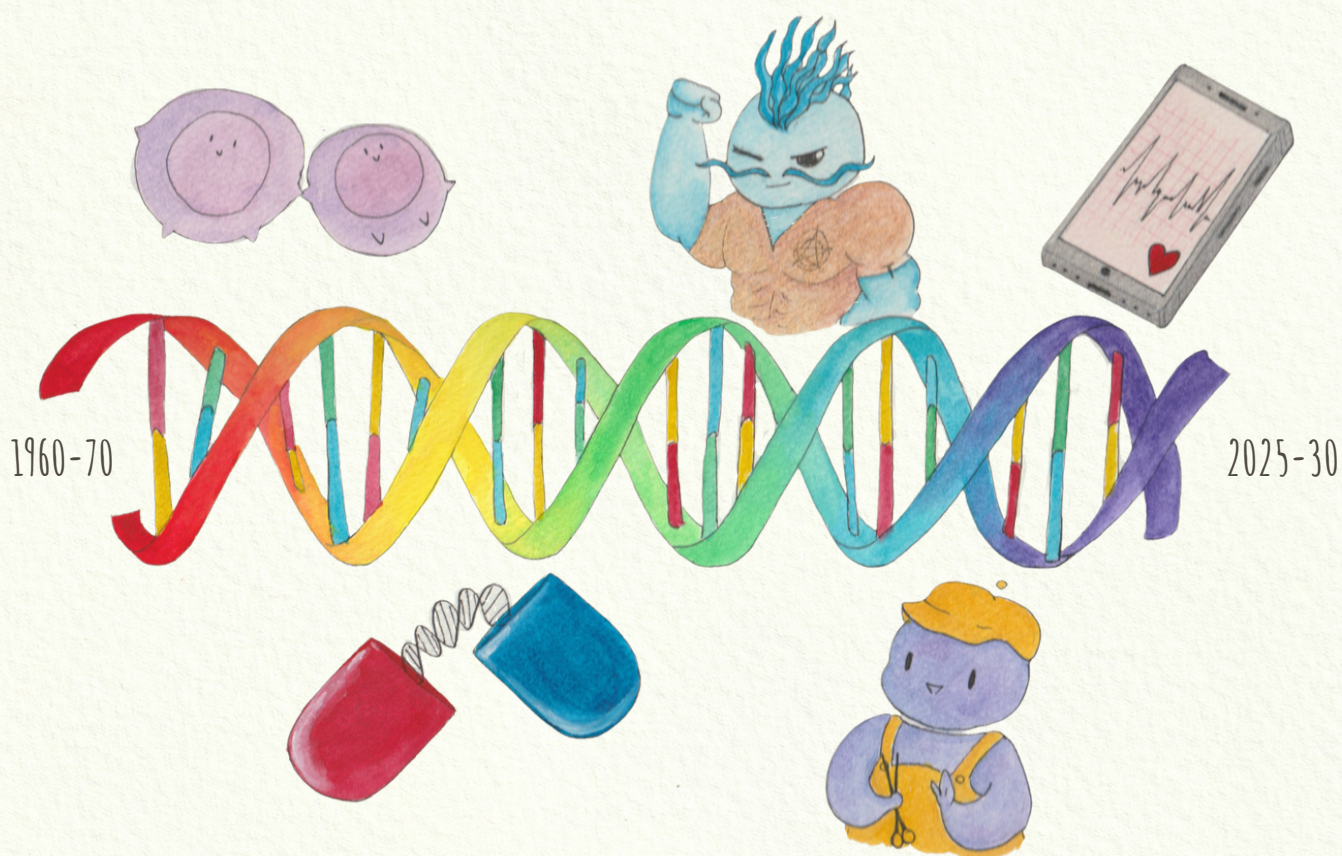


LE STORIE ILLUSTRATE

DI



TRATTE DAL PODCAST

RESHAPE - UN VIAGGIO NELLA MEDICINA DEL FUTURO

PUNTATA 1

DALLE TERAPIE AVANZATE
ALLE TERAPIE DIGITALI

LA MEDICINA DEL TERZO MILLENNIO



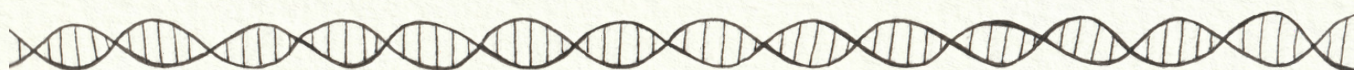
Nell'ultimo secolo la medicina è stata protagonista di una vera e propria rivoluzione: partendo dai farmaci più classici si è arrivati a ideare terapie innovative in cui il principio attivo sono geni, cellule o addirittura software.



ERBE OFFICINALI
ANTICHITÀ

VACCINO CONTRO IL VAIOLO
1796

ASPIRINA®
1899



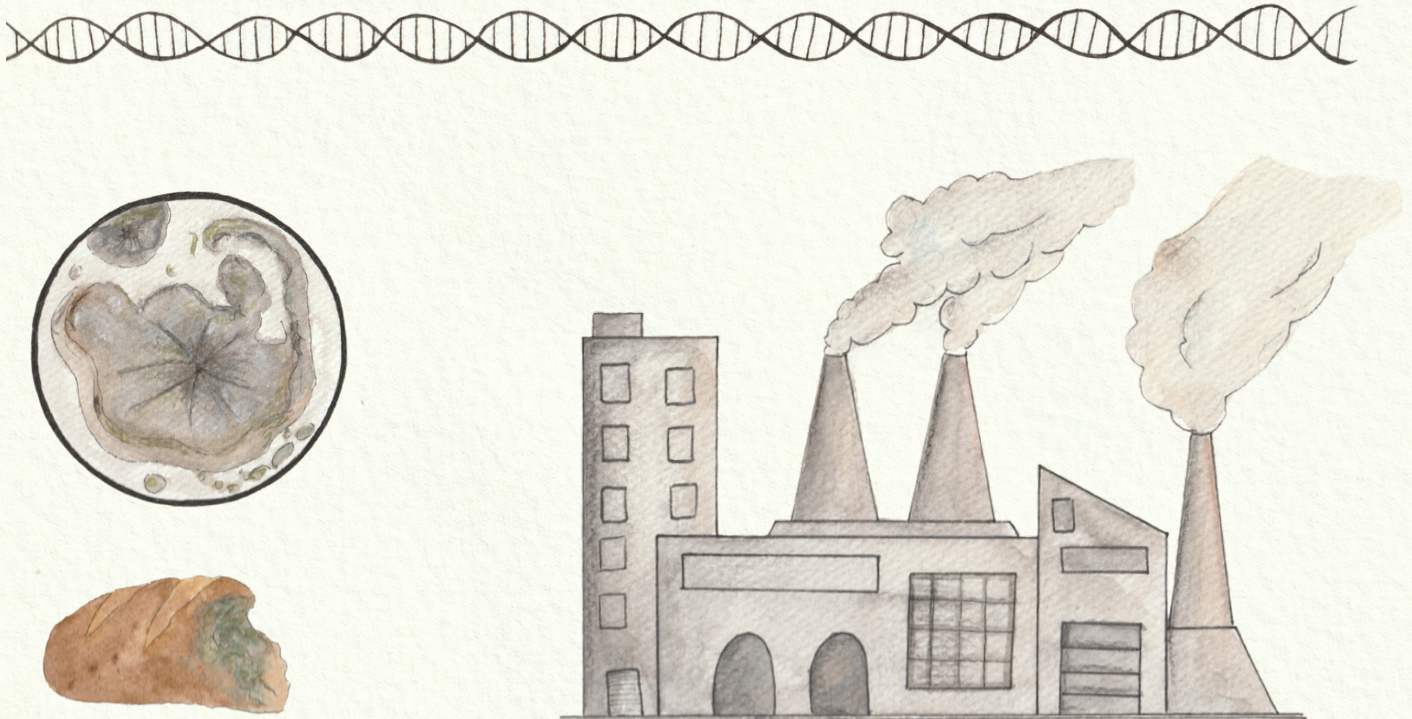
Nell'antichità, per trattare malattie e disturbi di varia natura, medici e curatori ricorrevano a preparati a base di piante o radici oppure a soluzioni galeniche, che però non riuscivano a sortire alcun effetto contro malattie come la peste o il vaiolo.

Quest'ultimo subì un colpo durissimo solo quando Edward Jenner, nel 1796, dimostrò l'efficacia di una prima versione del vaccino. A Jenner si deve la nascita di un filone di ricerca che oggi permette di salvare miliardi di vite.

nel 1899, con la nascita del marchio di fabbrica Aspirina®, si aprono definitivamente le porte alla farmacologia moderna.

SCOPERTA DELLA PENICILLINA
1928

SINTESI INDUSTRIALE DEI FARMACI
ANNI '50



Nel 1928 furono le scoperte di Alexander Fleming ad incrementare il ritmo del progresso in campo medico: la scoperta della penicillina, infatti, ha dato il via all'era degli antibiotici, grazie a cui è stato possibile curare un'ampia gamma di patologie prima fatali.

Nel giro di trent'anni è nata e si è sviluppata l'industria farmaceutica che, nel giro di qualche decennio, ha immesso sul mercato un gran numero di molecole di sintesi.

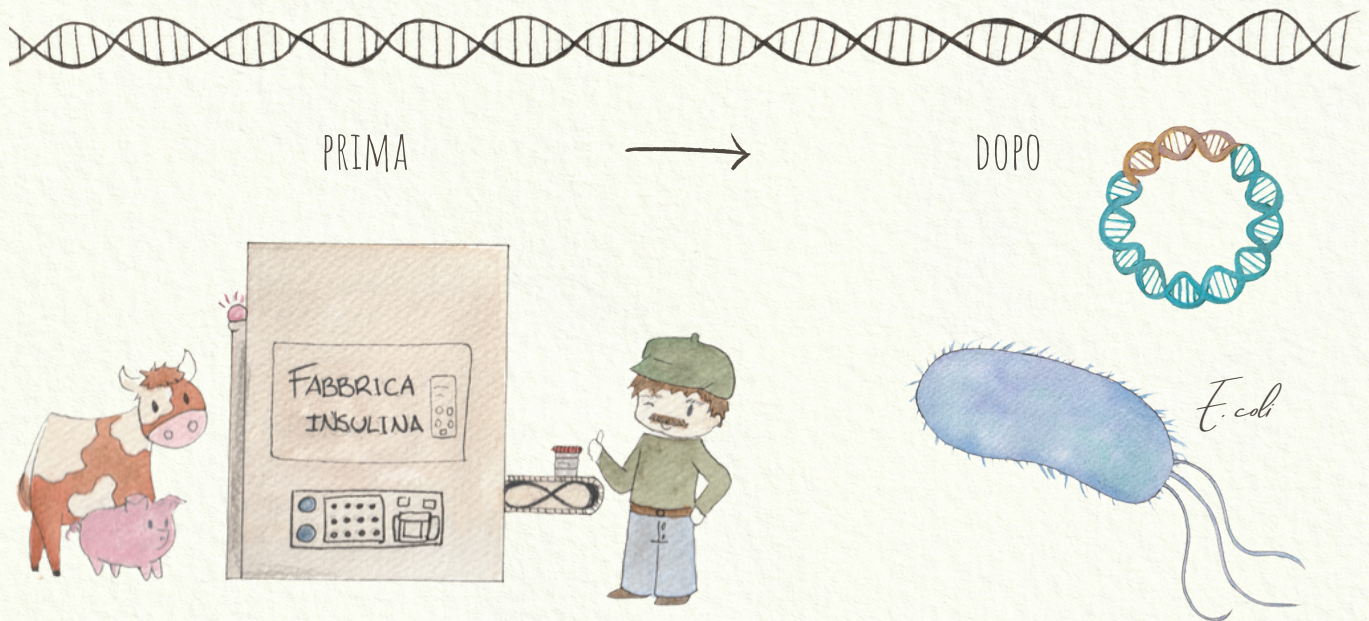
SCOPERTA DEL DNA 1953



Una data storica in questa storia è il 1953, anno in cui James Watson e Francis Crick descrissero la struttura del DNA. GRAZIE ALLA collaborazione di Maurice Wilkins e Rosalind Franklin, i due riuscirono a produrre il famoso modello della doppia elica e per il quale furono insigniti del Premio Nobel. Purtroppo, dal riconoscimento fu esclusa Franklin, i cui meriti sono stati riconosciuti molti anni più tardi.

La scoperta della struttura del DNA è stata l'innescò per una serie di nuove conoscenze e la messa a punto di innovative tecnologie. Una tra tutte, la tecnologia del DNA ricombinante.

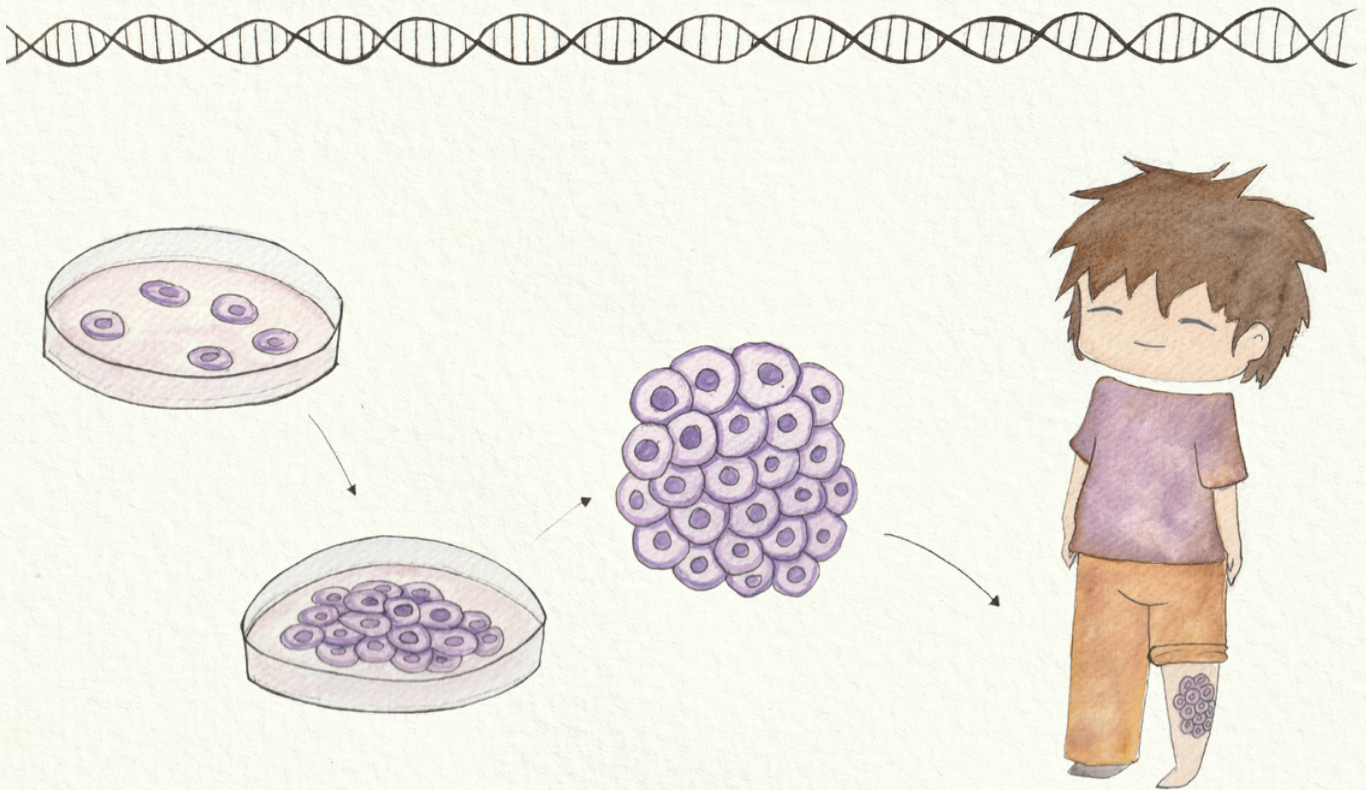
INSULINA RICOMBINANTE: IL PRIMO FARMACO BIOTECNOLOGICO ANNI '80



Negli anni '70 nasce l'ingegneria genetica e, in poco tempo, entra in scena il primo farmaco biotecnologico: l'insulina umana artificiale. I ricercatori sono stati in grado di introdurre il gene dell'insulina umana in un comune batterio intestinale, permettendo così la produzione industriale di una terapia per tenere sotto controllo il diabete.

Prima di allora, l'insulina veniva estratta chimicamente dalle ghiandole pancreatiche di cavalli e maiali provenienti dai macelli, ma metteva a rischio la salute umana. Dopo l'insulina, la tecnologia del DNA ricombinante si è rivelata fondamentale per proure molti altri ormoni.

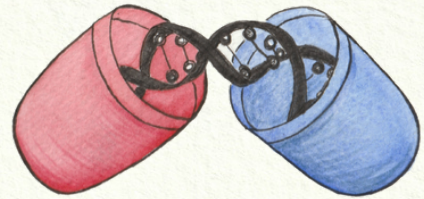
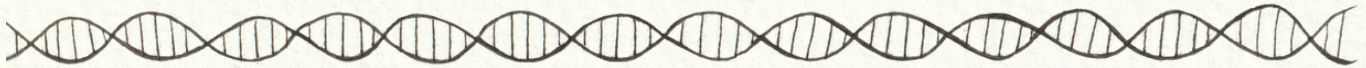
PRIMI STUDI CLINICI SULLA TERAPIA CELLULARE
ANNI '80



Nello stesso periodo venne messo in pratica per la prima volta il trapianto autologo di epidermide: a Boston, due ragazzi gravemente ustionati guarirono grazie a una pelle costruita in laboratorio partendo dalle loro stesse cellule sane.

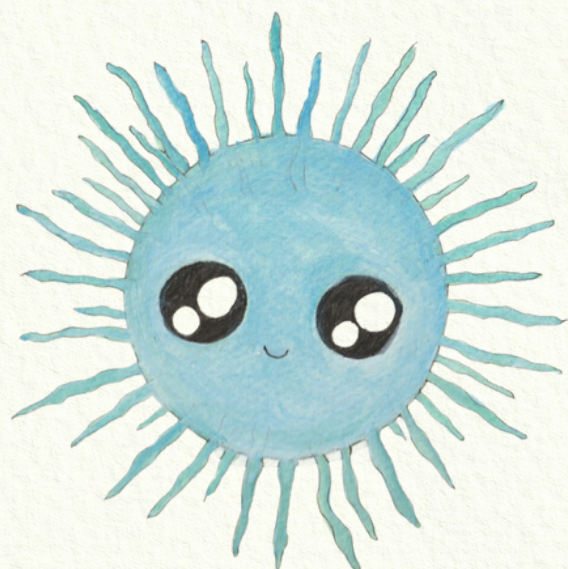
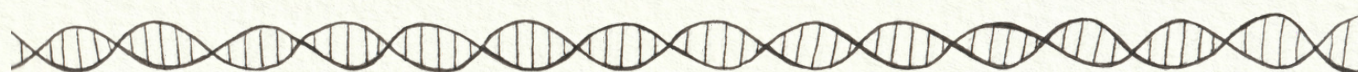
Grazie agli studi sulle cellule epiteliali portati avanti dal ricercatore americano Howard Green e dal suo collaboratore James Rheinwald, oggi abbiamo a disposizione una terapia salvavita per i grandi ustionati.

PRIMI STUDI CLINICI SULLA TERAPIA GENICA ANNI '90



La tecnologia del DNA ricombinante ha rappresentato la pietra fondante su cui è nata la terapia genica. Questo approccio innovativo consiste nell'utilizzo di un virus per veicolare all'interno delle cellule malate un gene terapeutico in grado di trattare gravi patologie direttamente alle loro basi genetiche.

