

AMICI LIGURIA

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

Settembre 2001

Anno 3 - Numero 3

IN QUESTO NUMERO:

- **Burocrazia: nulla è cambiato !**
- **Dalla Finanziaria 2001**
- **Parlando di bambini...Una lettera da una mamma**
- **Nuove terapie per le m.i.c.i.**
- **Il gene responsabile della MC**
- **Il beclometasone dipropionato (BDP)**
- **In vendita il nuovo libro sulla Malattia di Crohn**
- **La nostra prossima iniziativa**

NULLA E' CAMBIATO !!!

Nel corso dell'Assemblea con il Prof. Campieri (febbraio 2001) c'era stato segnalato che il servizio di somministrazione di ferro per endovena presso i Poliambulatori genovesi era stato sospeso. Ci siamo attivati inviando una lettera specifica al Direttore Sanitario dell'ASL3. Non abbiamo ricevuto alcuna risposta! Si tratta dell'ennesimo caso, potendo noi denunciare lo stesso comportamento in numerose altre vicende simili! Questa brutta abitudine di non rispondere nemmeno alle lettere che ricevono, propria in particolare delle cinque ASL e della Regione Liguria, è figlia di una concezione burocratica e verticistica del rapporto con i cittadini e le associazioni di rappresentanza d'interessi diffusi. E' grave perché contrasta con le numerose leggi, regolamenti in vigore e carte dei diritti del cittadino periodicamente emanate da questi enti. E' offensiva verso chi, come noi, rivendica semplicemente diritti o, a volte, banali accorgimenti per rendere più facile la vita a persone malate. Insisteremo nel denunciare questi comportamenti. Sappiano i nostri soci che insisteremo anche a continuare ad inviare lettere e denunce, affinché almeno se ne facciano una bella raccolta.

DALLA FINANZIARIA 2001

Ricordiamo ai soci che la legge finanziaria 2001 (legge n. 388 del 23 dicembre 2000, pubblicata sul Supplemento ordinario N. 32/L della G.U. n. 44 del 22 febbraio 2001), tra le altre novità in materia di ticket, di cui i giornali hanno dato ampia diffusione, prevede, all'art. 80 comma 3, una novità in materia d'invalidità civile.

Prevede, infatti, che, a partire dal 2002, gli invalidi civili con invalidità superiore al 74% abbiano riconosciuto, a richiesta, per ogni anno di servizio prestato nella pubblica amministrazione o aziende private, il beneficio di due mesi di contributi, utili al raggiungimento del diritto alla pensione, fino al limite massimo di cinque anni di contribuzione. Si tratta, pertanto, di un beneficio massimo di dieci mensilità. Non è eccezionale, ma è sempre utile per chi, e tra noi purtroppo non è infrequente, rientri nella percentuale d'invalidità richiesta.

Per informazioni più dettagliate consigliamo di rivolgersi ai patronati sindacali.

A cura della Federazione Nazionale A.M.I.C.I. Italia

**RICORDIAMO, A TUTTI I SOCI CHE NE SONO PROVVISI, CHE
POSSONO COMUNICARCI (amici.liguria@libero.it) IL PROPRIO**

INDIRIZZO DI POSTA ELETTRONICA, PER RICEVERE NOTIZIE O INFORMAZIONI UTILI !!

Parlando di bambini....e quindi di pediatria...

Da madre di un bambino di dodici anni e mezzo con una m.i.c.i. diagnosticata quattro anni fa a Padova, adesso residente a Napoli, penso molto alle problematiche relative a queste "età delicate"... I pensieri di noi genitori sono talvolta veri e propri fantasmi: nostro figlio-a crescerà? Come? Quanto? Hanno fatto una giusta diagnosi? Perché deve soffrire così tanto...colonscopia, gastroscopia, clisma opaco etc...problemi extraintestinali associati a queste malattie...perché proprio a noi? Quanta forza potremo garantirgli-le...ce la faremo?

Questi sono i pensieri più comuni e peculiari di ogni piccola e grande tragedia che colpisce una famiglia....

