruppi T helper aggressivi
- Stimolare i sottogruppi T helper protettivi
- Bloccare le molecole di adesione (per esempio, ICAM-1)
- Inibire i fattori di trascrizione (per esempio NF-Kappa-B)
- Aumentare le citochine anti-infiammatorie (per esempio IL-10)
- Usare i fattori di crescita per riparare la mucosa (per esempio TGF-beta).

“E’ estremamente improbabile che concentrarsi su un aspetto cambi la storia naturale di queste malattie croniche”, dice il dott. Sartor. “ma se adottiamo un approccio a 360 gradi, diminuendo contemporaneamente gli antigeni, bloccando la risposta immunitaria e ripristinando la barriera della mucosa, si potrebbe avere una buona possibilità di cambiare il corso a lungo termine di queste malattie caratterizzate da recidive”.

Lo sviluppo di terapie per raggiungere questi obiettivi implica l’uso della biotecnologia, che viene in senso generale definita come la tecnologia che usa gli organismi viventi per scopi commerciali. Questo nuovo modo di produrre farmaci sta crescendo con passi da gigante. Dall’approvazione del primo medicinale biotecnologico (cioè biologico) nel 1982, sono stati approvati 54 prodotti dalla FDA, tra cui l’inflximab. Più di 350 di questi medicinali sono in fase di test clinici umani, secondo un sondaggio effettuato da PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America). Questo non include le

terapie ancora in fase di laboratorio. Il Centro per la Valutazione e Ricerca Biologica dell’FDA informa di aver ricevuto 87 richieste di nuovi medicinali e apparecchi biotecnologici nel 1996; nell’agosto del 1999, questo numero è diventato 360.

“La biotecnologia comporta la produzione di sostanze che derivano dagli organismi umani viventi, per esempio, separando le proteine dai tessuti”, dice il dott. William J. Sandborn, Professore Associato di Medicina (Mayo Clinic, Rochester, MN). “Oppure, queste sostanze possono essere create usando la tecnologia del DNA ricombinante, che comporta l’eliminazione delle informazioni genetiche per una certa sostanza da un organismo e il trasferimento a un altro organismo e in combinazione con un altro organismo”.

Le sostanze usate possono essere citochine, fattori di crescita, anticorpi o cellule prese dagli esseri umani o dagli animali. “Le strutture e i processi di produzione sono diversi dai medicinali non biologici, e anche la natura dei medicinali stessi è diversa”, aggiunge il dott. Sandborn. “Dal punto di vista della formulazione di un medicinale, le proteine sono più difficili da lavorare e meno stabili delle molecole usate per i medicinali sintetici. Di solito, non vengono assunti oralmente, ma per via endovenosa o tramite iniezione”.

Nonostante queste complessità, i farmaci biologici arrivano più rapidamente dal laboratorio ai test clinici. Nello studio medico, tuttavia, le differenze scompaiono, e le terapie biologiche prendono il proprio posto insieme ad altre terapie nella cura per le MICI. “I farmaci biologici dovrebbero essere usati come qualsiasi altro medicinale”, dice il dott. Sandborn. “I medici devono soppesare la sicurezza, l’efficacia, il costo del medicinale (anche per i medicinali approvati) da una parte, e l’anamnesi e la gravità della malattia del paziente dall’altra, e prendere delle decisioni su misura”. Per esempio, i medici possono usare una terapia biologica per indurre la remissione in una persona affetta da una MICI grave e in fase attiva, e poi usare un immunosoppressore, come l’azatioprina, per mantenere la remissione.

Traduzione dalla rivista FOCUS della CCFA – Crohn’s & Colitis Foundation of America.

Ringraziamo la Signora Marjorie Merrik – Director of Research and Education – CCFA per l’autorizzazione concessa.



DAI GIORNALI:

L’ormone della crescita va all’assalto del morbo di Crohn Studio della N.Y. University apre nuove speranze nella lotta alla malattia intestinale

DI DANIELA OVADIA

Il morbo di Crohn, malattia imparentata, per eziologia e prognosi, con la colite ulcerosa, colpisce sempre più persone in giovane età. Le ragioni di questo fatto non sono del tutto chiare, ma giustificano il moltiplicarsi di sperimentazioni alla ricerca del rimedio più efficace. Negli ultimi mesi, in particolare, sono stati pubblicati i risultati di alcuni tentativi promettenti. I diversi trial sono

accomunati dalla ricerca di sostanze che consentano ai malati di condurre una vita attiva e non troppo limitata.