I primi studi clinici sulla terapia genica sono stati avviati negli anni '90: da allora gli sviluppi sono stati notevoli e costellati di grandi successi, ma anche dei fallimenti che fanno parte della ricerca scientifica.



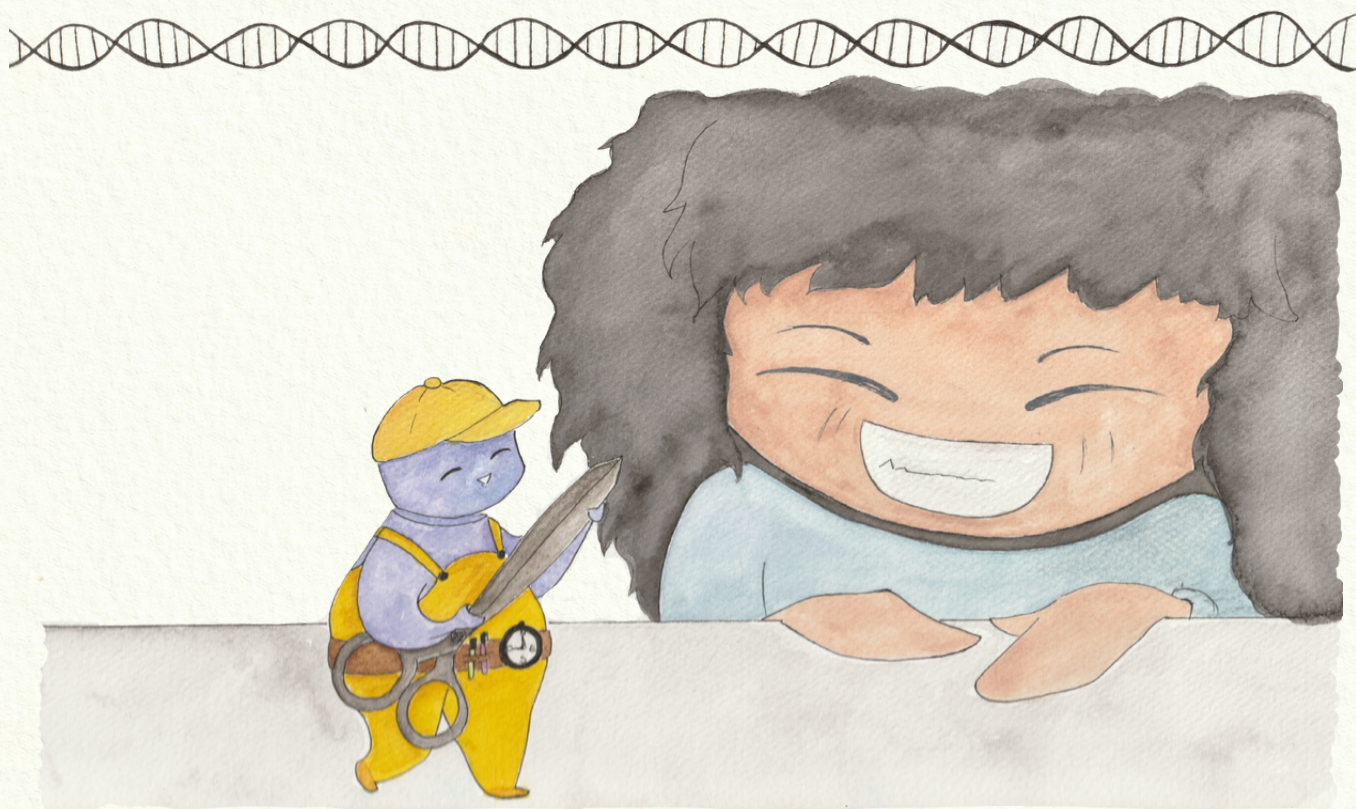
LINFOCITA T



CAR-T

Con il nuovo millennio anche i tumori entrano nel mirino della terapia genica: la ricerca clinica punta sempre di più alle terapie a base di cellule CAR-T. Gli scienziati, infatti, hanno imparato a manipolare geneticamente i linfociti T in maniera tale da potenziarli - come se fossero dei super-soldati - e addestrarli a riconoscere le cellule tumorali. La risposta immunitaria così avviata permette di distruggere le cellule maligne.

Le CAR-T, come tutte le terapie geniche, puntano a essere un trattamento definitivo per la malattia.



Protagonista indiscussa della scena di questi ultimi anni è CRISPR, innovativa tecnica di manipolazione del DNA utilizzata ormai in tutti i laboratori del mondo. Il sistema CRISPR viene spesso paragonato a un coltellino svizzero multiuso perché è un unico strumento che comprende diversi "kit" in grado di tagliare e correggere il DNA, riscriverne alcune parti e silenziarne altre. È la punta di diamante della tecnologia nota come editing genomico.

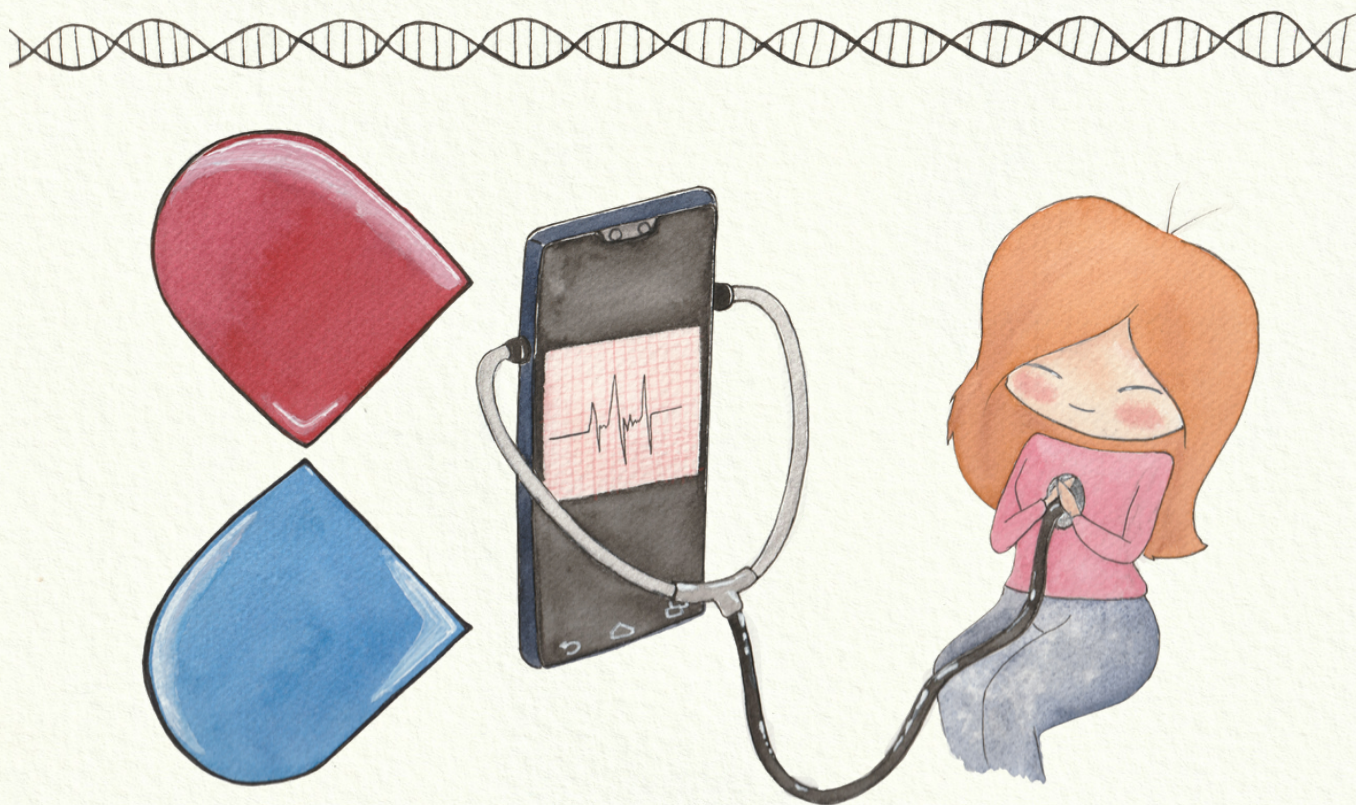
l'impatto di CRISPR ha toccato ambiti diversissimi e sta scrivendo un nuovo e avvincente capitolo della storia del DNA.

ARRIVANO LE TERAPIE AVANZATE...
2009-2021



Tutte le innovazioni terapeutiche fino a qui descritte segnano la terza era della farmacologia e stanno letteralmente ridisegnando il futuro della medicina.

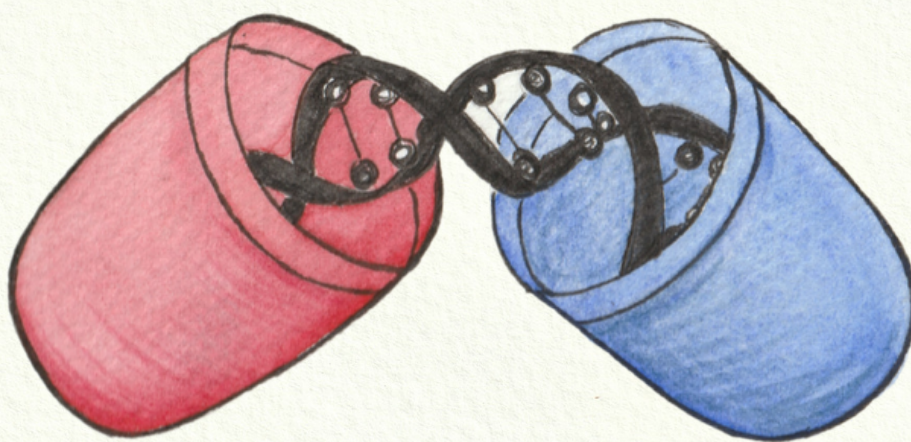
Dal 2009, anno in cui la prima terapia avanzata è stata autorizzata in Europa, a settembre 2021 siamo arrivati a ben 14 terapie avanzate attualmente in commercio, di cui 7 sono disponibili anche in Italia. Un trend in costante crescita: gli esperti prevedono che nel prossimo decennio si potrebbe arrivare all'approvazione di oltre 50 nuove terapie avanzate nel mondo.



Nel panorama della medicina del futuro hanno fatto la loro comparsa anche le terapie digitali: in questo caso il principio attivo non è più una molecola, una cellula o un gene ma un software. Non si tratta di semplici app ma di interventi terapeutici veri e propri, basati su evidenze scientifiche raccolte e validate, che puntano alle malattie croniche, dipendenze, disturbi del comportamento e disordini neurologici. La prima terapia digitale è stata approvata negli Stati Uniti nel 2017 e nei prossimi anni vedremo sempre più questa tecnologia al servizio di medici e pazienti.

PUNTATA 2

UN VIAGGIO LUNGO 50 ANNI LA TERAPIA GENICA



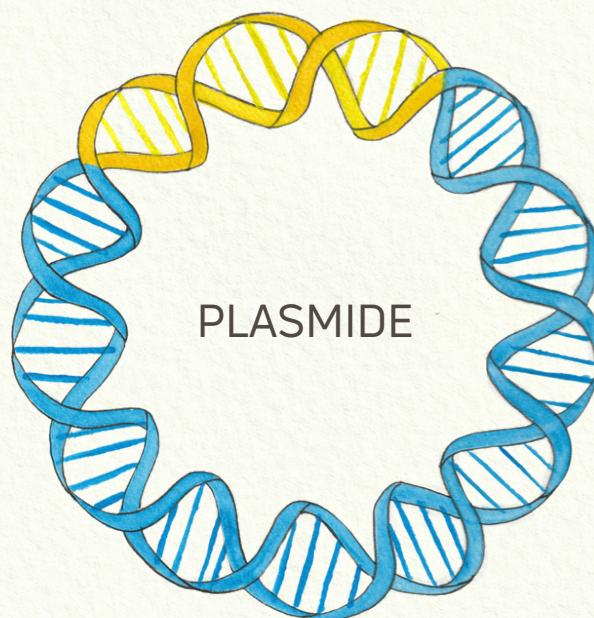
Tra le diverse terapie avanzate e di precisione, la terapia genica è una delle prime ad essere state ideate.

L'obiettivo è trattare una patologia mirando direttamente alle sue basi genetiche: un approccio rivoluzionario in grado di ribaltare totalmente il concetto stesso di terapia.



L'INGEGNERIA GENETICA

Il DNA ricombinante è una tecnologia nata negli anni '70 grazie alla quale è possibile isolare, tagliare e combinare brevi sequenze di DNA per poi trasferirle in cellule fatte crescere in laboratorio. Questo DNA creato *ad hoc* – che è spesso una piccola molecola circolare chiamata plasmide – dà le istruzioni alle cellule per produrre determinate proteine.



Nel 1972, il premio Nobel Paul Berg riuscì a combinare il DNA del batterio *Escherichia coli* con quello di un virus di scimmia, creando la prima molecola di DNA composta da sequenze di organismi diversi, chiamata anche "DNA ibrido". La tecnologia del DNA ricombinante ha sancito la nascita di un settore di ricerca nuovo, basato sulla manipolazione del codice genetico, che nel giro di alcuni decenni ha consegnato al mondo la terapia genica.

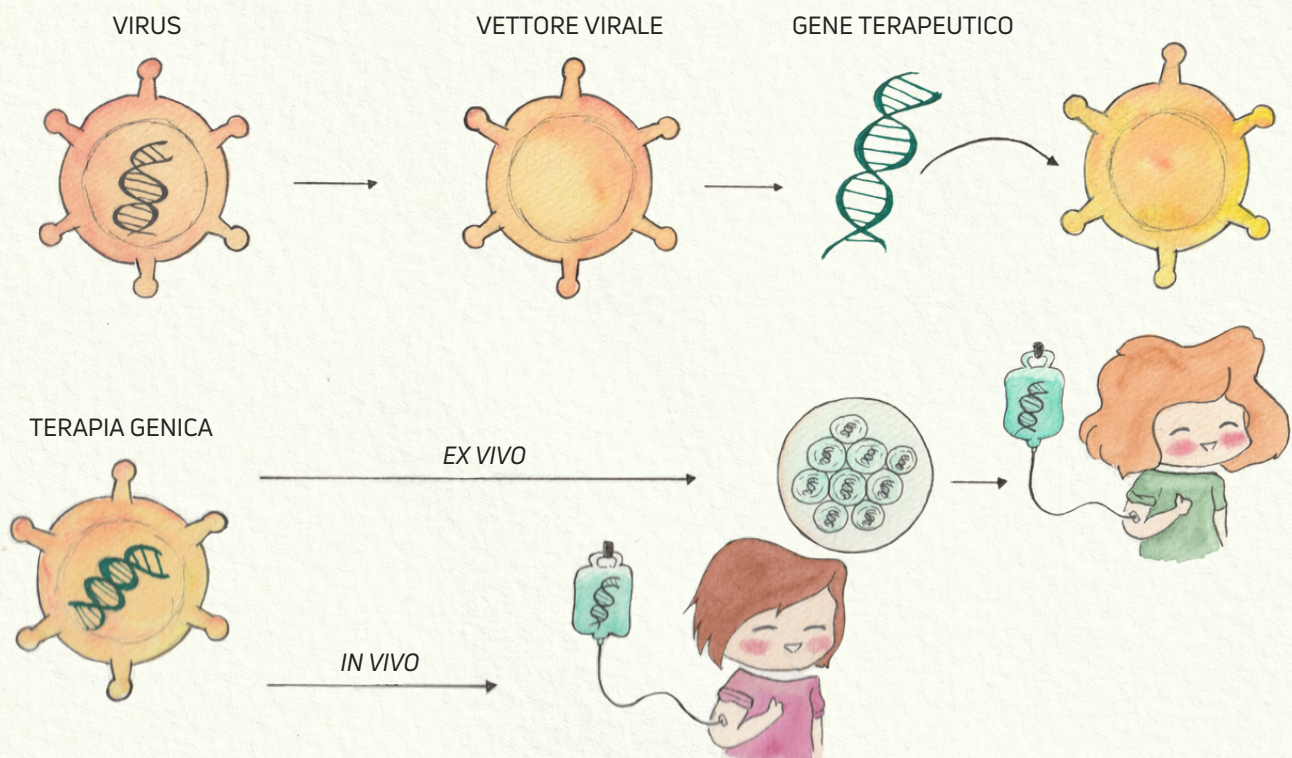
DAVID VETTER: LA STORIA DEL BAMBINO BOLLA



Le prime sperimentazioni della terapia genica furono rivolte a rare e gravi malattie del sistema immunitario come le immunodeficienze combinate. David Vetter, affetto da una di queste immunodeficienze, è passato alla storia come il primo "bambino bolla": trascorse tutta la sua vita all'interno di una bolla di plastica, isolato dal mondo e, soprattutto, dai più comuni virus e batteri. Per lui, una banale infezione avrebbe potuto rappresentare una minaccia mortale. David è morto a 12 anni, a seguito di un tentativo di trapianto di midollo osseo, e la sua storia è divenuta il simbolo di tutti quei malati ai quali la medicina per lungo tempo non ha potuto dare una soluzione. Storia che è arrivata anche al grande pubblico grazie al film *"The boy in the plastic bubble"*, interpretato da un giovane John Travolta.



COME FUNZIONA LA TERAPIA GENICA?



La terapia genica si basa sul concetto di “cavallo di Troia”: gli scienziati usano dei vettori per introdurre nelle cellule del paziente le informazioni utili per correggere il difetto genetico. Questi vettori sono generalmente dei virus svuotati del loro contenuto genomico e resi innocui. La procedura può essere realizzata in due modi: nel caso della terapia genica *ex vivo* le cellule vengono prelevate dal paziente, modificate geneticamente in laboratorio e poi reinfuse nel corpo del paziente; nel caso della terapia genica *in vivo*, invece, il gene terapeutico viene somministrato direttamente nell'organismo del paziente, ad esempio tramite una infusione endovena. In entrambi i casi, si tratta di una terapia “one shot”, ovvero somministrata una volta sola.

JESSE GELSINGER



Negli anni '90 la ricerca clinica nell'ambito della terapia genica comincia a decollare e per la prima volta si intravede uno spiraglio di speranza per gravi malattie considerate incurabili. Purtroppo, nel 1999 arriva una battuta di arresto: Jesse Gelsinger - un ragazzo affetto da una rara malattia che colpisce il fegato (deficit di ornitina transcarbamilasi) - muore durante uno studio clinico. Diversi trial clinici vengono interrotti e l'intero settore della ricerca sulla terapia genica rallenta. Riesce a ripartire a pieno regime solo una decina di anni dopo con un quadro di regole più rigide, soprattutto nel campo delle sperimentazioni cliniche.

L'ECCELLENZA ITALIANA

L'Italia è considerata la culla della terapia genica: la prima terapia *ex vivo* autorizzata al mondo è stata ideata all'Istituto San Raffaele-Telethon per la Terapia Genica di Milano, grazie al contributo di Luigi Naldini e Alessandro Aiuti, e dal 2016 è una terapia salvavita per i bambini affetti da ADA-SCID (una rara e grave immunodeficienza combinata simile a quella che aveva colpito David Vetter). Un'altra ricerca pionieristica "made in Italy" è quella guidata da Michele De Luca dell'Università di Modena e Reggio Emilia per la messa a punto di una terapia genica per una forma di epidermolisi bollosa, rara e devastante malattia che colpisce la pelle. Sul fronte delle CAR-T, l'ultima frontiera della terapia genica per combattere i tumori, Franco Locatelli dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma è un nome di fama mondiale.