Chi lavora in ambito sanitario saprà che, per i drammi non si è mai pronti, si rischia sempre di sprofondare....a meno che non si provi a fare di ciò che ci accade una ragione di vita: ecco che allora si può scoprire che non si è soli, che ci si può avvicinare agli altri e...paradossalmente riscoprirsi una energia nuova, rivitalizzante ...che non può rinnegare la storia che ci precede.. E questa storia è stata fatta da chi, prima di noi, secondo una logica di volontariato, ha messo realmente a disposizione il proprio tempo perché un po' di questa energia venisse investita per gli altri. Da qui in avanti può manifestarsi un nuovo accadimento: l'obiettivo si sposta, ci sono gli altri che potremmo aiutare, attraverso la garanzia per gli altri vediamo possibili garanzie di diritti che via via possono acquisirsi...La Storia non si può negare, così come non si può negare che la pediatria si situa all'interno di una società in cui le fasce da sostenere sono anche gli adolescenti, gli anziani...Qui può essere difficile pensare come un'organizzazione, qui va mostrata l'umiltà necessaria ad affrontare con competenza ed equilibrio i mille ostacoli che l'associazione A.M.I.C.I. ha sempre trovato e troverà ancora, qui vale la pena fare due conti in tasca e capire che solo dall'interno della associazione potremo, come famiglie di bambini con m.i.c.i., individuare risorse potenziali, schierarci al fianco di chi ha, onestamente e saggiamente affrontato le questioni e cercato un linguaggio da condividere. La Storia non può mentire a se stessa, deve avvalersi dei passaggi avvenuti nei tempi, ci offre la possibilità, a noi ancora sprovveduti giovani soci, di usufruire delle conquiste già assicurate, come terre già in nostro possesso.....

I nostri figli sono gli adolescenti di domani, gli adulti di un'associazione che va rafforzata.....l'appartenenza ad un gruppo storico consente di sentirsi rafforzati per infondere forza....a noi stessi e quindi ai nostri figli. Forse così dimostreremo ai nostri figli di aver accettato e condiviso il problema che ci ha colpiti.

Marinella Caruso A.M.I.C.I. Campania

Dal Convegno Nazionale di A.M.I.C.I. Liguria

NUOVE TERAPIE PER LE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Le terapie standard per le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), Colite Ulcerosa (CU) e Malattia di Crohn (MC), sono limitate da una scarsa efficacia e sono gravate da una serie di effetti collaterali nel 25-30% dei

pazienti. Nella tabella 1 vengono riassunti i principali farmaci che sono ritenuti efficaci nel trattamento delle MICI.

Tabella 1: **Terapie convenzionali per il trattamento della Colite Ulcerosa e della Malattia di Crohn**

Aminosalicilati per via orale e topica

Salazopirina

Corticosteroidi per via orale, parenterale e topica

Nuovi corticosteroidi per via orale e topica

Budesonide

Beclometasone dipropionato

Terapia immunosoppressiva

Azatioprina

Methotrexate

Ciclosporina

Terapia antibiotica

Metronidazolo

Cirpofloxacina

Negli ultimi anni, in parallelo con lo sviluppo della ricerca, in particolare quella immunologica e molecolare, si sono delineate nuove prospettive di terapia. Alcune si basano sull'impiego di farmaci già noti, somministrati sotto forma di nuove formulazioni farmaceutiche, altre riguardano nuove molecole.

Del primo gruppo fanno parte le nuove formulazioni cortisoniche. La terapia corticosteroidica è il trattamento più efficace per le forme attive di CU e MC. Circa un terzo dei pazienti, tuttavia, sviluppa una corticodipendenza e necessita di terapia steroidea a lungo termine con significativi effetti collaterali sistemici (ipertensione arteriosa, intolleranza ai carboidrati, cataratta, osteoporosi,

deflessione del tono dell'umore, facies lunare con strie rubre e ritenzione idrica). Al fine di limitare gli effetti sistemici dei cortisonici tradizionali, sono stati formulati dei nuovi cortisonici ad azione "topica" caratterizzati da un'azione locale più selettiva, scarso o nullo assorbimento o, quando anche assorbiti, da una rapida e completa metabolizzazione epatica. Tra i nuovi cortisonici la budesonide è quello maggiormente studiato e sembra rappresentare la molecola più accreditata a soddisfare le caratteristiche del cortisonico topico ideale. Particolarmente studiata nel settore delle allergie respiratorie, la sua efficacia è stata successivamente valutata nelle MICI. Esiste in due formulazioni attualmente non ancora in commercio in Italia:

1. budesonide a rilascio ileale controllato (budesonide CIR) in formulazione capsule da 3 mg, utilizzata nel trattamento del MC localizzato all'ileo e/o all'emicolon destro. Alla dose di 9 mg/die (pari a 3 capsule al dì) si è dimostrata efficace nel trattamento dei pazienti con malattia in fase di attività lieve-moderata;
2. budesonide clismi da 2 mg utilizzati nel trattamento del MC rettale e della CU distale e/o sinistra (estesa sino alla flessura splenica).

L'efficacia del farmaco è comparabile a quella dei cortisonici tradizionali, mentre gli effetti collaterali sistemici sono significativamente ridotti.