Una delle notizie più interessanti, sebbene da confermare con studi di più ampio respiro, riguarda l’uso dell’ormone della crescita (GH) nella cura degli attacchi acuti della malattia. Uno studio preliminare, pubblicato sul “New England Journal of Medicine” da

un gruppo della New York University School of Medicine di Manhasset, dimostra l’efficacia dell’ormone, somministrato alla dose di 5 mg. al giorno sottocute, nell’indurre la remissione dei sintomi. Non solo: i pazienti trattati con GH e sottoposti anche a terapia cortisonica hanno potuto, nella maggioranza dei casi, interrompere quest’ultimo farmaco, mentre il gruppo

placebo ha dovuto assumerlo per tutto il periodo della ricerca.

Purtroppo lo studio ha coinvolto solo 37 pazienti, insufficienti per trarre una conclusione definitiva.

Non è ancora del tutto chiaro, tra l'altro, il meccanismo con cui l'ormone agisce sulla mucosa intestinale, anche se è probabile il coinvolgimento di un fattore di crescita insulino-simile, la cui sintesi è stimolata dal GH. Il fattore di crescita indurrebbe a sua volta la sintesi del collagene. Lo studio non prevedeva, però, l'esecuzione di una colonscopia di controllo in corso di assunzione del farmaco e quindi non è possibile sapere se il meccanismo d'azione è simile nell'uomo e nell'animale. Non sono noti neppure la dose ottimale da somministrare e la prognosi della remissione, oltre agli eventuali effetti negativi della cura sulla lunga distanza: finora i pazienti hanno lamentato solo edemi nella sede di iniezione e mal di

testa, mentre l'ormone non ha provocato aumenti di peso.

Anche la talidomide, tristemente nota per l'epidemia di focomelia teratogena degli anni '70, viene ora rivalutata e testata in diverse malattie tra le quali proprio il morbo di Crohn. In un recente studio pubblicato sulla rivista "Gastroenterology" vengono riportati i risultati di una sperimentazione su 12 pazienti maschi con forme refrattarie al cortisone. Dopo quattro settimane di trattamento alla dose di 50 o 100 mg. al giorno di talidomide, il 70% di essi presenta remissione totale o parziale dei sintomi. I risultati sono incoraggianti, anche se gli effetti collaterali sono importanti: oltre alla già nota teratogenicità, che potrebbe limitarne l'uso nelle donne, si segnalano anche neuropatie e dermatiti di gravità crescente con la dose. Per questo, affermano gli studiosi, è necessario indagare ulteriormente per individuare la dose efficace più bassa. La talidomide,

però, sembra avere un asso in più nella manica: sarebbe efficace anche nelle forme che non rispondono all'infliximab, un inibitore del TNF (tumor necrosis factor) che è la scoperta più importante degli ultimi anni in materia di malattie infiammatorie dell'intestino. L'anti-TNF, infatti, è in grado di promuovere la cicatrizzazione delle fistole, una delle complicanze più temute dai malati, per le quali finora, a parte i cortisonici, non vi erano terapie se non quella chirurgica. Ma anche l'infliximab – che pure, in un recente studio del Cedars-Sinai Medical Center di Los Angeles, California, ha dimostrato la sua efficacia anche nelle forme pediatriche – talvolta perde i colpi, soprattutto a causa di pesanti effetti collaterali che impongono di sospendere la cura; in questi casi sfortunati la talidomide sembra altrettanto efficace nel promuovere la guarigione delle fistole e la riduzione dell'infiammazione, costituendo quindi una nuova arma nelle mani dei gastroenterologi.

da "Il Sole 24ORE Medicina n. 9, Settembre 2000"

A.M.I.C.I. Liguria News è inviato a tutti i soci di A.M.I.C.I. Liguria, Associazione per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino, libera associazione nazionale senza fini di lucro, aconfessionale e apartitica.

Direttore: Silvia Guerra

Direttore responsabile: Silvia Martini