FRANCO LOCATELLI



MICHELE DE LUCA

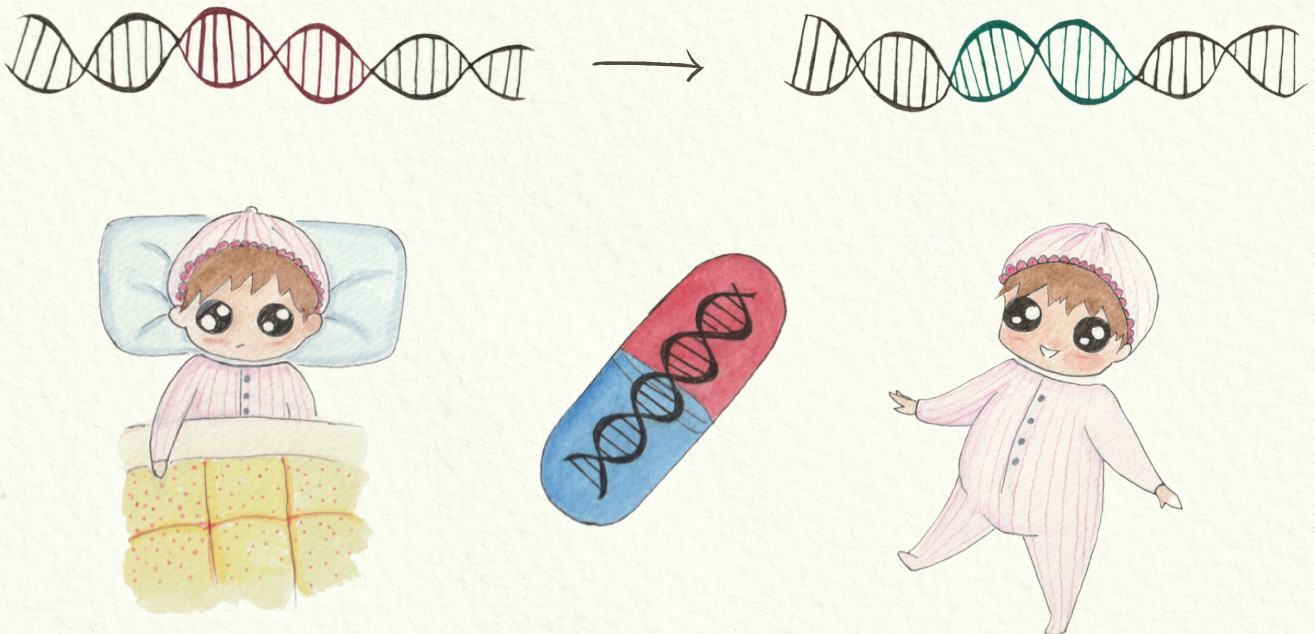


LUIGI NALDINI



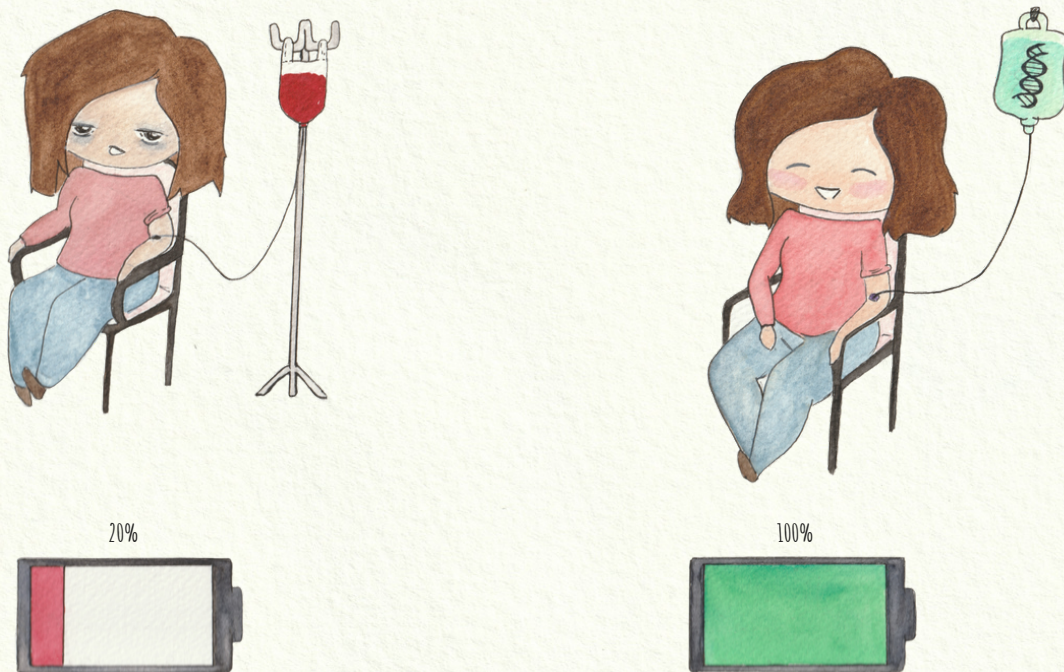
ALESSANDRO AIUTI

L'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE



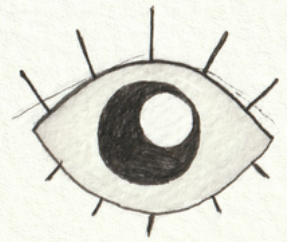
Un recente e straordinario successo della terapia genica è quello ottenuto contro l'atrofia muscolare spinale (SMA), una malattia genetica neuromuscolare che si può manifestare sin dalla nascita. Il difetto genetico causa una perdita rapida e irreversibile dei motoneuroni, compromettendo diverse funzionalità muscolari (movimento, nutrizione, respirazione). La prima terapia genica per la SMA è stata autorizzata nel 2020 in Europa e nel 2021 in Italia. Una terapia che sta radicalmente rivoluzionando la storia naturale di questa grave patologia.

LA BETA-TALASSEMIA



Un'altra importante patologia per cui è stata messa a punto una strategia di terapia genica è la beta-talassemia. Questa patologia è causata da una mutazione che colpisce un gene responsabile della corretta sintesi dell'emoglobina: ne consegue una grave carenza di emoglobina e un difetto nel trasporto dell'ossigeno nel sangue. La terapia genica permette alle persone colpite da questa mutazione di non essere più dipendenti dalle trasfusioni di sangue di routine, migliorando la situazione dal punto di vista della salute ma anche della qualità della vita.

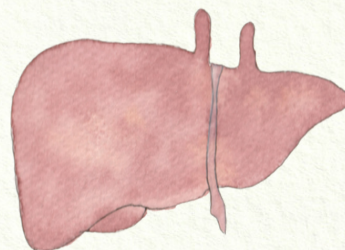
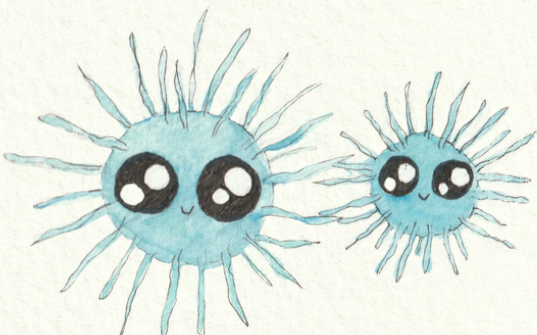
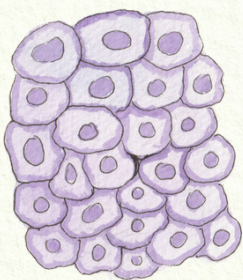
LA RICERCA VA AVANTI



Con i progressi della ricerca, sono sempre più numerose le malattie che stanno entrando nel mirino della terapia genica. Per alcune di queste una terapia genica è già disponibile per i pazienti: ne sono un esempio una forma di distrofia retinica ereditaria o la leucodistrofia metacromatica.



Per tante altre, che includono la distrofia muscolare di Duchenne, la fibrosi cistica, la sindrome di Wiskott-Aldrich (caratterizzata da deficit del sistema immunitario), varie malattie genetiche che colpiscono il metabolismo ecc... la ricerca va avanti a ritmo sostenuto.



QUANTE SONO LE TERAPIE GENICHE AUTORIZZATE?

5 TERAPIE GENICHE AUTORIZZATE



11 TERAPIE GENICHE AUTORIZZATE



A settembre 2021 le terapie avanzate autorizzate per l'Immissione in Commercio in Europa sono arrivate a quota 14. Di queste, ben 11 sono terapie geniche di cui 9 quelle approvate solo negli ultimi 3 anni. Numeri che mostrano come questo settore stia velocemente cambiando il panorama della medicina. In Italia le terapie geniche approvate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sono 5 e, come negli altri Paesi, siamo di fronte ad un trend in costante aumento.

PUNTATA 3

ADDESTRARE IL SISTEMA IMMUNITARIO PER
COMBATTERE I TUMORI

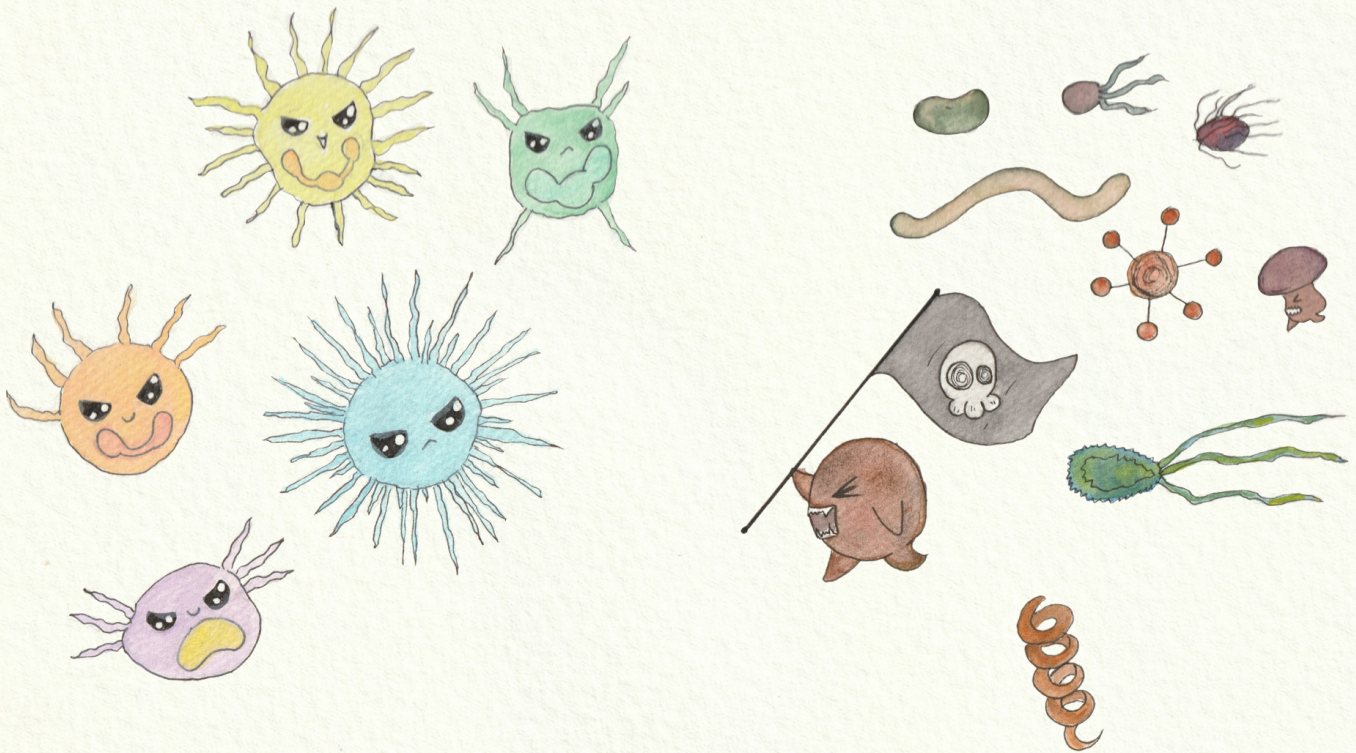
LE TERAPIE CAR-T



Le terapie CAR-T sono considerate l'ultima frontiera della lotta al cancro. L'idea di partenza è di combattere i tumori come se fossero un'infezione, ovvero armando il sistema immunitario del paziente in modo da riconoscere le cellule tumorali e annientarle.

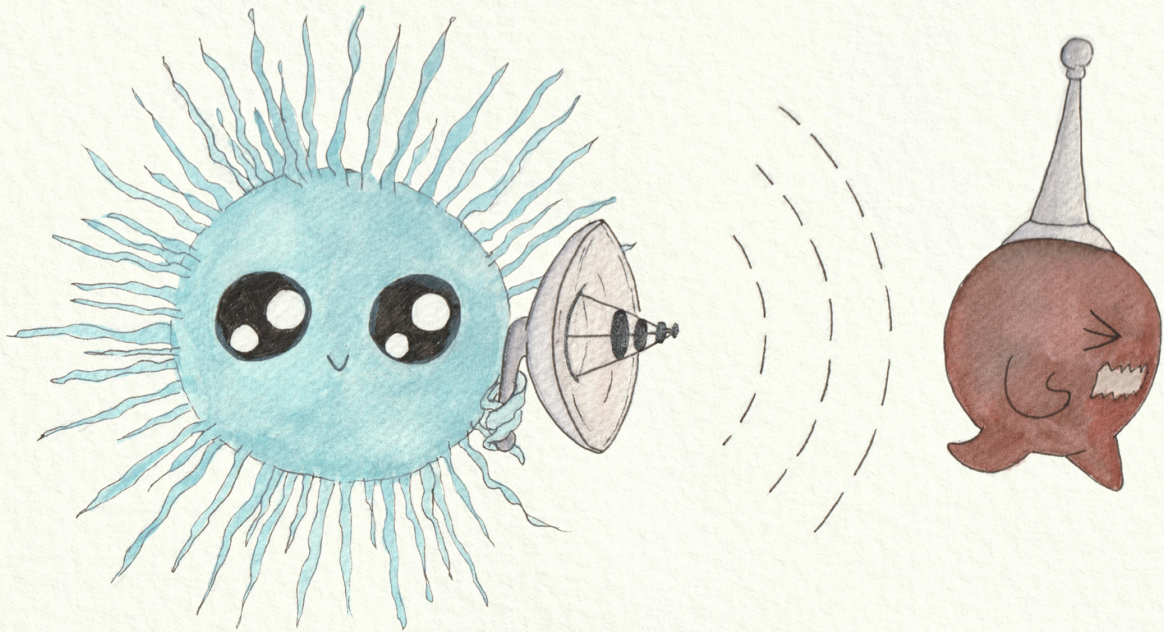


IL SISTEMA IMMUNITARIO



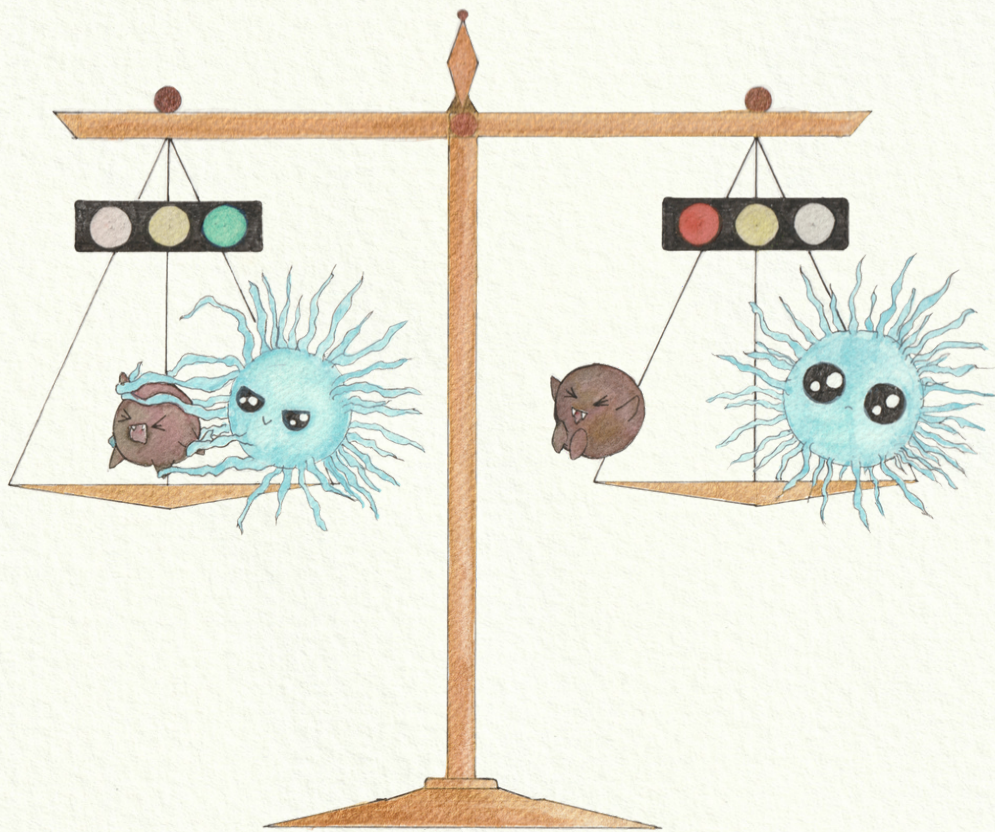
Dentro ogni persona c'è un potente esercito, composto di cellule e molecole, pronto a difendere l'organismo dagli attacchi di patogeni esterni (quali virus, batteri e funghi) o di cellule dannose (come quelle tumorali) che ne mettono a rischio la salute. Si tratta del sistema immunitario: un macchinario complesso e sofisticato del quale fanno parte i linfociti T, un tipo specifico di globuli bianchi.

ADDESTRARE I LINFOCITI T



I linfociti T hanno la capacità di identificare le cellule tumorali riconoscendo delle "antenne", denominate antigeni, che queste espongono sulla loro superficie. Una volta individuate le cellule nocive, i linfociti T sono in grado di sferrare un attacco mirato. Purtroppo, però alcune cellule tumorali sono molto subdole: riescono ad escogitare strategie per diventare invisibili ai linfociti T e ad eludere così il sistema di difesa del nostro organismo. Negli anni, i ricercatori hanno imparato a modificare geneticamente le cellule T per rinforzare le loro potenzialità e trasformarle in un corpo di "forze speciali" per la lotta ai tumori.

I CHECKPOINT IMMUNITARI



Ma per poter addestrare i linfociti T, i ricercatori hanno dovuto prima scoprire come funziona la fine regolazione del sistema immunitario. Questa si basa su proteine che agiscono come acceleratori o freni: esistono molecole che segnalano la necessità di avviare un attacco rapido e tempestivo contro i nemici, mentre altre indicano il "cessate il fuoco" per evitare che anche le cellule e i tessuti sani possano essere danneggiati. Queste molecole regolatrici prendono il nome di checkpoint immunitari.