Un altro importante settore di sviluppo e ricerca è quello relativo al ruolo dei batteri nella patogenesi delle MICI e al potenziale uso terapeutico dei probiotici nel trattamento di queste patologie. Numerosi studi in letteratura suggeriscono che i batteri partecipano al processo infiammatorio sia nel MC sia nella CU. E' possibile che agenti batterici o tossine da essi prodotte, capaci di alterare la barriera mucosa intestinale e di stimolare una risposta infiammatoria, possano dare inizio al processo infiammatorio in soggetti geneticamente predisposti. Cambiamenti nella composizione della flora batterica intestinale potrebbero quindi essere terapeuticamente utili nei pazienti con MICI. La microflora intestinale può essere modificata con la somministrazione orale di agenti probiotici che sono supplementi alimentari costituiti da microrganismi vivi che influenzano positivamente la salute dell'ospite contribuendo all'equilibrio microbico

dell'intestino. Le preparazioni di probiotici attualmente in commercio sono costituite principalmente da batteri produttori acido lattico ed includono 3 generi di batteri: lattobacilli, bifidobatteri e streptococchi. Essi antagonizzano i microrganismi gastrointestinali potenzialmente patogeni attraverso tre ipotetici meccanismi: resistenza alla colonizzazione da parte dei microrganismi patogeni attraverso la produzione di sostanze antibiotico-simili; competizione per le sostanze nutritive; stimolazione del sistema immunitario. Sulla base di tali osservazioni sono stati condotti diversi studi con i probiotici in pazienti affetti da MICI ed esistono dati preliminari circa la loro efficacia nel mantenimento della remissione clinica della CU e nella prevenzione degli episodi di recidiva nei pazienti con pouchite cronica ricorrente; ancora controversa è, invece, la loro utilità nel trattamento dei pazienti con MC.

Infine, il progresso delle tecniche di biologia molecolare ha consentito di esplorare anche l'aspetto immunologico di queste malattie. Diverse osservazioni suggeriscono l'importanza di fenomeni immunitari nella patogenesi di queste malattie, anche se per nessuno di essi è stato chiarito se si tratti di eventi primitivi o secondari alla flogosi. All'attivazione delle cellule immunitarie intestinali documentabile in queste malattie fa seguito un consensuale rilascio di citochine, sostanze implicate nell'induzione, nell'amplificazione e nel mantenimento dell'infiammazione e del conseguente danno tissutale. Diversi dati sperimentali, inoltre, fanno ritenere che alcune manifestazioni di queste malattie (la febbre, il dimagrimento, l'ipoprotidemia, le alterazioni nei processi di riassorbimento osseo e l'aumento degli indici infiammatori), possono essere ricondotte all'azione delle citochine proinfiammatorie. In entrambe le patologie è stato descritto un ampio spettro di alterazioni quantitative nella secrezione di diverse citochine. La neutralizzazione della sintesi o degli effetti biologici di queste sostanze rappresenta, pertanto, un potenziale obiettivo terapeutico nella gestione di queste malattie. Nella tabella 2 sono schematizzate le nuove terapie biologiche, testate sull'uomo ed in modelli animali, con le quali si cerca di interferire più o meno selettivamente sulla cascata infiammatoria, sulle citochine e sui radicali liberi.

Tabella 2: Strategie emergenti nella terapia della Colite Ulcerosa e della Malattia di Crohn

Anticorpi anti-TNF- α
 Talidomide
 Tacrolimus
 Mofetil micofenolato
 Interleuchina-10
 Antagonista recettoriale dell'interleuchina-1
 Anticorpi anti-interleuchina-12
 Oligonucleotidi anti-NK-KB
 Antagonisti delle molecole di adesione (ICAM-1)

Il tumor necrosis factor α (TNF- α) sembra essere una citochina molto importante da un punto di vista eziopatogenetico nei pazienti con MC e CU. Sulla base di tali osservazioni, sono stati creati anticorpi monoclonali chimerici umani-murini diretti contro tale citochina, denominati Infliximab. Tale farmaco viene somministrato

in infusione endovenosa alla dose di 5 mg/kg e il trattamento prevede un ciclo di tre somministrazioni (tempo 0, dopo 2 e dopo 6 settimane); nei pazienti ad alto rischio di riacutizzazione della malattia si possono effettuare dosi "di richiamo" ogni 8 settimane. Studi clinici controllati hanno dimostrato l'efficacia di questo schema