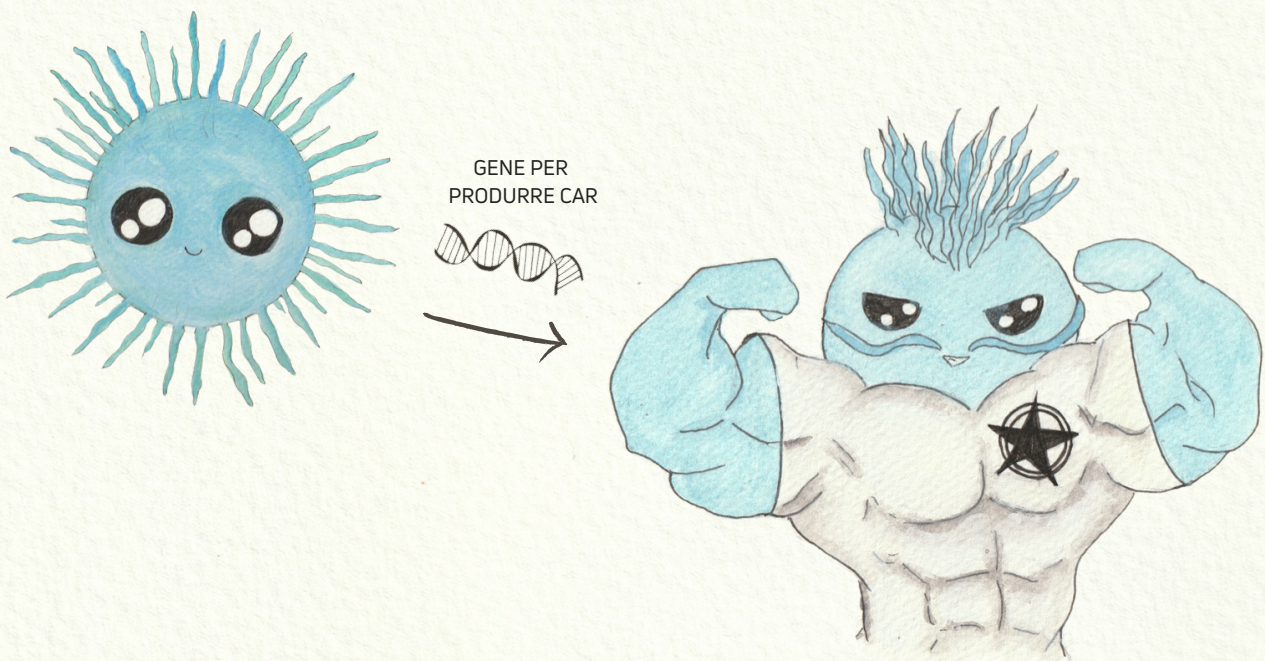
LA NASCITA DELLE CAR-T



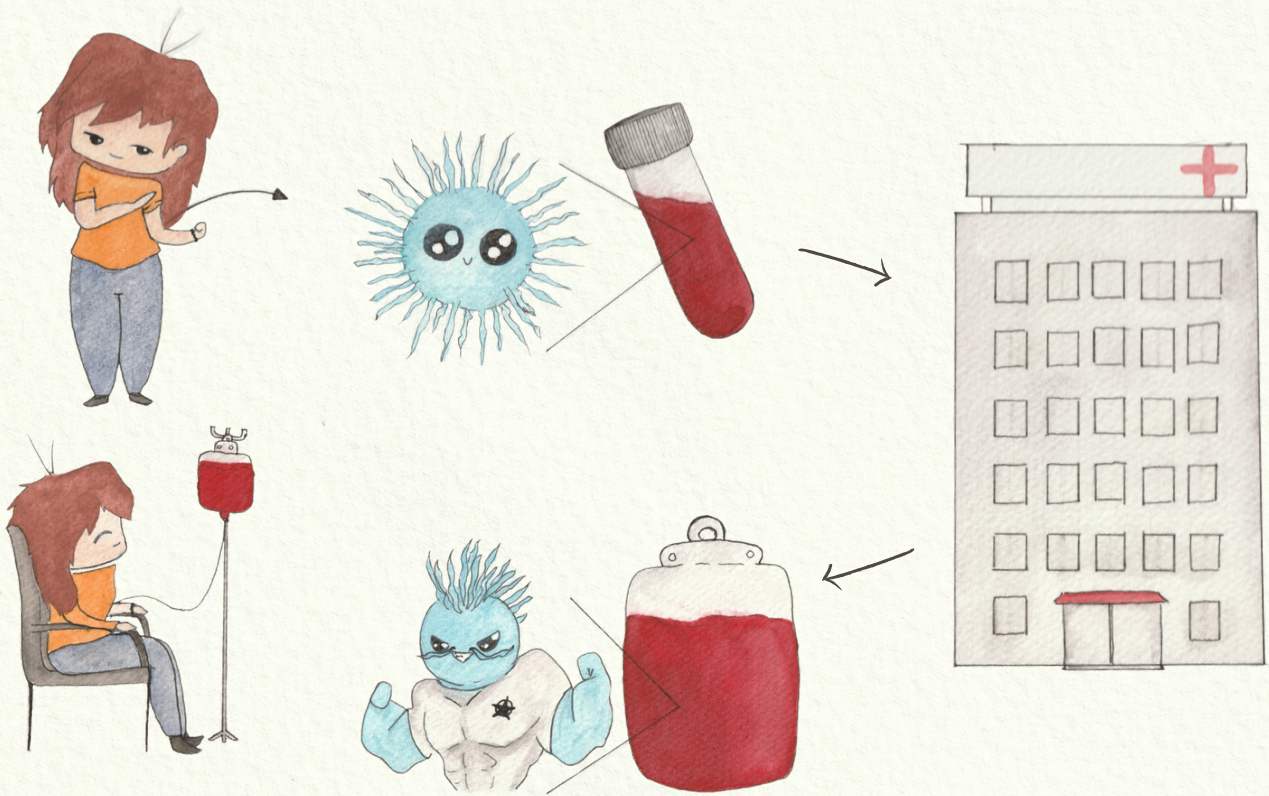
CARL JUNE

Fu grazie a Carl June, famoso immunologo statunitense che, nei primi anni duemila, si arrivò all'assemblaggio del primo CAR in grado di riconoscere l'antigene espresso sulle cellule dei tumori del sangue.

Grazie alle più moderne tecniche di manipolazione del DNA i ricercatori sono riusciti a potenziare i linfociti T. Queste cellule vengono equipaggiate di uno speciale recettore – chiamato tecnicamente CAR, ovvero Recettore Chimerico per l'Antigene – che è in grado di individuare in maniera molto efficace l'antenna delle cellule tumorali, bloccando così eventuali vie di fuga da parte delle cellule dannose. Da qui nasce il termine "terapie a base di cellule CAR-T".



MA COME SI PRODUCONO LE CAR-T?



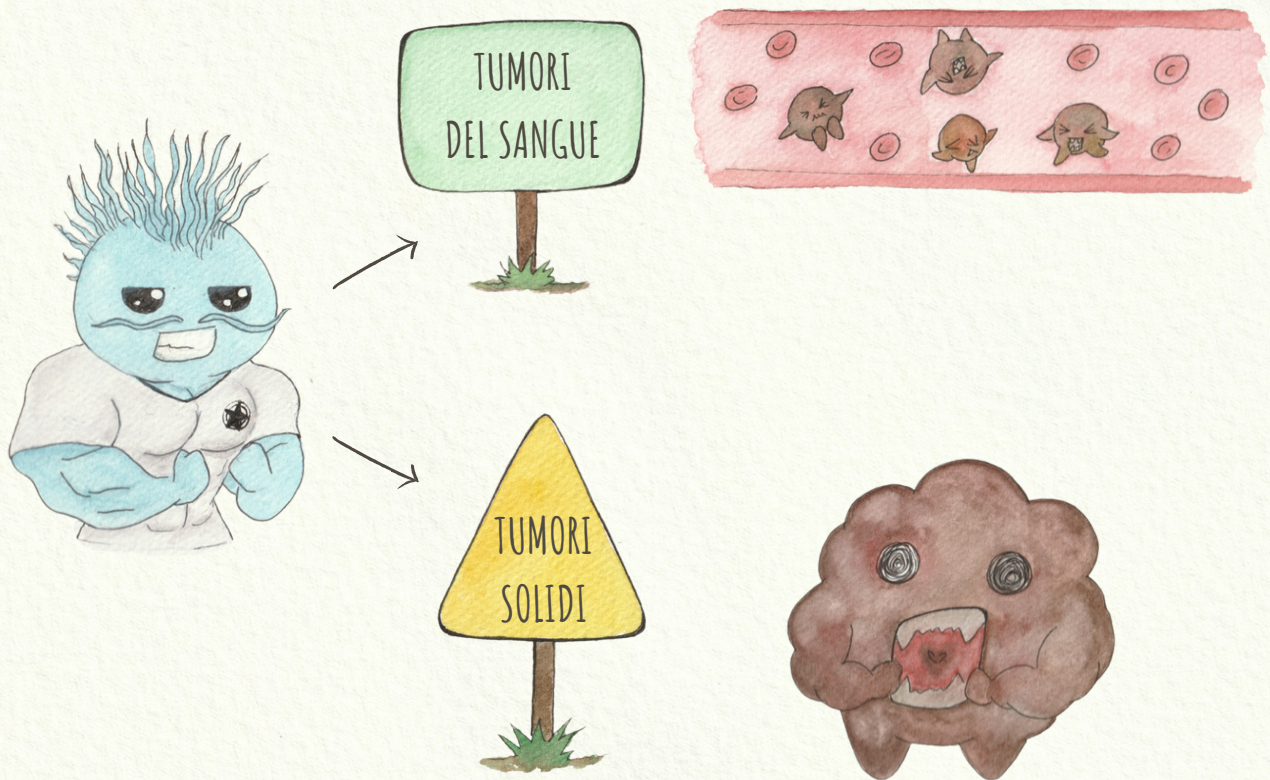
Una prima caratteristica delle CAR-T è che sono terapie personalizzate, ovvero vengono prodotte a partire dalle cellule del paziente che deve essere trattato. I linfociti T vengono prelevati dal paziente, separati dagli altri elementi del sangue e poi inviati presso le officine specializzate, in cui avviene la manipolazione genetica. Da qui i linfociti T "potenziati" vengono rispediti al centro clinico dove saranno somministrati, per via endovenosa, al paziente che li attende. Un processo molto complesso che richiede infrastrutture specializzate e team sanitari multidisciplinari.

LA STORIA DI EMILY



Nel 2012 Emily Whitehead è stata la prima paziente pediatrica ad essere trattata con una terapia CAR-T sperimentale: aveva 7 anni ed era affetta da una forma di leucemia linfoblastica acuta particolarmente resistente alle terapie standard. I medici provarono a curarla con tutto le terapie allora a disposizione, ma senza successo. Emily fu reclutata in uno dei primi studi clinici per sperimentare le nuove terapie CAR-T e ricevette così l'infusione dei linfociti T potenziati che le salvarono la vita. Oggi, a distanza di quasi 10 anni, Emily sta bene e ha completamente superato la malattia.

I TUMORI NEL MIRINO DELLE CAR-T



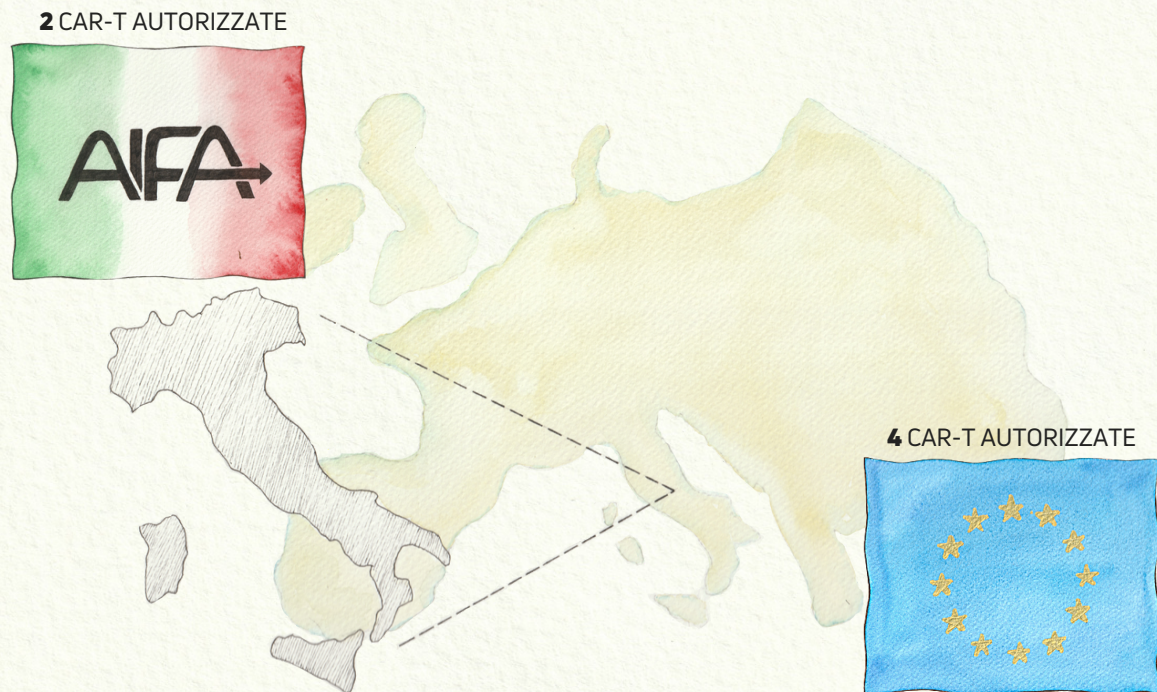
I tumori del sangue, come i linfomi e le leucemie, sono stati il banco di prova ideale per le CAR-T poiché le cellule bersaglio circolano nel sangue o nel sistema linfatico e sono facilmente raggiungibili. Adesso, la sfida degli scienziati è spostare il mirino sui tumori solidi. Gli scogli da affrontare sono molti, tra questi l'antigene a cui puntare e le difficoltà di accesso al tumore che, mentre cresce, crea intorno a sé meccanismi di protezione difficili da superare. Lo sviluppo di terapie CAR-T in grado di combattere i tumori solidi sarebbe una nuova rivoluzione per la medicina.

CAR-T PRONTE ALL'USO



Un'altra grande sfida è quella di produrre CAR-T allogeniche, ovvero non personalizzate per un unico paziente ma destinate ad un numero più ampio di pazienti. Questa nuova tipologia di CAR-T - su cui stanno lavorando diversi laboratori in tutto il mondo, compresa l'Italia - permetterebbe di diminuire la complessità di produzione, abbassare i costi e di avere delle terapie "pronte all'uso" per un numero sempre crescente di tumori e, soprattutto, di pazienti.

LE CAR-T AUTORIZZATE IN EUROPA



A settembre 2021, le CAR-T che hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa hanno raggiunto quota 4 e, di queste, 2 sono approvate anche in Italia. I bersagli principali di queste terapie sono alcune forme di leucemie e linfomi recidivanti o resistenti alle terapie standard, mentre l'ultima CAR-T ad aver avuto il semaforo verde europeo è rivolta contro alcune forme di mieloma multiplo. La speranza è che sia presto disponibile anche in Italia.

PUNTATA 4

EDITING GENOMICO 2.0

CRISPR



CRISPR è un'innovativa tecnica di manipolazione del DNA che sta rivoluzionando il mondo delle biotecnologie e aprendo nuovi orizzonti terapeutici e diagnostici. La scoperta di questo nuovo strumento di editing genomico è valsa un premio Nobel tutto al femminile nel 2020.



MANIPOLARE IL DNA



Nel DNA umano sono racchiuse le istruzioni per la vita, un "testo" lunghissimo – circa 3 miliardi di lettere – scritto in un alfabeto un po' particolare, composto da sole 4 lettere: A, T, C e G. Queste informazioni sono suddivise e racchiuse in circa 20mila geni, cioè sequenze in grado di svolgere una funzione specifica, ad esempio produrre una proteina.

Negli anni '70 l'avvento dell'ingegneria genetica ha aperto una finestra sulla manipolazione del DNA. Con il passare dei decenni le tecnologie si sono evolute fino alla messa a punto di sistemi di editing genomico che permettono di "riscrivere" alcune lettere del DNA

CHE COS'È CRISPR?



La tecnica più sofisticata e famosa di editing genomico è CRISPR: una macchina molecolare capace di modificare in modo preciso una sequenza di DNA. Spesso descritta come un coltellino svizzero, nella sua versione base è formata da una guida a RNA (una "bussola"), che riconosce il pezzetto di DNA da correggere, e da una proteina in grado di tagliare il DNA nel punto indicato (una "forbice"). Una volta tagliato, il DNA può essere aggiustato dai meccanismi di riparazione della cellula oppure viene utilizzato uno stampo da copiare per inserire la correzione voluta. Nelle sue versioni successive, CRISPR ha acquisito altre funzioni: ad esempio, modificare una lettera senza tagliare il DNA, come se si usassero gomma e matita, o indicare segmenti specifici di DNA, come se fosse un evidenziatore.

LA SCOPERTA DI CRISPR

CRISPR è stata scoperta nei batteri, dove funziona come una specie di sistema immunitario che riconosce e neutralizza i virus che li infettano. Da allora, CRISPR è utilizzata nei laboratori di tutto il mondo e le sue potenzialità sono uscite allo scoperto: uno strumento efficace e preciso, più semplice da usare rispetto ad altre tecniche conosciute e molto più flessibile.



Ma la storia di CRISPR inizia nel 1993, anno in cui il microbiologo Francisco Mojica stava studiando alcune specie di organismi unicellulari, isolate nelle paludi salate di Santa Pola in Spagna.

Analizzando il DNA di questi organismi, il ricercatore notò una struttura curiosa: più copie di una sequenza palindromica che si ripeteva a intervalli regolari. Proseguendo con le sue ricerche, trovò quelle sequenze particolari anche in altri procarioti e le battezzò proprio CRISPR.



FRANCISCO MOJICA

INIZIA LA "CRISPeRIVOLUZIONE"



EMMANUELLE CHARPENTIER

JENNIFER DOUDNA

Dopo anni di ricerca, la descrizione puntuale di questa tecnica di editing genomico è stata pubblicata nel 2012 su *Science*: le autrici sono le due pioniere di CRISPR Emmanuelle Charpentier, direttrice al Max Plank Institute di Berlino, e Jennifer Doudna, professoressa di biochimica presso l'Università della California. CRISPR ha dimostrato, fin da subito, una potenzialità e una versatilità fino a poco prima inimmaginabili. Qualunque tipo di cellula può essere modificata geneticamente, in maniera programmata, e la correzione può avvenire anche per un singolo errore e ovunque nel genoma.

UN NOBEL PER CRISPR



Una vera rivoluzione per le biotecnologie, che ha portato le due scienziate a vincere il Premio Nobel per la Chimica nel 2020, dopo soli 8 anni dalla pubblicazione del loro studio. Si tratta di un Nobel storico, che per la prima volta è stato vinto da 2 donne insieme. Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna hanno scoperto uno strumento genetico che "ha rivoluzionato la scienza di base e che porterà a nuovi trattamenti medici all'avanguardia".

Prima di Charpentier e Doudna, solo 5 donne hanno ricevuto il Premio Nobel per la Chimica e solo due - Marie Curie (1911) e Dorothy Crowfoot Hodgkin (1964) - non lo hanno condiviso con colleghi uomini.

I PIONIERI DI CRISPR

Oltre a Doudna e Charpentier, altri ricercatori hanno contribuito a sviluppare e far evolvere CRISPR. Nell'album dei pionieri dobbiamo includere almeno altri tre nomi, quelli che finora si sono fatti notare di più, tutti localizzati nell'area di Boston, tra Harvard e MIT.



FENG ZHANG

Il primo è il sino-americano Feng Zhang, ideatore di nuove importanti tecnologie in ambito biomedico come l'optogenetica e CRISPR.

Un altro padre di CRISPR è il suo ex mentore, George Church: c'è il suo contributo dietro a tutti i più importanti avanzamenti degli ultimi decenni per sequenziare, manipolare e riscrivere il DNA.



GEORGE CHURCH



DAVID LIU

Il terzo nome è quello di David Liu. Nel suo laboratorio le forbici genetiche di CRISPR si sono trasformate in correttori automatici come quelli che usiamo quando scriviamo al computer.

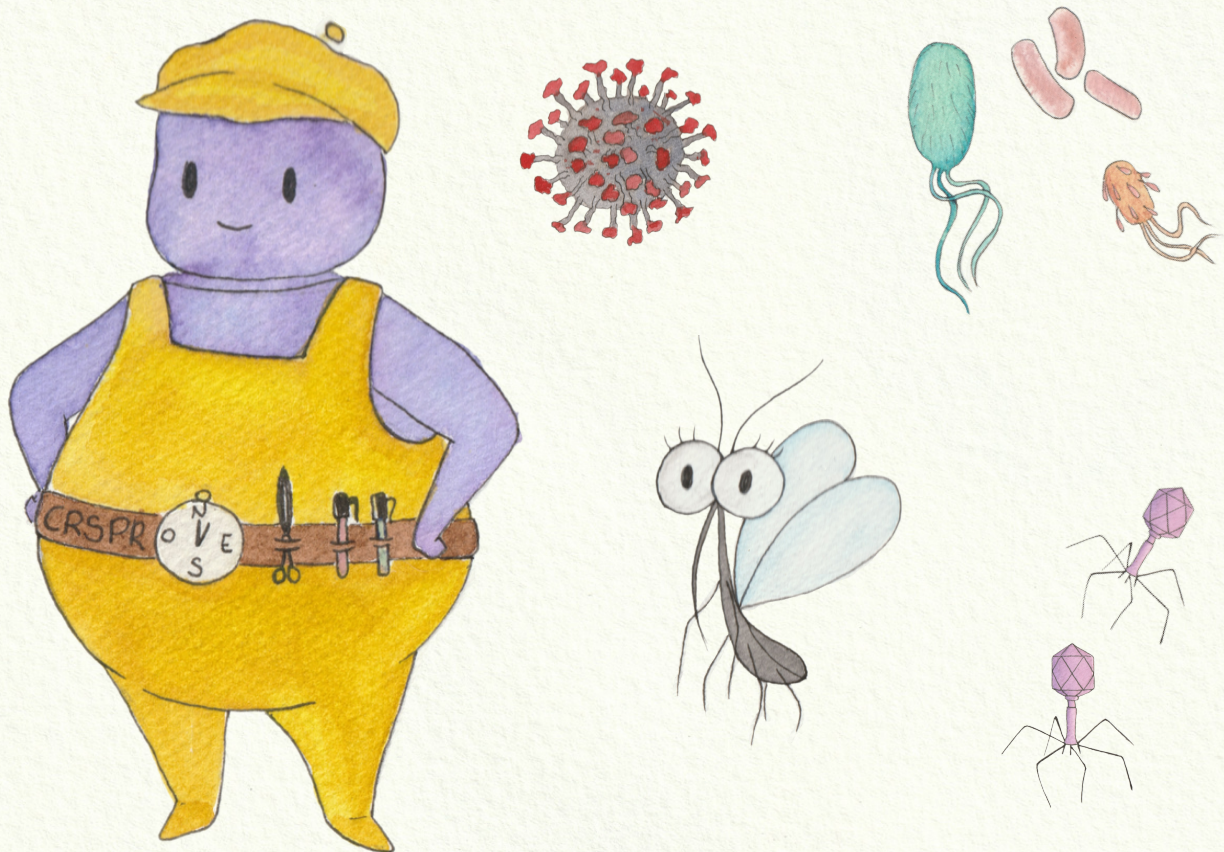
CRISPR E LE MALATTIE GENETICHE



In ambito medico, l'applicazione più ovvia di CRISPR è la correzione di sequenze difettose del DNA che sono la causa di alcune malattie genetiche, ma con questa innovativa tecnica di manipolazione genetica la comunità scientifica sta puntando anche ai tumori e infezioni.

CRISPR è già in fase di studio o sperimentazione per alcune malattie di sangue, tra cui l'emofilia A, l'anemia falciforme e la beta-talassemia, e per altre gravi patologie come la fibrosi cistica e la distrofia muscolare di Duchenne. Alcuni trial clinici sono condotti anche in Italia. La comunità scientifica è ovviamente cauta perché vanno valutate la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di queste terapie.

NON SOLO MALATTIE GENETICHE



CRISPR è uno strumento in continua evoluzione e con nuove applicazioni nei settori più disparati. Risale al 2016 la pubblicazione del primo studio sull'uso in diagnostica, in questo caso per il virus Zika. Rimanendo in tema virus, nel 2021 si è cominciato a parlare di strategie basate su CRISPR per identificare SARS-CoV-2. E poi c'è CRISPR contro la resistenza agli antimicrobici: in poche parole, trasformare un sistema che origina dai batteri in uno strumento contro loro stessi. Un'altra importante ricerca riguarda la malaria, che ogni anno causa la morte di circa mezzo milione di persone. CRISPR viene usata per modificare le zanzare che trasmettono il plasmodio della malaria: facendo nascere solo esemplari di sesso maschile, che non pungono l'uomo, viene impedita la diffusione della malattia.

CRISPR-BABIES



Un avvenimento che ha fatto molto discutere di editing genomico è stata la nascita di due gemelline cinesi modificate con CRISPR. A novembre 2018 il biochimico cinese He Jiankui comunicò la nascita dei primi esseri umani geneticamente modificati con CRISPR. Le gemelline, soprannominate Lulu e Nana e di cui non si conoscono le generalità, sono state sottoposte a un processo di correzione di un gene quando erano ancora nelle primissime fasi di sviluppo dell'embrione. Le azioni del ricercatore, che non aveva le autorizzazioni per portare avanti un progetto del genere, hanno scatenato un dibattito nella comunità scientifica internazionale e hanno portato alla sua condanna per pratica medica illegale.

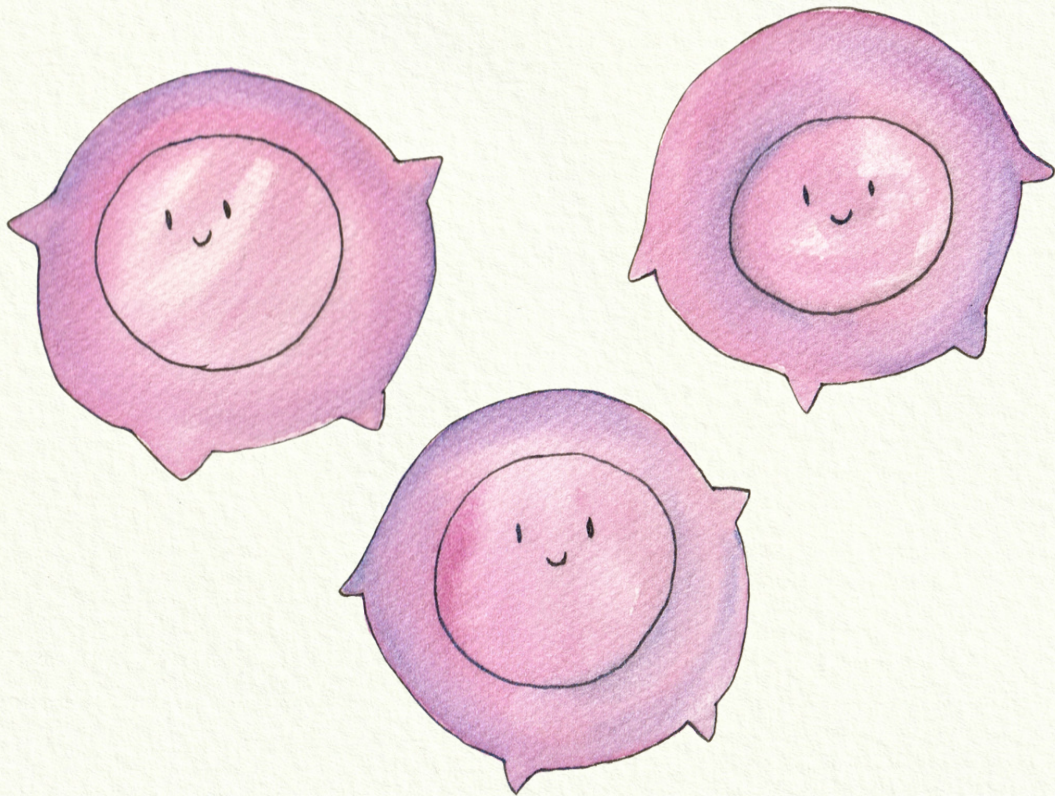
LA SCIENZA E I SUOI EQUILIBRI



Le storie dei primi pazienti trattati con CRISPR fanno oggi ben sperare, ma la strada per portare questa terapia fino a loro è stata lunga e spesso in salita, ma anche ricca di successi. CRISPR è circondata da un alone di speranza: alcuni risultati sono davvero incoraggianti, ma la scienza ha i suoi tempi e regole ben precise per cui ci vorranno ancora un po' di anni per vedere il primo trattamento a base di CRISPR applicato nella pratica medica standard. Se gli studi clinici portati avanti seguendo le regole tutelano il più possibile i pazienti, chi supera i limiti etici – e va fuori legge – mette in pericolo non solo la vita dei pazienti ma anche la ricerca stessa, minando la fiducia dei cittadini nella scienza.

PUNTATA 5

RIPARARE TESSUTI E ORGANI LA MEDICINA RIGENERATIVA

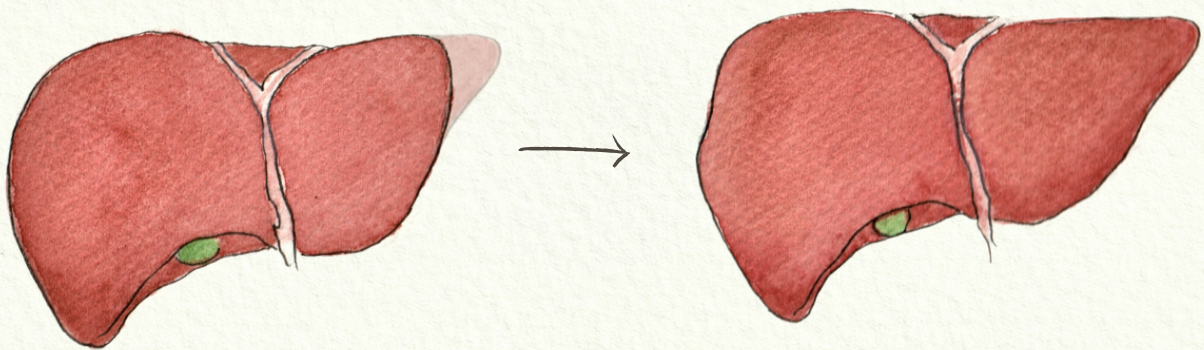


Con questo nuovo racconto entriamo nell'ambito della medicina rigenerativa che, grazie a cellule e tessuti modificati e cresciuti in laboratorio, ha l'obiettivo di riparare e rigenerare tessuti danneggiati da malattie o da danni fisici.



LA RIGENERAZIONE DEI TESSUTI

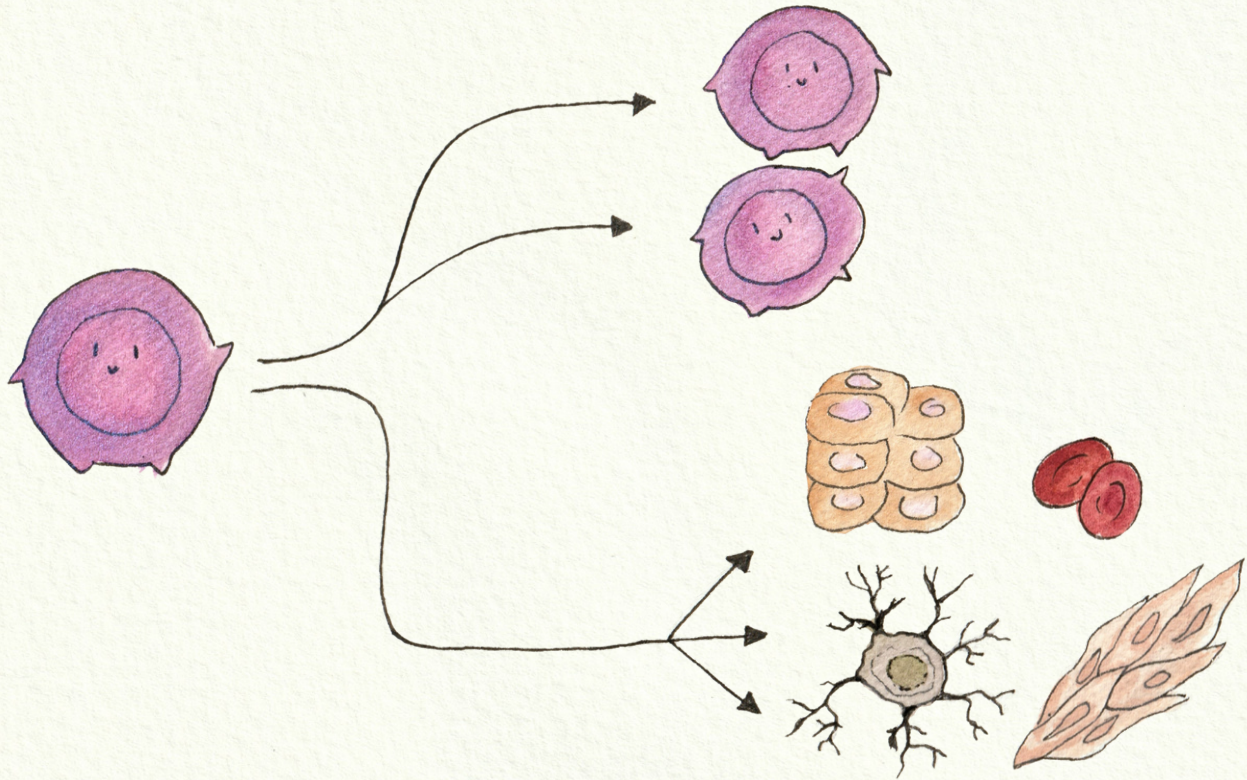
Rigenerare, riparare o sostituire tessuti danneggiati o addirittura interi organi è un sogno che l'uomo rincorre da secoli e che ora sta lentamente diventando realtà. Alcuni animali e diversi organismi vegetali sono in grado di rigenerare in autonomia parti del loro organismo in seguito a lesioni. Da sempre questo fenomeno ha affascinato l'essere umano che, sebbene non possa farsi ricrescere un arto, va incontro ad alcuni processi di rigenerazione cellulare.



Un esempio è quello che succede al fegato: se una parte di esso è persa a causa di una malattia o di un danno fisico, l'organo può ricrescere fino a tornare alle sue dimensioni iniziali. Un fenomeno noto fin dall'antichità, come raccontato nel mito di Prometeo, e circondato da un alone di mistero per molto tempo.



LE CELLULE STAMINALI



Le staminali sono cellule non specializzate, presenti in tutti gli organismi viventi, che maturando possono dare origine a diverse tipologie di cellule, sia per dare origine a tutti i tipi cellulari del corpo, che per poterli rinnovare o riparare. Vengono anche chiamate "cellule bambine", proprio perché si trovano all'inizio del loro sviluppo e, quando crescono, possono seguire diverse strade. L'altra fondamentale caratteristica è la capacità di autorinnovarsi, cioè di dividersi numerose volte dando origine a un'altra cellula staminale per garantire la sopravvivenza della popolazione cellulare.

UN SALTO INDIETRO DI 150 ANNI

Il termine "cellula staminale" - per la precisione "Stammzelle" - appare nella letteratura scientifica nel 1868 nelle opere del biologo tedesco Ernst Haeckel. Usò quel termine per riferirsi all'organismo unicellulare antenato da cui presumeva si fossero evoluti tutti gli organismi multicellulari. E lo utilizzò anche per descrivere l'uovo fecondato che dà origine a tutte le cellule dell'organismo. Queste definizioni erano sbagliate, ma iniziarono a delineare l'esistenza e le caratteristiche di queste cellule.



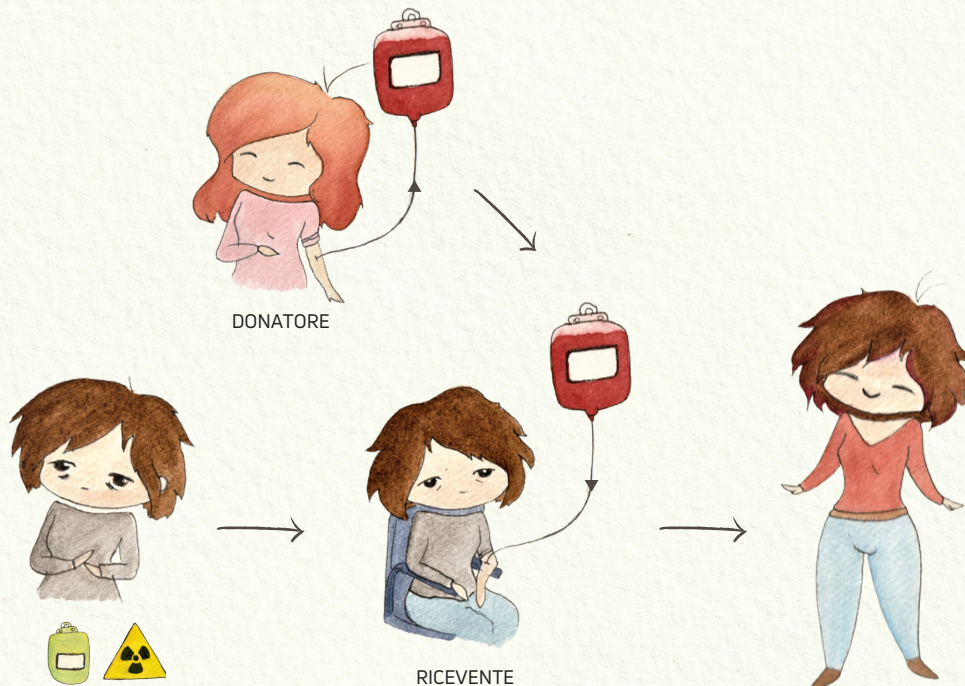
Nel 1886 William Sedgwick usò il termine per descrivere parti di una pianta in grado di crescere e rigenerarsi e, 13 anni dopo, l'accademico russo Alexander Maximow presentò alla Società Ematologica di Berlino una teoria secondo la quale tutte le cellule del sangue derivano dalla stessa cellula progenitrice.

IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO



EDWARD DONNALL
THOMAS

Le cellule staminali contenute nel midollo osseo vennero identificate nel periodo della II Guerra Mondiale, nel tentativo di comprendere e trattare le conseguenze dell'esposizione alle radiazioni. Nel 1957 il primo studio sul trapianto di midollo negli esseri umani fu pubblicato dal chirurgo statunitense Edward Donnall Thomas e dai suoi colleghi.



I ricercatori raccolsero le cellule staminali ematopoietiche da donatori sani e le infusero in alcune persone colpite da malattie del sangue o che erano state esposte a radiazioni. Una volta migliorata, la procedura divenne una pratica clinica sicura e di routine per diverse patologie già alla fine degli anni '70. Una rivoluzione medica che nel 1990 fece vincere il Nobel per la medicina a Donnall Thomas e al suo collega Joseph Murray.

UNA SVOLTA PER LA MEDICINA RIGENERATIVA

Se Edward Donnall Thomas spianò la strada ai trapianti di midollo, Howard Green lo fece per i trapianti autologhi di epidermide nei grandi ustionati. Nel 1975 Green e il suo collaboratore James Rheinwald pubblicarono un articolo storico per l'ambito della medicina rigenerativa: descriveva come far crescere in modo efficiente le cellule epiteliali in laboratorio.



HOWARD GREEN

Il primo trapianto di epidermide, effettuato grazie alle tecniche di espansione cellulare, avvenne negli Stati Uniti 5 anni più tardi, quando due ragazzi di Boston gravemente ustionati a causa di un incidente non potevano essere trattati con le terapie standard perché non avevano sufficiente pelle sana per l'autotrapianto.