terapeutico nei pazienti con MC cronicamente attivo (cortico-dipendente) e con MC fistolizzante e, recentemente, negli Stati Uniti di America l'FDA (Food and Drug Administration) ne ha approvato l'uso. Le percentuali di remissione ottenute nei pazienti con MC cronicamente attivo oscillano nei diversi studi tra il 30 e l'80%, con sospensione della terapia corticosteroidica nel 40-70% dei casi; il 60-80% dei pazienti con MC fistolizzante presenta una risposta al trattamento con riduzione del numero delle fistole e della secrezione di materiale purulento. Sono, tuttavia, necessari ulteriori studi per determinare quale sia il migliore schema terapeutico (dose e durata del trattamento), ed il rischio di effetti indesiderati e di tossicità a lungo termine. Il farmaco non è privo di effetti collaterali e questo è il motivo per cui per ora l'indicazione è limitata ai pazienti refrattari alle terapie "convenzionali". I principali effetti collaterali che sono riportati in letteratura comprendono: cefalea, infezioni delle alte vie aeree (faringiti, tonsilliti, tracheiti), tosse, nausea, dolori addominali, reazioni allergiche all'infusione del farmaco che possono manifestarsi sia alla prima infusione sia con le somministrazioni successive soprattutto quando intercorre molto tempo tra una somministrazione e l'altra.

La talidomide, un farmaco utilizzato negli anni '60 come antiemetico e sedativo e tristemente noto per la sua azione teratogena (focomelia), più recentemente si è dimostrata efficace nel trattamento di pazienti con reazioni di rigetto al trapianto di midollo osseo, con pioderma gangrenoso, artrite reumatoide, ed anche con MC cronicamente attivo e refrattario alle terapie mediche convenzionali. Il meccanismo di azione di tale farmaco è simile a quello degli anticorpi anti-TNF- α : esso blocca le citochine TNF- α ed interleuchina 12, dotate di potente azione proinfiammatoria. In letteratura sono stati condotti due studi preliminari che hanno mostrato l'efficacia e la tollerabilità della talidomide nel trattamento del MC attivo e refrattario. I principali effetti collaterali riportati sono stati: sonnolenza e sedazione, rash cutaneo, ipertensione arteriosa, polineuropatia periferica. Sono, tuttavia, necessari ulteriori studi randomizzati e controllati per

confermare l'utilità di questo farmaco e soprattutto per valutare se la sua efficacia controbilancia il potenziale rischio di teratogenicità.

In una fase di studio meno avanzata, ma sempre di notevole interesse, sono anche il mofetil micofenolato ed il tacrolimus, così come l'interleuchina-10, l'antagonista recettoriale dell'interleuchina-1 e delle molecole di adesione.

Il tacrolimus è un farmaco dotato di attività immunosoppressiva e con un meccanismo di azione simile a quello della ciclosporina. Esso, infatti, è in grado di inibire la produzione di due importanti citochine infiammatorie (l'interleuchina-12 e l'interferone gamma) con conseguente inibizione dell'attivazione e della proliferazione dei linfociti T. Tale farmaco si è dimostrato efficace nel trattamento di forme severe di psoriasi, dermatite atopica e pioderma gangrenoso. Più recentemente, studi clinici non controllati hanno valutato il suo uso in pazienti con malattia in fase di severa attività, e particolarmente interessante sembra il suo impiego, in formulazione di creme ed unguenti, per il trattamento del MC a localizzazione orale (stomatite aftosa) e perianale.

Infine, il mofetil micofenolato è un farmaco dotato di attività immunomodulante ed immunosoppressiva. Inizialmente utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide e della psoriasi refrattarie e nella profilassi delle reazioni di rigetto al trapianto di rene, si è recentemente dimostrato efficace anche per il trattamento delle forme severe di MC. In particolare, il farmaco sembra efficace in una "fase di attacco" poiché presenta una maggiore rapidità di azione rispetto all'azatioprina; la sua efficacia a lungo termine, invece, è stata messa in dubbio da studi condotti a lungo termine in questo sottogruppo di pazienti. Sono pertanto necessari ulteriori studi controllati per valutare il suo ruolo terapeutico.

Gli studi clinici sino ad oggi condotti hanno fornito risultati molto interessanti e tali da far intravedere per queste nuove molecole un ruolo importante. In attesa di conferme e di valutazioni dell'efficacia e della tossicità a lungo termine, è comunque necessario sfruttare al meglio le potenzialità terapeutiche per ora disponibili.

Dott.ssa S. Bollani (Dottorato di Ricerca) Prof. G. Bianchi Porro (Direttore)

Cattedra di Gastroenterologia Azienda Ospedaliera - Polo Universitario "L. Sacco" - Milano

Due gruppi di ricercatori individuano il primo gene responsabile della malattia di Crohn

dal notiziario della CCFA Americana

Pubblichiamo un articolo apparso sul sito Web della CCFA, l'associazione americana dei malati di m.i.c.i., su una novità rilevante nel campo della ricerca genetica.

In merito al commento del Dr. Annese, che ringraziamo per la costante disponibilità, ci preme ancora una volta ricordare a tutte le famiglie, che abbiano più di un soggetto affetto da m.i.c.i., che contattando il Dr. Annese ed effettuando un semplice prelievo del sangue nel Centro più vicino, si può contribuire fattivamente alla ricerca condotta, in vari centri, anche in Italia.

Il primo gene responsabile della Malattia di Crohn è stato individuato da due équipes indipendenti di ricercatori nel campo delle m.i.c.i., una negli USA guidata dalla dott.ssa Judy Cho, Professore Associato di Medicina e ricercatrice

presso il Laboratorio "Martin Boyer" dell'Università di Chicago, e dal Dott. Gabriel Nuñez, Professore Associato di Patologia presso l'Università del Michigan, ed un'altra

in Francia guidata dal Dott. Jean-Pierre Hugot e dal Dott. Gilles Thomas, del CEPH di Parigi.

Il dott. Charles Elson, Presidente della Commissione Nazionale di Consulenza Scientifica della CCFA (l'Associazione dei malati di m.i.c.i. degli USA, *N.d.R.*) ha dichiarato che "una scoperta genetica di tale entità permetterà future individuazioni dei complicati fattori coinvolti nella Malattia di Crohn". A suo parere "dal punto di vista del paziente, è stato fatto un altro passo in avanti per conoscere le cause della malattia di Crohn, e quindi per migliorarne le cure e magari arrivare alla guarigione."

I ricercatori sono stati in grado di identificare una mutazione di un gene conosciuto come Nod2, che avviene con il doppio della frequenza nei pazienti affetti da malattia di Crohn rispetto al resto della popolazione. Questa scoperta chiama in causa un settore del sistema immunitario conosciuto come sistema immunitario innato. Il nod2 codifica una proteina che aiuta il sistema immunitario innato a riconoscere e reagire ad un componente di alcuni tipi di batteri. Questo componente, che si trova nella membrana esterna del batterio, è conosciuto come lipopolisaccaridi (LPS). Nella forma mutata del Nod2, manca circa il tre per cento della proteina, così che per il Nod2 è molto più difficile riconoscere i LPS e reagire agli invasori batterici.

La Dott.ssa Cho ha spiegato che "da molto tempo si sospettava che sia la genetica che fattori ambientali avessero un ruolo nelle malattie infiammatorie dell'intestino; questa scoperta permette di iniziare a capire alcuni dei meccanismi che causano questa patologia."

Il Dott. Nuñez concorda. "Da tempo si sapeva dell'esistenza di un importante collegamento tra i batteri che risiedono nell'intestino e i fattori genetici nello sviluppo della malattia di Crohn", ha detto. "La scoperta del Nod2 potrebbe spiegare questo anello mancante nel collegamento tra i geni ed i batteri."

Il gene Nod2 si trova principalmente nei monociti, semplici cellule difensive del sistema immunitario innato. L'incapacità dei monociti di riconoscere i batteri potrebbe portare ad una reazione infiammatoria esagerata da parte di un'altra parte del sistema immunitario conosciuto come il sistema immunitario adattativo, il quale reagisce più lentamente ma produce reazioni più forti e più mirate nei confronti d'invasori specifici. Altri studi hanno ipotizzato che la violazione di questa "prima linea di difesa" rivesta un ruolo importante nella reazione infiammatoria; la forma mutata di Nod2 potrebbe essere il legame per individuare altre "violazioni" o debolezze del sistema.

Secondo la Dott.ssa Cho "l'individuazione delle mutazioni del Nod2, fornendo delle indicazioni sui percorsi della

La CCFA ha riportato con tempestività e giusta soddisfazione questa importante acquisizione nel campo della ricerca della patogenesi della malattia di Crohn, pur sottolineando con maggiore enfasi il contributo dei centri USA.

In effetti il maggiore impulso all'interesse nel campo della genetica delle m.i.c.i. nasce in Europa per merito del centro CEPH di Parigi e quello del gruppo di Oxford, che per primi nel 1996 hanno pubblicato i primi studi di analisi dell'intero genoma su famiglie m.i.c.i.. Negli anni successivi sono stati pubblicati numerosi altri studi, ed è

malattia e le proteine coinvolte, potrebbe accelerare il processo di individuazione di ulteriori mutazioni presenti nella malattia di Crohn".