Il team di Green fece crescere in laboratorio le cellule superstiti prelevate dai ragazzi e, una volta formato il foglietto di epitelio, lo trapiantò per sostituire la pelle danneggiata. I 2 ragazzi sopravvissero e per anni furono la testimonianza del successo della strategia pionieristica.

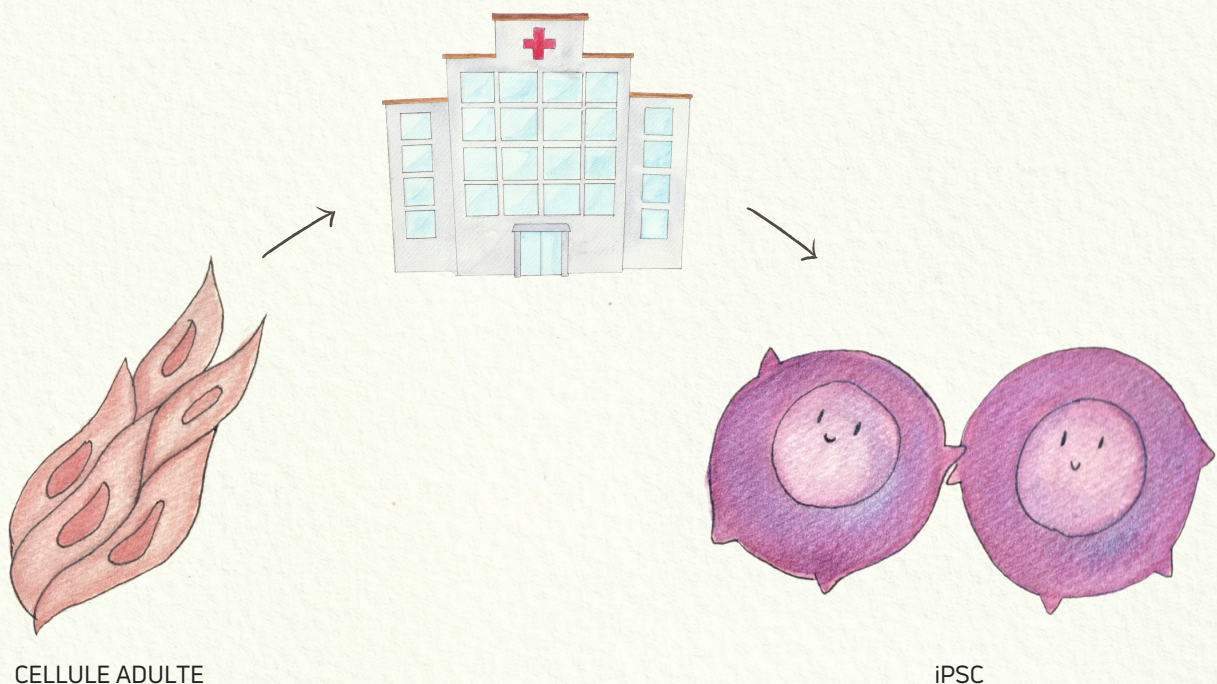
LE iPSC



SHINYA YAMANAKA

Uno dei momenti più significativi nella storia delle cellule staminali è stata la creazione delle cellule staminali pluripotenti indotte, anche chiamate con l'acronimo iPSC. Nel 2006 lo scienziato Shinya Yamanaka riuscì a riprogrammare delle cellule adulte di topo facendole tornare "bambine".

L'anno successivo la stessa procedura fu applicata con successo alle cellule umane. A differenza delle staminali adulte ed embrionali, le staminali pluripotenti indotte non esistono in natura ma vengono generate solo in laboratorio. Con gli anni sono diventate uno strumento fondamentale per la ricerca e, grazie al lavoro su esse, nel 2012 Yamanaka ha vinto il premio Nobel per la medicina, condiviso con John Gurdon.



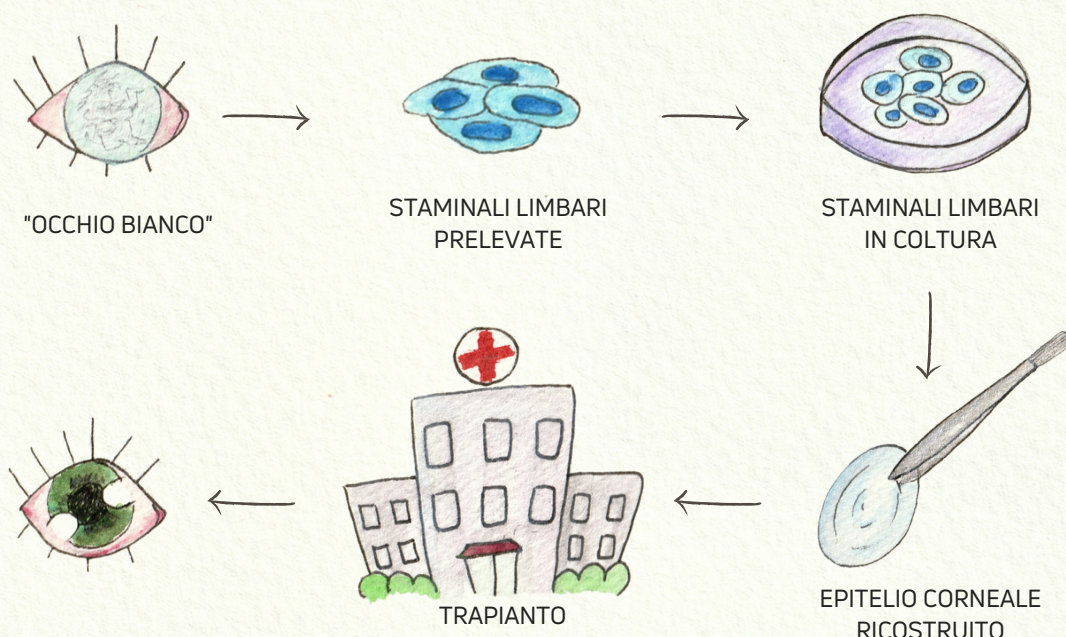
LE USTIONI CORNEALI

L'Italia è uno dei Paesi pionieri nel campo delle terapie a base di cellule staminali, grazie al lavoro svolto da Michele De Luca - che aveva lavorato sui trapianti autologhi di epidermide al fianco di Howard Green ad Harvard - e da Graziella Pellegrini.

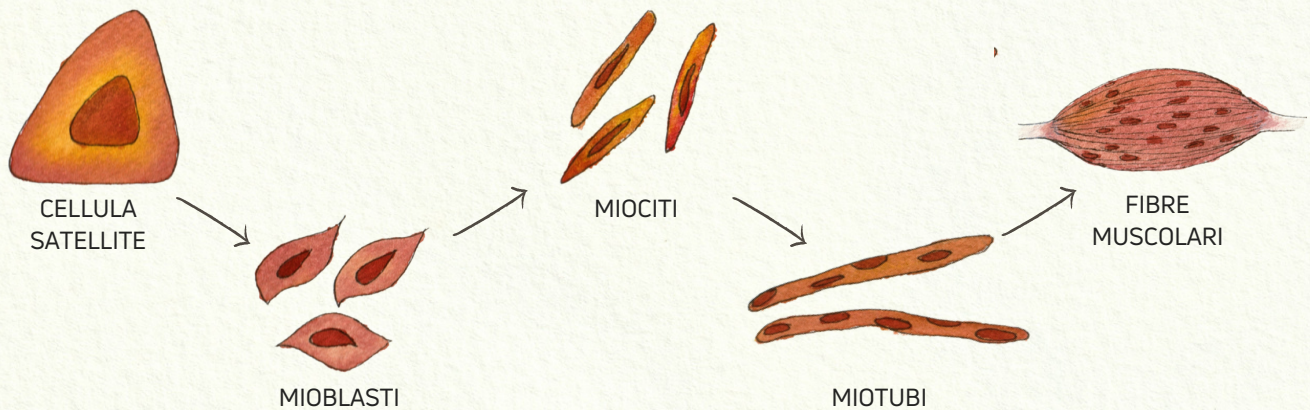


GRAZIELLA PELLEGRINI

Negli anni '90 studiarono la possibilità di trattare pazienti con ustioni oculari (il cosiddetto "occhio bianco") - causate da un agente chimico, ad esempio uno schizzo di calce, o fisico, come un evento traumatico - ricostruendo l'epitelio corneale con le cellule staminali limbari prelevate dal paziente stesso e coltivate in laboratorio. Studi che hanno portato nel 2015 all'autorizzazione in Europa della prima terapia avanzata il cui principio attivo è rappresentato da cellule staminali. L'Italia è stato così il primo Paese al mondo a registrare un farmaco di medicina rigenerativa.



LA DISTROFIA DI DUCHENNE



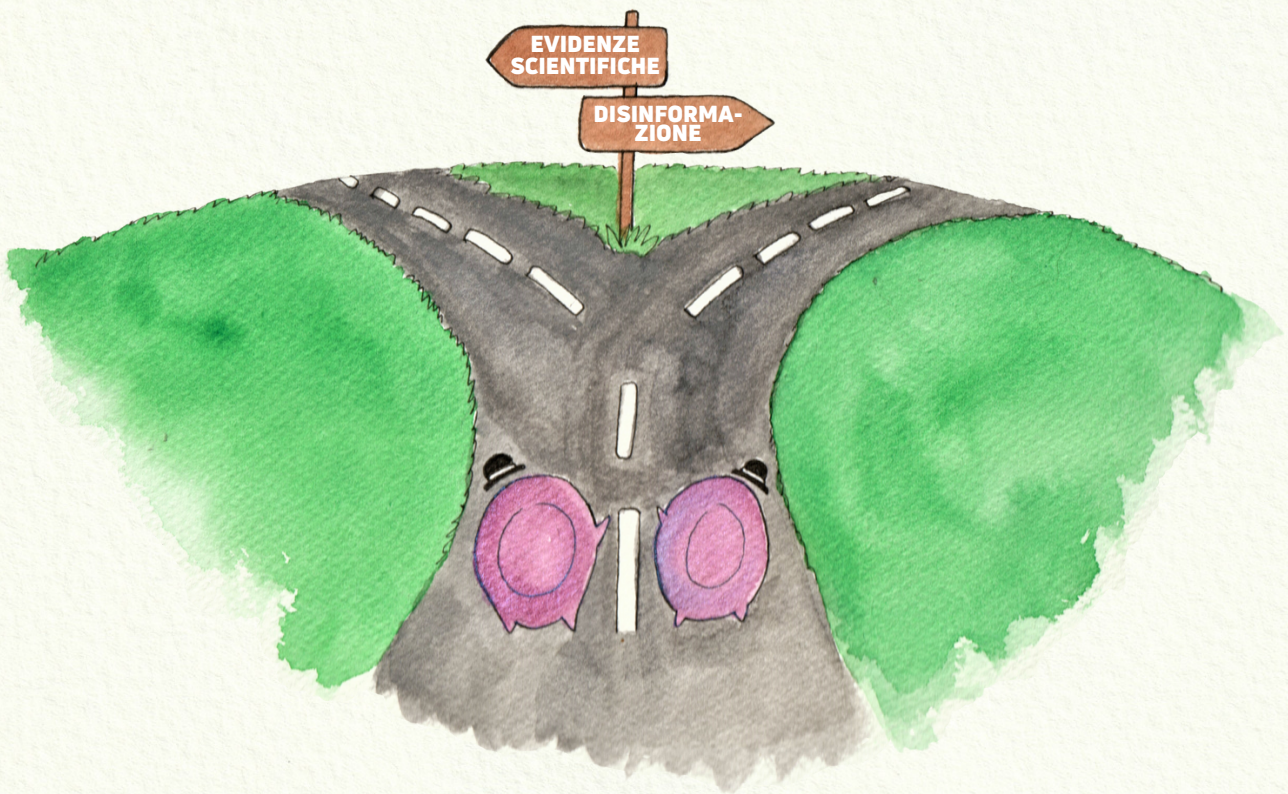
Un'altra ricerca "made in Italy" è quella che mira a combattere la distrofia muscolare di Duchenne (DMD), malattia rara che causa una progressiva degenerazione dei muscoli del corpo. La patologia è causata da una mutazione che rende difettoso il gene che codifica la distrofina, proteina essenziale per i muscoli. A differenza del sangue e degli epitelii, negli adulti le fibre muscolari non si rinnovano. Esistono però piccole cellule, dette "satelliti", che sono responsabili della rigenerazione muscolare. Purtroppo, nel caso della DMD le nuove fibre rigenerate dalle cellule satelliti hanno lo stesso difetto genetico delle fibre che sostituiscono.



GIULIO COSSU

In questi anni Giulio Cossu e il suo gruppo stanno lavorando ad una strategia che permetta ai mesoangioblasti, un tipo di cellule staminali, di aiutare gli altri nuclei malati della fibra muscolare a produrre la distrofina, amplificando così l'effetto terapeutico.

EVIDENZE SCIENTIFICHE E DISINFORMAZIONE



Negli ultimi due decenni, l'interesse per gli studi sulle cellule staminali è cresciuto enormemente. Attorno alle staminali si è però creato un alone di disinformazione che ha generato molta confusione su come funzionino veramente queste cellule, quali malattie possano curare e quali rischi comporti un loro errato utilizzo. Fondamentale è quindi la promozione di una ricerca etica per evitare le sperimentazioni basate su poche evidenze scientifiche: sono, infatti, diversi i casi di ricerca e applicazione delle staminali senza alcun fondamento validato, tra cui il tristemente famoso Caso Stamina. L'auspicio è che in un futuro prossimo si possano sviluppare e applicare in clinica un numero sempre maggiore di terapie cellulari, ma al momento le sfide da affrontare sono ancora tante.

QUANTE SONO LE TERAPIE CELLULARI E DI INGEGNERIA TESSUTALE AUTORIZZATE?

EVIDENZE
SCIENTIFICHE

DISINFORMA-
ZIONE

3 TERAPIE CELLULARI E DI INGEGNERIA TESSUTALE



3 TERAPIE CELLULARI E DI INGEGNERIA TESSUTALE



A settembre 2021 le terapie cellulari e di ingegneria tissutale autorizzate dall'Agenzia Europea dei Medicinali e disponibili per i pazienti in Europa sono solo 3. Si tratta di terapie ideate per tre diverse patologie: le ustioni oculari (come descritto a pagina 7), i difetti della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio, e le fistole perianali complesse in pazienti affetti da morbo di Crohn.

PUNTATA 6

CAMBIAMO BERSAGLIO LE TERAPIE SU RNA



L'RNA sta vivendo il suo periodo d'oro: è al centro dell'attenzione sia scientifica che mediatica grazie alla nascita di un filone di ricerca dedicato alle terapie che hanno come bersaglio proprio questa molecola. Le terapie su RNA sono una categoria di farmaci innovativi che, pur non rientrando nella definizione di terapie avanzate, sta cambiando il panorama di tutta una serie di gravi malattie considerate incurabili.



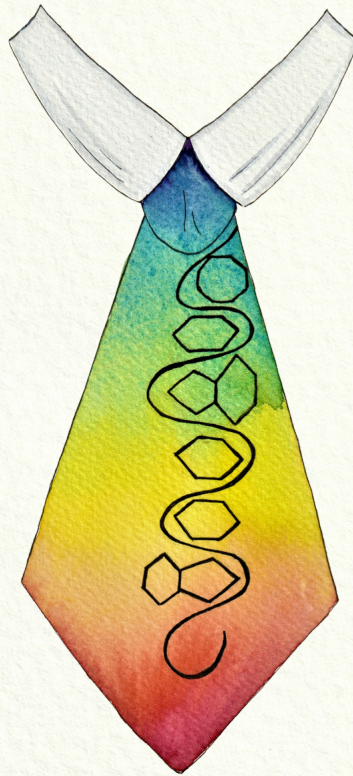
DNA & RNA



DNA e RNA hanno funzioni molto diverse: il DNA è la molecola che contiene l'informazione genetica, ma è l'RNA che fa da intermediario e trasmette le istruzioni a tutte le cellule dell'organismo su quali proteine produrre e quando. Per quanto riguarda la struttura, l'RNA è costituito da un solo filamento e non presenta la famosa struttura a doppia elica del DNA. Inoltre, uno dei "mattoncini" - o meglio "nucleotidi" - che compongono il filamento è diverso: se per il DNA sono adenina (A), citosina (C), guanina (G) e timina (T), quest'ultima nell'RNA è sostituita dall'uracile (U).

Gli scienziati hanno cominciato a studiare la molecola dell'RNA poco più di cento anni fa, quando ancora non si sapeva bene cosa fosse e a cosa servisse.

L'RNA TIE CLUB



Dopo la descrizione della struttura del DNA, a firma di James Watson e Francis Crick nel 1953, furono necessari altri 8 anni prima di isolare la molecola di RNA messaggero. I due scienziati ipotizzarono che l'RNA messaggero rappresentasse in qualche modo una struttura complementare al DNA, in cui le informazioni genetiche venivano copiate per essere poi codificate in proteine.

La discussione sul ruolo dell'RNA fu portata avanti per anni dai membri del RNA Tie Club, un club scientifico che ha contribuito alla comprensione del DNA e del flusso dell'informazione genetica fino alla produzione delle proteine. Fu fondato nel 1954 dal fisico George Gamow ed era composto da 20 membri, tanti quanti gli aminoacidi, e da 4 membri onorari, uno per ciascun nucleotide.

L'IMPORTANZA DI UN VERME PER LA RICERCA

Grazie ai loro studi su uno dei modelli animali tra i più utilizzati in laboratorio - il verme *Caenorhabditis elegans* - nel 1998 il biochimico Craig Mello e il biologo Andrew Fire pubblicarono su *Nature* la prima descrizione del processo chiamato "interferenza da RNA".



Questo termine si riferisce ai diversi e complessi fenomeni di silenziamento genico che avvengono nelle cellule, la cui descrizione è valsa nel 2006 il Premio Nobel della Medicina ai due scienziati statunitensi. Si tratta un meccanismo di difesa condiviso da molti organismi: si basa sull'utilizzo di piccole molecole di RNA che sono in grado di spegnere l'espressione di alcuni geni e di impedire così la produzione delle proteine corrispondenti.



CRAIG C. MELLO



ANDREW Z. FIRE

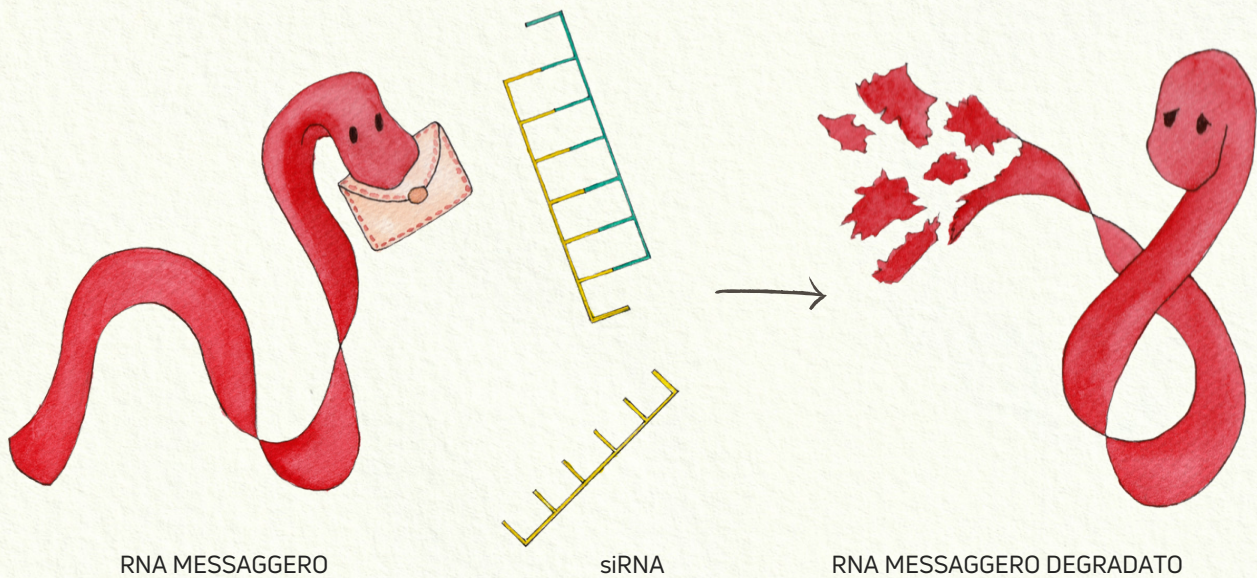
... E DELLE PETUNIE

La scoperta del silenziamento genico è in realtà partita alla fine degli anni Ottanta da uno studio del genetista statunitense Richard Jorgensen, che lavorava sulla colorazione delle petunie, piccole piantine dal colore violaceo. L'obiettivo era aumentare la sintesi delle antocianine per ottenere delle piantine dai colori vivaci. Durante i primi esperimenti Jorgensen si accorse che invece di ottenere colori nuovi, alcune delle piantine erano completamente prive di colore.