I ricercatori hanno studiato 416 famiglie negli Stati Uniti, per un totale di 797 persone affette da malattia di Crohn. La comparsa dello stesso tipo di malattia, (la malattia di Crohn o la Colite Ulcerosa), tra i membri di una stessa famiglia è stata la prima indicazione che le m.i.c.i. hanno una predisposizione genetica. Da un po' di tempo i genetisti stanno studiando l'intero genoma alla ricerca dei geni che determinano la predisposizione alle m.i.c.i. Nel 1996, i ricercatori francesi hanno individuato sul cromosoma 16 un probabile gene responsabile delle m.i.c.i., ma non sono riusciti ad individuare un gene specifico. Questa regione del cromosoma, ha preso il nome di IBD1. L'ubicazione del nod2 nella regione centrale dell'IBD1 e il ruolo potenziale delle proteine espresse da questo gene nel riconoscimento dei componenti batterici lo fece logicamente diventare un obiettivo dello studio. Il lavoro dell'équipe guidata dalla Dott.ssa Cho e dal Dott. Nuñez ha dimostrato che il Nod2 riveste un ruolo nella suscettibilità alla malattia di Crohn.

Anche se si tratta di una scoperta certamente entusiasmante, che può meglio indirizzare la ricerca genetica sulle m.i.c.i., ci vorrà del tempo prima di poter sviluppare nuove cure conseguenti all'individuazione della mutazione del gene nod2. I ricercatori avranno ancora bisogno di capire come il gene interagisca a sua volta con altri potenziali geni di suscettibilità e con fattori ambientali. In questo momento, inoltre, non esiste un metodo per effettuare uno screening dei pazienti alla ricerca di questo gene e sarà necessario condurre ulteriori ricerche per svilupparne uno.

La scoperta del Nod2 è comunque un perfetto esempio di come i ricercatori nel campo delle m.i.c.i. stiano lavorando insieme per trovare una risposta. Sono stati coinvolti negli USA un totale di cinque importanti centri, che hanno contribuito a fornire informazioni ed analisi per lo studio. Altri 15 ricercatori hanno fatto parte dell'équipe. La ricerca è stata finanziata da: National Institutes of Health, Crohn's & Colitis Foundation of America, Scaife Family Foundation, Meyerhoff IBD Center, Logan Foundation, e Gastrointestinal Research Foundation.

La dedizione dell'équipe di ricerca e l'impegno delle organizzazioni finanziatrici illustrano che la chiave per svelare il mistero delle m.i.c.i. si trovi davvero in ricerche di questo tipo.

Gli studi dei ricercatori statunitensi e francesi sono state pubblicate nel numero del 31 Maggio di Nature.

apparso sempre più chiaro che queste malattie sono complesse dal punto di vista genetico perché diversi geni in varia combinazione ed interazione con l'ambiente ne possono essere responsabili. Possibili regioni candidate di geni coinvolti sono state individuate su una decina di cromosomi, anche se quelli con più conferme si trovano sul cromosoma 16, 12, 6 e 14. Data la complessità genetica di queste malattie è stato costituito anche un Consorzio Internazionale di Studio di cui fanno parte Italia, Belgio, Francia, Gran Bretagna, Finlandia, Australia, Canada e cinque centri Americani (Chicago,

Baltimora, New York, Pittsburgh, Los Angeles). Per l'Italia hanno contribuito una dozzina di centri ospedalieri ed universitari del GISC (Gruppo Italiano di Studio del Colon e Retto) e GISMII (Gruppo Italiano di Studio delle malattie infiammatorie intestinali) coordinate dall'ospedale di San Giovanni Rotondo (FG).

Il nostro centro ha cominciato già dal 1995 a raccogliere il DNA dei pazienti e familiari sani in famiglie in cui due o più componenti presentano la malattia, ed è stato subito evidente che per poter eseguire studi adeguati era necessaria la collaborazione di molti altri centri. Questa raccolta di famiglie (al momento oltre 150) è stata molto faticosa e lunga, anche perché non tutti i centri contattati hanno avuto la possibilità di destinare tempo ed interesse a questa ricerca. Ciononostante, grazie ai fondi che il (solo) Ministero della Sanità ci ha messo a disposizione fino ad adesso (200 milioni), anche in Italia questi studi sono in corso; sono stati studiati al momento 6 cromosomi e sono attualmente in corso di ricerca le mutazioni descritte dai colleghi francesi ed americani nonché lo studio di altri cromosomi. Che tipo di insegnamento si può trarre da questa vicenda:

1) la scoperta delle mutazioni di questo gene, il primo per il quale si hanno convincenti evidenze che sia coinvolto nella malattia di Crohn, segna come è stato detto "...la fine dell'inizio.." degli studi di genetica di queste malattie. Dopo cinque anni di ricerche con conferme e smentite, c'è

un qualcosa di più solido da approfondire per spiegare queste malattie e forse anche in un prossimo futuro dei possibili risvolti in campo terapeutico. D'altra parte la strada è ancora lunga; questo gene spiega solo circa un 15% dell'ereditarietà della malattia di Crohn, e le mutazioni finora note di queste gene sono state osservate solo in circa il 20% dei pazienti studiati.