Stupefatto, cominciò a studiare questo strano fenomeno e scoprì che alcuni geni venivano specificamente disattivati. Pochi anni più tardi, David Baulcombe, genetista britannico, scoprì che anche i virus potevano innescare questo processo di inattivazione di geni nelle piante e, successivamente, si arrivò a capire che la molecola responsabile era proprio l'RNA.

I siRNA



Una svolta fondamentale, per ciò che sarà poi l'applicazione clinica, è avvenuta un anno dopo la storica pubblicazione di Mello e Fire, quando venne descritta la scoperta di una tipologia di piccoli RNA, chiamati "small interference RNA" (siRNA), che sono i responsabili del silenziamento genico.

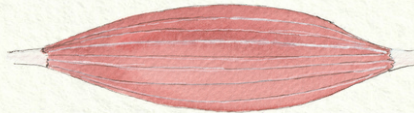
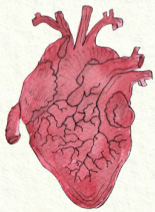
Oggi i siRNA vengono prodotti sinteticamente per inattivare alcuni geni bersaglio. L'idea nella sua semplicità è affascinante: usare piccole molecole di acidi nucleici per intercettare e silenziare, e a volte distruggere, il messaggio contenuto in un RNA messaggero difettoso prima che esso si trasformi in una proteina dannosa per l'organismo.

Questa idea è oggi alla base di alcuni farmaci innovativi per alcune patologie, tra cui la porfiria epatica acuta, una malattia di cui si pensava fosse affetto anche il celebre pittore Vincent Van Gogh.



GLI OBIETTIVI DELLE TERAPIE SU RNA

Sono ben 2 le terapie che hanno come bersaglio l'RNA messaggero che sono attualmente disponibili in Italia per l'atrofia muscolare spinale. Si tratta di una grave malattia che colpisce i motoneuroni e che ha un impatto devastante sulla qualità di vita dei pazienti. A queste si aggiungono quelle per la già citata porfiria epatica acuta e per l'amiloidosi ereditaria da transtiretina, entrambe gravi malattie rare.



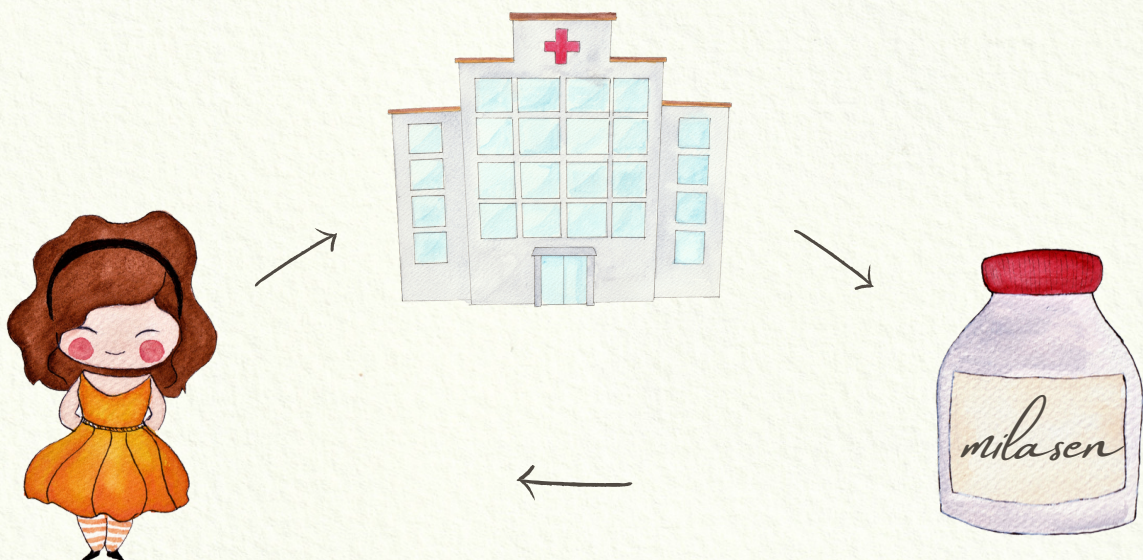
Nell'ambito delle malattie neuromuscolari, in grande fermento è la ricerca sulla distrofia muscolare di Duchenne, la più grave tra le diverse forme di distrofie muscolari. Il filone di ricerca clinica nel campo delle terapie su RNA per questa malattia è iniziato quasi 20 anni fa, anche se ad oggi sono autorizzate solo negli Stati Uniti.

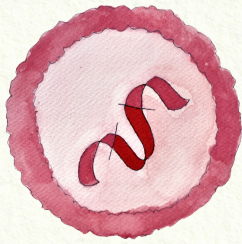


Un ulteriore campo di ricerca in cui le terapie che hanno come bersaglio l'RNA si stanno rivelando trainanti è quello di patologie neurodegenerative, come la malattia di Huntington e di Alzheimer.

UN FARMACO SU MISURA PER LA BATTEN

Anche la malattia di Batten, una rarissima malattia neurologica pediatrica, è risultata un ottimo banco di prova per le terapie su RNA e, in questo caso, una terapia assolutamente personalizzata. Nel 2019 la ricerca di una terapia per la malattia di Batten è stata al centro dell'attenzione della comunità scientifica e anche dei media. Infatti, al Boston Children's Hospital è stata messa a punto una terapia su RNA destinata a una sola paziente, la piccola Mila, una bambina di sette anni affetta da una rarissima mutazione associata alla malattia di Batten. Da qui è partito lo sviluppo di milasen, un farmaco ideato esclusivamente per lei e che, infatti, porta il suo nome. Come la maggior parte delle terapie su RNA, milasen non si è rivelato una cura definitiva, nè ha potuto ripristinare le funzioni già perse, ma ha permesso di migliorare le condizioni della bambina, riducendo i sintomi e rallentando l'inevitabile degenerazione. Purtroppo, Mila è poi venuta a mancare a febbraio 2021.

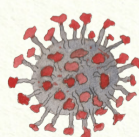
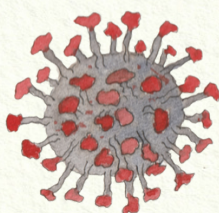
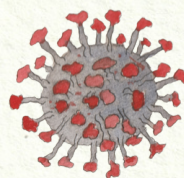
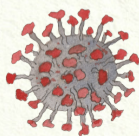




I VACCINI A RNA

Il ruolo e il valore dell'RNA sono rimasti per molti decenni nell'ombra del più celebre fratello, il DNA. Ma ora questa molecola sta vivendo il suo momento d'oro anche grazie allo sviluppo di una nuova classe di vaccini ideata per contrastare la pandemia COVID-19.

Questi vaccini sono composti da un filamento sintetico di RNA messaggero racchiuso in una nanoparticella lipidica che ha il compito di trasportarlo all'interno delle nostre cellule. Qui, l'RNA messaggero fornisce le istruzioni per produrre una versione modificata della proteina spike del SARS-CoV-2, fondamentale per l'ingresso del virus nelle cellule. Non contenendo le informazioni per la produzione del virus completo, il vaccino non può causare l'infezione vera e propria, ma la proteina spike prodotta dalle cellule è in grado di attivare il sistema immunitario umano, che risponde attivamente e produce anticorpi.



30 ANNI DI RICERCA



KATALIN KARIKÓ

Molte persone pensano che i vaccini a RNA siano una scoperta recentissima, ma nella scienza non esistono traguardi improvvisi. Le scoperte, infatti, si basano su decenni di ricerca scientifica e arrivano dopo lunghi percorsi, spesso travagliati e pieni di imprevisti. Questa nuova classe di vaccini, infatti, affonda le radici in una storia ben più lunga, che inizia 30 anni fa.

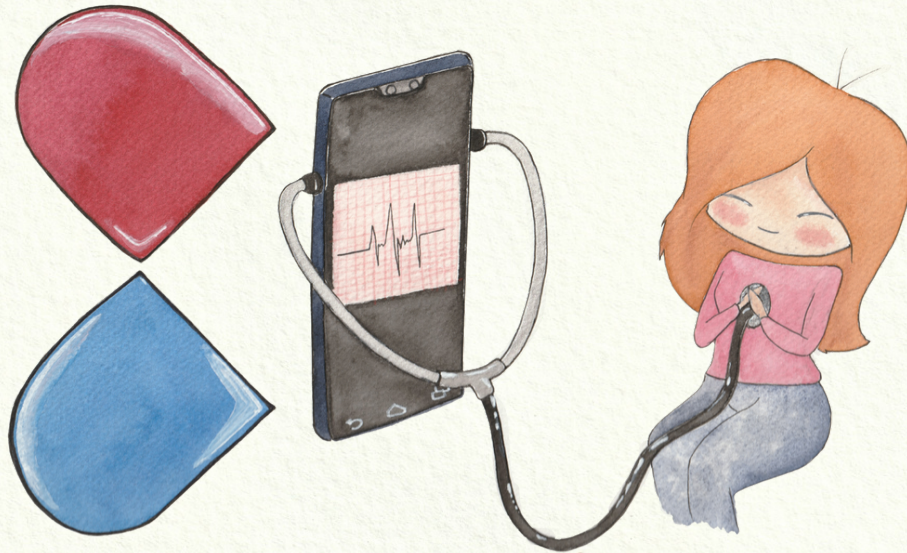
L'RNA è una molecola molto instabile e per lungo tempo la sua gestione è stata considerata troppo costosa per possibili applicazioni terapeutiche. Non tutti però abbandonarono questo filone di ricerca: la biologa ungherese Katalin Karikó è stata la prima ad aver intuito e creduto nelle potenzialità del RNA messaggero come farmaco. Nel suo percorso le difficoltà e i fallimenti sono stati tanti, finché non ha incontrato l'immunologo Drew Weissman con cui ha cominciato a collaborare per sviluppare un vaccino a RNA per l'HIV. Un vaccino che, purtroppo, non è mai arrivato, ma i cui studi hanno permesso di tracciare la strada per la nascita degli attuali vaccini a RNA messaggero.



DREW WEISSMAN

PUNTATA 7

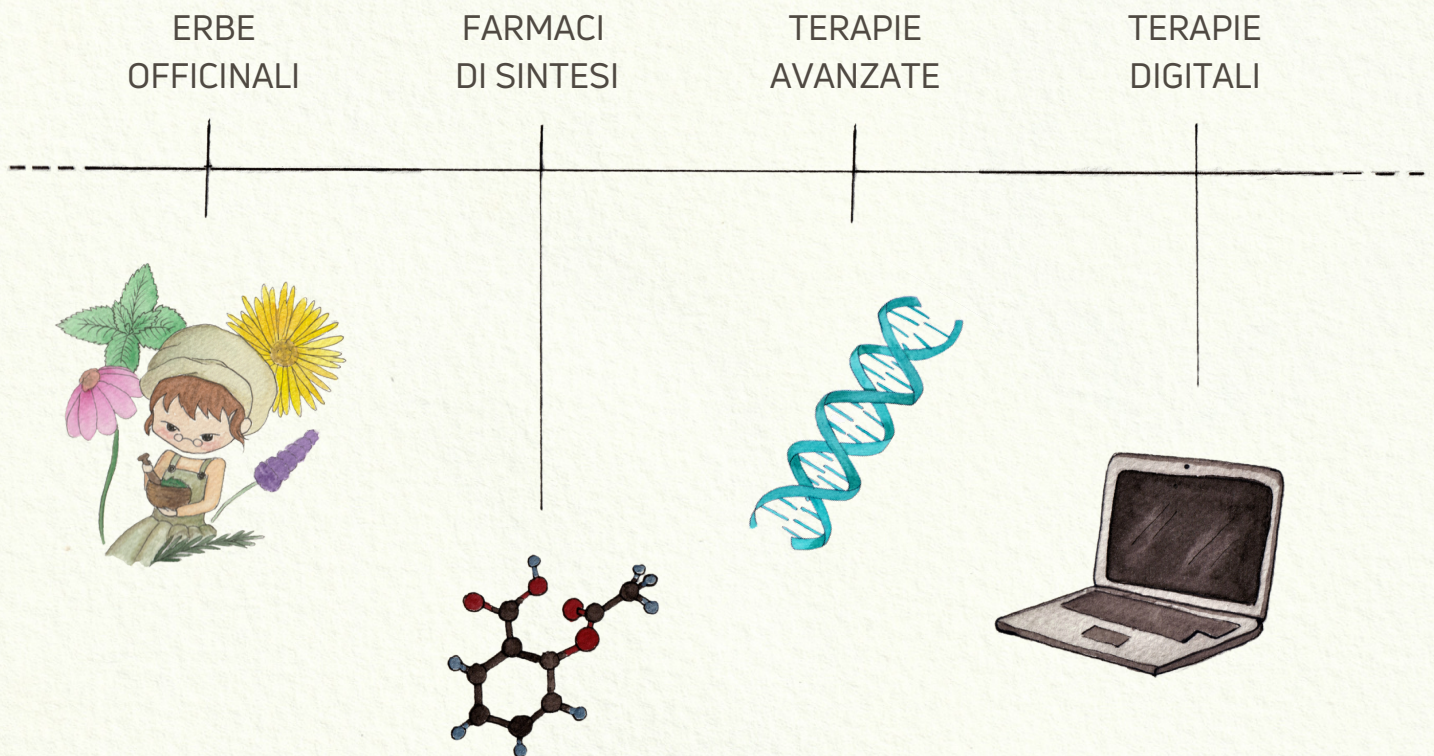
LA TECNOLOGIA AL SERVIZIO DELLA MEDICINA LE TERAPIE DIGITALI



Sono veri e propri farmaci ma non si inghiottono, non si iniettano né inalano. Per assumerli basta avere uno smartphone, un tablet, un dispositivo indossabile o anche un videogioco. Integrare o sostituire le terapie tradizionali con la tecnologia: si può fare davvero? A quanto pare, sì. Il software si trasforma da codice informatico a principio attivo e le tecnologie aiutano nei processi di diagnosi, gestione e prevenzione delle malattie.

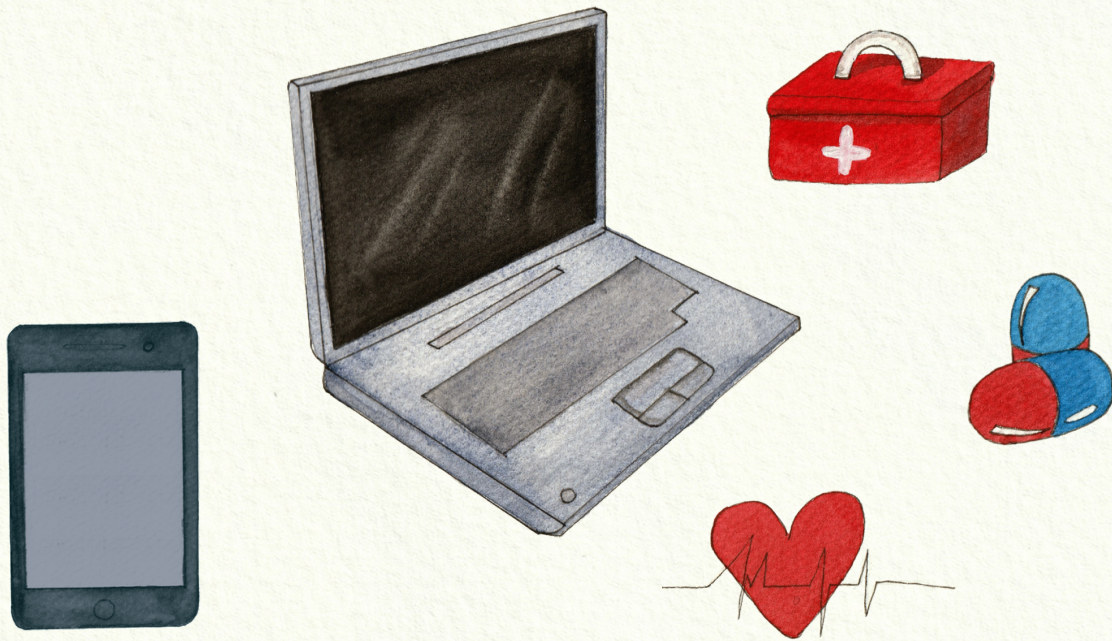


LA TECNOLOGIA RIVOLUZIONA LA MEDICINA



Nel corso della storia, la salute umana è migliorata grazie ai progressi della tecnologia: dalla penicillina ai vaccini, dai servizi igienici ai robot chirurgici. Scienza e tecnologia sono sempre stati i pilastri fondamentali per lo sviluppo di innovative soluzioni mediche. Le più recenti tecnologie digitali permettono di fare test per la diagnosi di malattie al di fuori dei laboratori, la telemedicina e l'assistenza a distanza semplificano le procedure e rafforzano i sistemi sanitari. Per non parlare della stampa 3D che sta rivoluzionando la produzione di dispositivi e supporti medici o biologici, e dell'impatto dell'intelligenza artificiale sulle analisi di dati e lo sviluppo di farmaci. Le tecnologie faranno sempre più parte della nostra realtà sanitaria, ma cos'è la salute digitale?

LA SALUTE È ANCHE DIGITALE



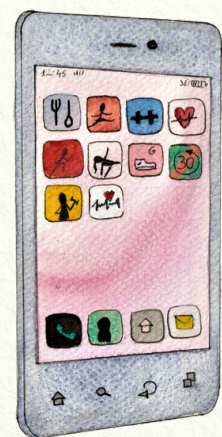
Chiamata in gergo tecnico "Digital Health", è definita come l'uso delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione a sostegno della salute e di tutto ciò che gli ruota attorno. Un termine che racchiude diversi ambiti: telemedicina, social media, app, dispositivi indossabili (o wearable), smartphone e tablet, intelligenza artificiale, gamification e, ovviamente, le terapie digitali, che possono includere una o più delle tecnologie elencate.

Diversi studi e approfondimenti pubblicati negli ultimi due-tre anni sulla medicina digitale ne hanno analizzato pro e contro: sarà importante per i sistemi sanitari di tutto il mondo raccogliere i risultati degli studi sull'efficacia e gli eventuali problemi, in modo da ridisegnare la gestione ospedaliera e ambulatoriale sotto la nuova luce dell'innovazione.

COSA SONO LE TERAPIE DIGITALI?

Le terapie digitali sono interventi terapeutici a tutti gli effetti: rientrano nella definizione di farmaco, sono sviluppate attraverso una sperimentazione clinica, seguono un percorso di approvazione da parte degli enti regolatori e possono essere prescritte dal medico e rimborsate dal servizio sanitario. Il trattamento si basa principalmente sul cambiamento dello stile di vita attraverso la raccolta di dati utili per il raggiungimento dell'obiettivo prefissato. Le terapie digitali possono essere delle app, dei videogiochi, dei siti web, dei sensori, degli wearable e molto altro ancora. La somministrazione avviene in maniera indipendente o integrata rispetto ai farmaci standard, a seconda della patologia.

Bisogna però sottolineare che le terapie digitali non sono semplici app, come quelle che siamo abituati a scaricare dagli store online per tenerci in forma o seguire le attività della vita quotidiana: si tratta di interventi terapeutici veri e propri. Le app liberamente scaricabili non sono in genere regolamentate e, proprio per questo, non devono dimostrare di rispettare determinati criteri all'interno di uno studio clinico. In poche parole, non rientrano in alcun modo nella categoria delle terapie digitali ma sono un chiaro indicatore di come si stia digitalizzando la nostra vita.



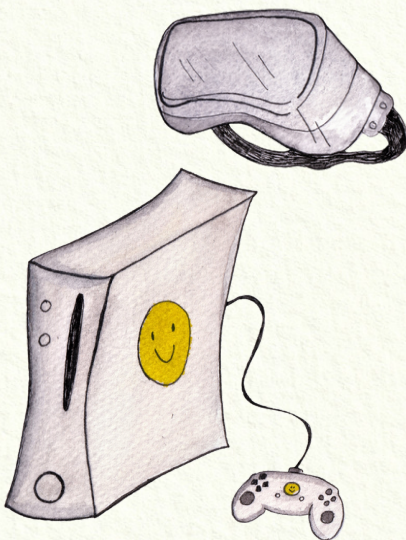
LE TERAPIE DIGITALI SONO GIÀ UNA REALTÀ

Le terapie digitali mirano a quelle patologie che la medicina classica non è in grado di curare e che richiedono percorsi assistenziali lunghi: le dipendenze, le malattie croniche, quelle del sistema nervoso centrale e le condizioni psicologiche e psichiatriche. Alcune sono già state approvate e sono già prescritte, specialmente negli Stati Uniti.

Nel 2017 è stata autorizzata la prima terapia digitale negli Stati Uniti: una terapia sotto forma di app che racchiude un percorso terapeutico di 3 mesi per il trattamento della dipendenza da sostanze come alcol, cannabis e cocaina.

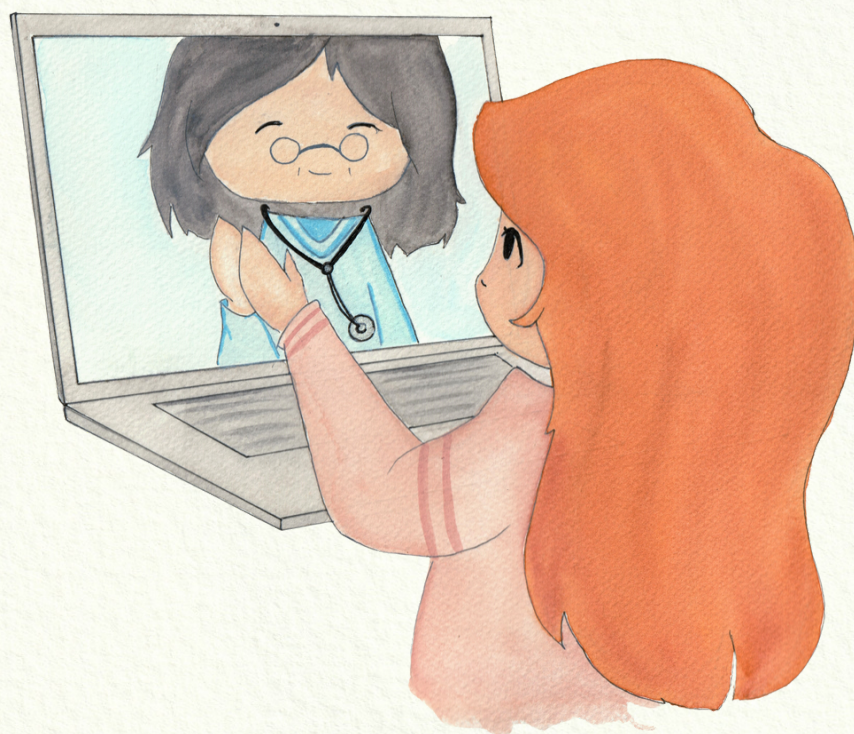


C'è poi il primo video-gioco per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività in bambini dagli 8 ai 12 anni, autorizzato nel 2020 sempre negli USA. Come per qualsiasi altro trattamento medico, anche il videogioco ha una indicazione terapeutica precisa e una posologia da rispettare, che viene prescritta dal medico curante.



Un altro recente esempio è l'approvazione, sempre negli Stati Uniti, di una terapia digitale che utilizza un visore di realtà virtuale per modificare il contenuto di spettacoli televisivi e film per aiutare i bambini affetti da ambliopia (comunemente noto come occhio pigro) a migliorare l'acuità visiva.

UNA DIVERSA GESTIONE DELLA SALUTE



I sistemi sanitari internazionali potranno beneficiare dell'introduzione delle terapie digitali, soprattutto in questo periodo storico in cui alcune carenze nell'assistenza sanitaria sono state particolarmente accentuate a causa della pandemia di COVID-19. Una terapia personalizzata fornita grazie a smartphone, tablet o wearable, e l'ampliamento della capacità dei medici di arrivare al paziente potrebbero diventare nei prossimi anni parte dell'offerta sanitaria di molti Paesi. Il paziente si troverebbe a usare tecnologie accessibili, semplici, regolamentate e in grado di migliorare o monitorare la sua salute, mentre il medico può potenziare la sua attività ed essere facilitato nel monitoraggio dei pazienti. Un percorso che potrebbe incrementare gli esiti della gestione della malattia, della riabilitazione o anche dell'attività di prevenzione.

CI SONO ALCUNI PROBLEMI



Ad oggi, anche se ci sono già alcuni esempi di approvazione e commercializzazione, le terapie digitali non sono ancora entrate a tutti gli effetti nella pratica medica. Ci sono alcuni fattori che limitano la loro applicazione: in primis la scarsa conoscenza del prodotto da parte di tutti i soggetti coinvolti - come i pazienti, i medici, gli ospedali e le istituzioni - e il necessario investimento economico.

Inoltre, a livello burocratico ci sono ancora molte lacune: infatti, si stanno delineando ora le normative internazionali e nazionali per la gestione, l'approvazione e la diffusione di queste terapie.



PRIVACY, OBSOLESCENZA, RITARDO DIGITALE

Dal punto di vista delle tempistiche di approvazione è importante sottolineare che tutti i prodotti tecnologici diventano obsoleti in poco tempo. Per ovviare questo problema l'ente regolatorio statunitense ha elaborato un sistema per semplificare l'autorizzazione dei prodotti che rientrano nella definizione di salute digitale.



Se negli Stati Uniti hanno già cominciato a rispondere alle esigenze delle nuove tecnologie, anche dal punto di vista di prescrizioni e rimborsi, in Europa ancora non ci sono informazioni chiare ed esaustive.



Inoltre, una delle questioni più importanti è la quantità di informazioni raccolte sugli utenti. La sicurezza informatica e la privacy sono argomenti caldi in questo momento storico, e non solo nel settore della salute digitale. Non si tratta di minacce futuristiche, sono già presenti: nel corso della prima metà del 2019, si stima che 28 milioni di archiviazioni sanitarie siano state violate da attività di hacking.

LA SITUAZIONE IN EUROPA E IN ITALIA

L'Italia è tra i Paesi in cui il ritardo digitale è molto marcato, ciò si riflette su una situazione nazionale drammaticamente variabile: basti pensare alla diffusione non omogenea della connessione ad alta velocità sul nostro territorio. A cui si aggiunge l'assenza di una normativa dedicata a questo innovativo settore. Alcuni Paesi, infatti, hanno già sviluppato delle linee guida e definito legalmente le terapie digitali, ma molti ancora no, Italia compresa. Per quanto riguarda quest'ultimo punto, e restando nel nostro continente, un esempio da cui potremmo trarre beneficio è la Germania, uno tra i Paesi che si sono maggiormente occupati di strutturare una regolamentazione *ad hoc* per le terapie digitali.



PUNTATA 8

L'IMPORTANZA DELLA COMUNICAZIONE SCIENTIFICA IN UNA GIUNGLA DI INFORMAZIONI



In questo viaggio, lungo decenni, ricercatori e clinici sono stati capaci – o stanno ancora tentando – di ideare, testare ed inserire nella pratica clinica terapie innovative che stanno segnando la medicina del terzo millennio. Ma riuscire a seguire i progressi della scienza e riportare, con rigore e chiarezza, gli incredibili traguardi raggiunti non è una missione semplice. Soprattutto in un'epoca in cui l'informazione viaggia veloce e a volte senza controllo.

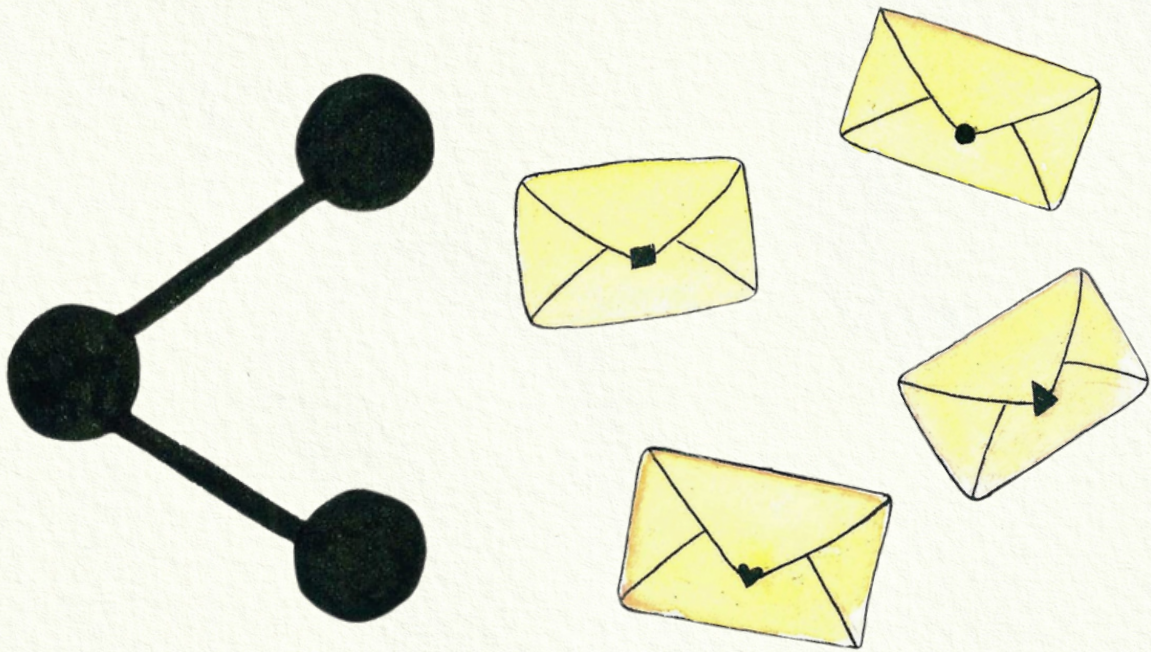


SCIENZA & SOCIETÀ



Durante la pandemia di COVID-19, tutto il mondo è andato alla ricerca di informazioni vitali per poter affrontare l'ansia di una nuova e inattesa minaccia. Scienziati e medici – e non solo – hanno cercato di dare una risposta ai dubbi dilaganti, ma spesso le conoscenze disponibili non erano in grado di offrire una soluzione e questo ha creato un terreno fertile per l'aumento di fake news in circolazione. Ciò ha causato disorientamento e perdita di fiducia da parte della popolazione verso la comunità scientifica e la scienza in generale. Non è però la prima volta che accade una del genere: le crisi del rapporto tra scienza e società sono spesso collegate ad eventi più o meno catastrofici che hanno un grande impatto sulla popolazione. Questo perché la scienza è stata, e sarà sempre, parte della società in cui viviamo.

IN UN MONDO DI CONDIVISIONI



Nel corso degli ultimi decenni la popolazione mondiale ha esponenzialmente aumentato l'utilizzo degli strumenti digitali: questo ha portato a un inevitabile aumento della fruibilità della conoscenza disponibile, ma anche alla diffusione di una quantità enorme di informazioni. Se da un lato questo ha permesso di fare aggiornamenti e condividere conoscenze rapidamente, dall'altro queste azioni, spesso svolte in tempo reale e senza alcun controllo o riflessione ponderata, possono ritorcersi contro noi stessi. A tutto questo si aggiunge il fatto che, oltre a essere consumatori di informazioni con accesso disintermediato alle notizie, siamo anche produttori di contenuti digitali.

L'OLIO DI SERPENTE

In questo contesto si inserisce il problema delle bufale, o fake news, che sono sempre esistite, solo che prima dell'era digitale "facevano meno rumore" perché la comunicazione era più lenta e ci metteva più tempo a raggiungere un certo numero di persone. Emblematico l'esempio dell'olio di serpente: alla fine dell'Ottocento, a causa dell'immigrazione dalla Cina all'America, si diffusero cultura e credenze asiatiche prima sconosciute. Tra i rimedi tipici c'era proprio l'olio di serpente, estratto da un serpente marino e simile all'olio di fegato di merluzzo. I cinesi lo usavano come anti-infiammatorio, ma nel giro di poco iniziò a essere venduto ovunque come panacea di tutti i mali.

Un tal Clark Stanley cambiò la storia sulla provenienza dell'olio di serpente, trasformandolo in un rimedio dei nativi americani, e creò un business vero e proprio, producendolo a livello industriale. Fu proprio questo episodio a indurre, successivamente, il presidente Roosevelt ad approvare una legge statunitense a tutela della salute, vietando alimenti e farmaci nocivi. Da allora, per riferirsi ai ciarlatani, si usa spesso l'espressione "venditore di olio di serpente".



CIRCONDATI DA FAKE NEWS



Oggi abbiamo il mondo intero, o quasi, a portata di un clic: blog, siti web, social media, app di messaggistica permettono di raggiungere in un attimo le persone dall'altra parte del globo, amplificando in maniera esponenziale le nostre capacità di condivisione. In questo contesto le fake news, scientifiche e non solo, possono proliferare quasi indisturbate. Come per tutti gli ambiti, anche quello medico è spesso ricco di bufale, cosa che purtroppo può avere delle serie ripercussioni sulla salute dell'individuo e della popolazione in generale. Perché si crede alle fake news? Spesso si cerca una spiegazione anche quando non c'è e, se manca, la creiamo e, infine, si diventa vittime di distorsioni cognitive. Proprio per questo motivo, le fake news danno conforto e i complotti creano un senso di appartenenza: inoltre, è facile che chi cade vittima di una fake news sia poi più portato a crederci in futuro.

ALCUNE CRITICITÀ

Le cattive strategie di comunicazione della scienza sono uno dei fattori che contribuiscono a creare un ambiente propizio alla diffusione di teorie pseudoscientifiche, ma non l'unico.

La polarizzazione dei media e l'influenza della società sono aspetti particolarmente rilevanti quando si parla di temi controversi come i vaccini, gli OGM o il cambiamento climatico.

Anche l'accessibilità ai risultati della ricerca è un tema caldo negli ultimi anni: molti lamentano il fatto che le pubblicazioni non sono tutte accessibili, ma a pagamento, e questo non permette ai giornalisti di accedere alle informazioni complete.

A tutto questo si aggiunge il livello di fiducia del pubblico nei confronti di scienziati, istituzioni, giornalisti e media, altalenante nel corso della storia. Nonostante ciò, il resoconto della ricerca scientifica sui media rimane fondamentale per la società moderna: fa parte di tutto quel processo che rientra sotto il termine di cittadinanza scientifica.



COME NASCE UNA BUFALA?



I fattori che giocano a favore della nascita di una bufala sono molteplici e vanno dal giornalismo fatto male ai motivi di profitto, dalla propaganda alla provocazione, passando attraverso l'uso della satira, dei contenuti manipolati ad hoc, volutamente poco chiari o proprio inventati. Quello che è fondamentale chiarire per prima cosa è che la scienza non è fatta di un elenco di verità inconfutabili, ma è un metodo di lavoro e analisi del mondo che ci circonda e, come tale, prevede un continuo aggiornamento e messa in discussione di sé stessa. La ricerca scientifica, le scoperte e il progresso sono portati avanti da esseri umani: si tratta di un processo imperfetto e soggetto a tutta una serie di meccanismi che dipendono dal suo inevitabile legame con la società. In questo contesto si inserisce il ruolo della divulgazione e del giornalismo scientifico, che permettono di comunicare questi temi in modo chiaro, critico e in grado di dare un quadro completo, non semplicistico, e ponderato.

DISTORISIONI COGNITIVE

Un'informazione scorretta potrebbe nascere dall'utilizzo di fonti scientifiche non autorevoli (ad es. i social media), dal dare per vero o falso un argomento controverso, dall'oggettivare una situazione/opinione soggettiva, dall'amplificare una voce minoritaria nella comunità scientifica, dal complottismo o dall'illusione di avere un quadro generale, quando invece si è confinati nella propria bolla. Questo perché siamo portati a dare attenzione e importanza a ciò che è in linea con quello in cui crediamo e con i nostri preconcezioni. Lo stesso si fa con gli esperti: più sono vicini alle nostre idee, anche se lontane dall'opinione della comunità scientifica, e maggior credito gli diamo. Inoltre, tendiamo a dare valore alle storie di conoscenti, o identificati come tali, perché li sentiamo più vicino alla nostra realtà. D'altra parte, se per contrastare il fenomeno portiamo dati e studi a supporto della teoria opposta, le persone tendono a convincersi ancora di più della bufala, peggiorando la situazione.



DISTRICARSI NELLA GIUNGLA DI INFORMAZIONI



Bufale e disinformazione sono molto pericolose quando riguardano la salute, soprattutto perché è difficile distinguerle nel marasma di informazioni in cui siamo sommersi quotidianamente. Marasma che, in questi ultimi anni, è stato battezzato "infodemia". Distrararsi nella giungla di informazioni non è quindi facile e una notizia in ambito medico, anche se narrata in modi diversi, non dovrebbe mai prescindere da alcuni elementi: è importante raccontare il traguardo raggiunto dalla ricerca, ma anche l'impatto sull'individuo e sulla società. Ad esempio, le terapie avanzate offrono la promessa di rivoluzionare la storia naturale di alcune malattie. Tuttavia, non sono senza rischi e pongono complesse sfide logistiche, economiche, etiche e sociali. Bisogna quindi rendersi conto che chi comunica ha una grande responsabilità nei confronti del pubblico e come tale deve porre l'adeguata attenzione al modo di comunicare.



Francesca Ceradini



Rachele Mazzaracca

GRAZIE!




Matilda Mazzaracca



Enrico Orzes

testi a cura di
Francesca Ceradini
Rachele Mazzaracca
Enrico Orzes

illustrazioni a cura di
Matilda Mazzaracca

tratto da RESHAPE, il podcast di  OSSERVATORIO
TERAPIE
AVANZATE



realizzato con il contributo non condizionante di

Celgene |  Bristol Myers Squibb™
Company

 NOVARTIS

 Orchard
therapeutics

 Pfizer

 PTC®
THERAPEUTICS

 Roche

 SANOFI GENZYME