2) Il secondo messaggio è che pur essendo partiti con qualche anno di ritardo, l'organizzazione di lavoro dei centri americani, il loro background culturale, e soprattutto i generosi finanziamenti di cui hanno beneficiato, ha consentito loro una bruciante accelerazione nel campo della conoscenza. Questo dovrebbe portare a riflettere sulla reale possibilità della ricerca in Italia in questo (come altri) campo (i), e anche sul ruolo che avrebbe potuto avere l'Associazione A.M.I.C.I.. Abbiamo cercato negli anni passati un aiuto da parte dell'Associazione pubblicando, sia sul giornalino dell'associazione lombarda che sul notiziario IBD Watch, il nostro progetto e chiedendo l'aiuto dell'associazione. Soltanto A.M.I.C.I. Puglia ci ha segnalato 3 famiglie. Credo che questo deve portarci a riflettere che se vogliamo veramente essere ATTORI dell'evoluzione e risoluzione di questo come di altri problemi della vita, dobbiamo fare seguire all'INFORMAZIONE anche l'AZIONE. !!

**Dr. Vito Annese, Resp. Centro M.I.C.I. e Laboratorio di Ricerca Molecolare U.O. Gastroenterologia, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)
vito.annese@tin.it fax 0882/411879**

NOVITÀ' NELLA TERAPIA MEDICA DELLA COLITE ULCEROSA

Gli obiettivi della terapia medica della colite ulcerosa sono quello di spegnere il processo infiammatorio nelle fasi di attività e prevenire le ricadute una volta raggiunta la remissione.

Sono due i criteri fondamentali da prendere in considerazione per un corretto approccio terapeutico delle fasi di attività della Colite Ulcerosa:

1. la gravità degli attacchi;
2. l'esatta estensione del processo infiammatorio.

In particolare è importante distinguere fra attacchi severi ed attacchi lievi-moderati e tra forme di colite distale (riguardante cioè il tratto terminale del colon) e di colite estesa.

Per quanto riguarda gli attacchi lievi-moderati, che costituiscono la maggioranza dei casi, è di fondamentale importanza distinguere tra forme di colite distale e forme di colite estesa, totale o subtotale.

Poiché le coliti distali rappresentano più di 2/3 dei casi, la terapia topica riveste un ruolo fondamentale nel trattamento di queste forme in quanto presenta due importanti vantaggi:

1. la possibilità di somministrare alte dosi del principio attivo direttamente sulla mucosa sede delle lesioni infiammatorie;

2. la riduzione del possibile assorbimento sistemico del farmaco rispetto alla somministrazione orale o parenterale.

Il principale avanzamento nel trattamento degli attacchi lievi-moderati è senz'altro nella messa in evidenza da parte di Azad Khan e coll.⁽¹⁾ che l'acido 5-aminosalicilico (5-ASA) rappresentava la parte attiva della sulfasalazina (SASP). Questa evidenza ha portato allo sviluppo di varie formulazioni di 5-ASA, sia topiche che orali, con vari meccanismi di rilascio del principio attivo a livello intestinale. Le formulazioni rettali di 5-ASA rappresentano la prima scelta terapeutica nelle fasi di attività lieve-moderata della colite distale. Clismi, gel e schiuma alla dose di 2-4 grammi al giorno sono indicati, grazie alla loro retroprogressione, per il trattamento delle forme di colite sinistra; le supposte sono invece la prima scelta terapeutica per il trattamento delle proctiti e proctosigmoiditi distali alla dose di 500 mg per due volte al giorno.

Due meta-analisi, che hanno preso in considerazione tutti gli studi controllati eseguiti nel periodo 1981-1995, hanno confermato che le formulazioni topiche di 5-ASA sono la prima scelta terapeutica, con percentuale di remissione clinica tra il 60-90 % e con un'efficacia superiore al placebo e agli steroidi tradizionali.

Per quanto riguarda le formulazioni orali di 5-ASA, tutte hanno mostrato un'efficacia superiore al placebo e simile

alla sulfasalazina, ma con un profilo di tollerabilità superiore alla molecola madre. La dose minima di efficacia sembra essere di 2 grammi al giorno e l'effetto sembra essere dose dipendente.

Il problema, ancora controverso in letteratura, è l'eventuale maggiore efficacia dell'associazione tra il 5-ASA orale e quello topico. Tuttavia, anche se i dati in letteratura non forniscono dati sufficienti a chiarire questo quesito, nella pratica clinica è preferibile utilizzare le formulazioni topiche da sole nelle forme di colite distali e la terapia combinata nelle forme di colite estesa.

Una valida alternativa alla terapia con 5-ASA è rappresentata dai nuovi corticosteroidi cosiddetti topici. Questi farmaci sono caratterizzati da una potente azione dopo somministrazione topica.

Essi sono inoltre caratterizzati da uno scarso assorbimento sistemico, con conseguente minima o assente soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, e quindi minore incidenza di effetti collaterali tipici degli steroidi tradizionali. I più conosciuti sono la budesonide ed il beclometasone dipropionato (BDP). Attualmente l'unico presente sul mercato italiano è il BDP che, somministrato come clismi, ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo e simile a quella degli steroidi tradizionali, senza peraltro determinare una significativa riduzione del cortisolo plasmatico.

Di recente è stata messa a punto una formulazione orale di BDP che ha la caratteristica di liberare il principio attivo nell'ileo terminale e lungo tutto il colon, come dimostrato con metodica scintigrafica. Abbiamo di recente concluso due grossi studi multicentrici italiani per valutare l'efficacia di questa formulazione.

Dott. Paolo Gionchetti - Dipartimento Medicina Interna e Gastroenterologia - Policlinico S.Orsola-Malpighi

(1) Azad Khan A.K. e coll. : An Experiment To Determine the Active Therapeutic Moiety of Sulfasalazine. Lancet 2 : 892-895, 1977

Nel primo studio controllato in doppio cieco il BDP orale (5 milligrammi al giorno) è stato confrontato con il 5-ASA orale alla dose di 2,4 grammi al giorno nel trattamento della CU in fase di attività lieve-moderata ad estensione variabile. Sono stati studiati 117 pazienti e, al termine delle 4 settimane, entrambi i farmaci hanno determinato una riduzione significativa dell'attività di malattia sia clinicamente che endoscopicamente.

Un secondo studio controllato in doppio cieco è stato condotto in 119 pazienti. Il BDP orale 5 mg al giorno è stato confrontato con il placebo nel trattamento di pazienti che non avevano risposto al 5-ASA orale dopo 4 settimane di trattamento alla dose di 3,2 grammi al giorno. Dopo 4 settimane, il BDP ha dimostrato un miglioramento clinico ed endoscopico significativamente superiore rispetto al placebo.

Nei pazienti intolleranti al 5-ASA, o con non completa risposta al 5-ASA o ai nuovi steroidi, è utile ricorrere agli steroidi tradizionali per via sistemica che presentano un effetto dose-dipendente. La dose di attacco è 40 mg al giorno, che è solo leggermente meno efficace dei 60 mg., ma con una significativa minore incidenza di effetti collaterali.

In conclusione i nuovi corticosteroidi, ed in particolare il BDP sia in formulazione topica che orale, rappresentano una valida opzione terapeutica nel trattamento della colite ulcerosa ad attività lieve-moderata. Sono attualmente in corso studi per valutarne l'efficacia, in associazione con altri farmaci, nei pazienti cortico-dipendenti e nei pazienti con malattia di Crohn attiva.

A PARTIRE DALLA PROSSIMA INIZIATIVA SONO IN OMAGGIO, PER TUTTI I SOCI, UTILI SCATOLETTE PORTAMEDICINE DA VIAGGIO, OFFERTE ALL'ASSOCIAZIONE DALLA CRINOS FARMACEUTICI. PER MOTIVI DI COSTO, NON POSSIAMO PROVVEDERE ALL'INVIO A CASA DEL SIMPATICO OMAGGIO. PARTECIPA, PERTANTO, SE PUOI, ALLE NOSTRE PROSSIME INIZIATIVE !

La nostra prossima iniziativa è di grande interesse, vista la rilevanza dei relatori e delle ricerche da loro effettuate. Tema della riunione è, infatti, fare il punto sullo stato della RICERCA su queste malattie, in Italia ed in Europa. L'incontro si terrà sabato 13 ottobre alle 9.30 presso il Club

Eurostar (atrio della Stazione FS di Genova-Brignole). La sede è stata scelta per agevolare la presenza dei soci provenienti dalle altre province e comuni liguri.

Diamo sommaria informazione dell'incontro, ricordando che arriverà a casa uno specifico invito.

“La ricerca sulle m.i.c.i.: nuove acquisizioni in campo genetico ed epidemiologico e possibili riflessi nella prevenzione e terapia”

Presiede:

Prof. Vincenzo SAVARINO

Ordinario di Cattedra di Gastroenterologia presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Genova

Intervengono:

Dr. Vito ANNESE

Responsabile Centro M.I.C.I. e Laboratorio di Ricerca Molecolare U.O. Gastroenterologia, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo (FG)

Prof. Reinhold STOCKBRUGGER

Ordinario di Cattedra di Gastroenterologia presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Maastricht, Olanda