



**Rivista medico-scientifica dell'Ordine dei Medici
Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo**

Dicembre 2019 numero 49

IL CESALPINO

- **Neuroscienze**
- **Epidemiologia**
- **Prevenzione**
- **Medicina e salute pubblica**
- **Ambiente e salute**
- **Opinioni scientifiche a confronto**

Editoriale

- 2 ■ Lorenzo Droandi

Neuroscienze

- 3 ■ **La ricerca sull'Alzheimer in stallo: limiti dei modelli animali e nuovi approcci human-based**
F. Pistollato

Epidemiologia

- 6 ■ **Profili di salute in Abruzzo: analisi dei ricoverati nel periodo 2005-2014 per approfondimenti epidemiologici**
F. Vitullo, P. Zambon, K. Di Biagio, A. Murgano, B. Terzano

Prevenzione

- 8 ■ **Epigenetica e cancerogenesi ambientale: potenziali implicazioni socio-economiche delle firme genetiche per una nuova Prevenzione Primaria**
R. Ridolfi

Medicina e salute pubblica

- 12 ■ **Il medico e le disuguaglianze: un promemoria per il tempo presente**
A. Panti

Ambiente e salute

- 15 ■ **L'industria ceramica, gioie e dolori dell'Emilia Romagna**
E. Bai

Opinioni scientifiche a confronto

- 20 ■ **Le sfide della comunicazione della scienza**
C. Pulcinelli
- 22 ■ **La posizione della Rete Sostenibilità e Salute sulla gravissima crisi della Cochrane**
A. Donzelli

IL CESALPINO

*Rivista medico-scientifica
dell'Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo*

Dicembre 2019
anno 19 - numero 49

Editore: Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Presidente Ordine dei Medici Arezzo:
Lorenzo Droandi
Direttore responsabile: Roberto Romizi
Coordinatore Redazionale: Amedeo Bianchi

Comitato Redazionale:
Borghesi Simona, Falsini Giovanni, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Marco, Martini Nicoletta, Nassi Rossella, Parca Gino, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

Comitato Scientifico e Revisori
Ambiente e salute: Bianchi Fabrizio, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallesse Domenico, Tamino Gianni.

Appropriatezza in medicina: Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Falsini Giovanni, Parca Gino, Vernerio Sandra.

Altri lavori scientifici: Borghesi Simona, Cucchini Alberto, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Marco, Martini Nicoletta, Nassi Rossella, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

Segreteria redazionale e progetto grafico
Simona Ghezzi
redazionecesalpino@gmail.com
c/o Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
Viale Giotto, 134 - 52100 Arezzo
tel. (+39) 0575 22724
fax (+39) 0575 300758
chirurgi@omceoar.it
odontoiatri@omceoar.it
www.omceoar.it

Aut. Trib. n°7 - 2001
del registro stampa n° 522/2001
La informiamo che secondo quanto disposto dall'art. 13, comma 1, della legge 675/96 sulla "Tutela dei dati personali", Lei ha diritto, in qualsiasi momento e del tutto gratuitamente, di consultare, far modificare o cancellare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro trattamento per l'invio della presente rivista.

“Medico o non medico: questo e’ il problema”

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Cari Colleghi, oggi desidero soffermarmi su un tema di grande attualità, ricollegandomi a recenti notizie di stampa, relative alla sentenza della Corte Costituzionale, che ha ritenuto illegittima la radiazione del Dr./Ass. Venturi da parte dell’Ordine dei Medici di Bologna.

La vicenda è sicuramente rilevante e complessa, dal momento che, semplificando fin troppo, sembra contrapporre il versante politico-istituzionale-amministrativo (la Regione Emilia Romagna, nel caso specifico) al versante deontologico-ordinistico (l’Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Bologna).

Ed è una vicenda che ha fomentato polemiche, anche accese, fin dal primo momento e continua ora a fomentarne. Al proposito rimando ai diversi autorevoli contributi comparsi su “Quotidiano Sanità” a metà circa dello scorso novembre.

Io sono un Medico, iscritto ad un Ordine professionale, lavoro in qualità di Medico di Medicina Generale (e ne sono orgoglioso) in una non grande città della Regione Toscana; non sono un giurista, non ho mai fatto politica e non ho alcuna esperienza amministrativa. Ragiono da Medico, sempre.

Quando ho avuto notizia della decisione della Corte Costituzionale ho subito pensato che essa fosse “immaginabile” e “logica”. Poi ho avuto modo di riflettere e si sono affacciati i dubbi e le riflessioni, che per quanto possano valere voglio condividere con voi. Se la memoria non mi inganna, durante il corso di studi e successivamente quando mi sono affacciato alla professione, mi sono sempre sentito dire che la nostra stella cometa di medici era, ed è, il codice deontologico; e che, in caso di conflitto fra norme dello Stato e norme deontologiche, noi medici, e quindi anch’io, avremmo dovuto sempre seguire il dettato del Codice.

Riprendendo in esame il cosiddetto “Caso Venturi” pare che questo paradigma sia venuto meno. Infatti, se da una parte è vero che l’Assessore ha, legittimamente, legiferato seguendo una precisa e altrettanto legittima linea politica (condivisibile o meno, non entro nel merito), è d’altra parte vero anche che (a giudizio dell’Ordine di Bologna: non entro nel merito, non è questo il punto) la condotta del Medico Dr. Venturi è stata ritenuta tale da favorire l’esercizio abusivo della professione medica da parte di soggetti non medici (cioè non laureati

in medicina, non abilitati all’esercizio della professione medica e non iscritti ad un Ordine dei Medici). E, se ciò è vero, allora l’Ordine dei Medici di Bologna ha operato legittimamente e, aggiungerei, doverosamente.

Domanda: il Medico prestato alla politica, resta sempre Medico (e allora deve rispettare il Codice) oppure si trasforma pro tempore in non-medico (per cui può infrangere il Codice ogni volta che vuole e senza doverne rispondere) per poi tornare ad essere Medico soggetto al Codice alla conclusione della sua esperienza politica?

Non mi pare una questione da poco. Mi viene in mente l’eutanasia, tanto per dirne una. L’art. 17 del Codice di Deontologia Medica vigente (ma anche quello precedente) recita testualmente: “Il medico, anche su richiesta del malato, non deve effettuare né favorire trattamenti finalizzati a provocarne la morte.”

E se domani il nostro Parlamento introducesse per legge l’eutanasia anche con i voti di Colleghi eletti in parlamento, cosa facciamo: li sanzioniamo tutti e magari elogiame i Colleghi che invece hanno votato contro?

D’altra parte, modifichiamo o sopprimiamo l’art. 17 in ossequio alla legge, in tal modo da stravolgere definitivamente lo spirito della nostra professione, cioè curare il malato e non nuocerli? Avrebbe ancora senso un Codice Deontologico?

Come si risolvono conflitti di questa portata?

Non lo so, francamente, ma credo che una buona parte di essi potrebbero essere prevenuti qualora la Politica (quella vera, quella con la “P” maiuscola) si aprisse ad un confronto preventivo con la professione, evitando imposizioni soprattutto in quegli ambiti che modificano l’esercizio professionale.

Non ho risposte certe; non sono depositario della verità assoluta; ho la certezza che il mondo cambia e con esso la nostra professione, che non è più quella che ho iniziato a fare tanti anni fa: non credo che sia meglio ma neppure peggio, è cambiata. E nel prossimo futuro il cambiamento sarà ancora più rapido, più tumultuoso ed ancor più difficile da governare. Non possiamo far finta di non vederlo, non possiamo disinteressarcene e non possiamo non guardare avanti: non ce lo possiamo permettere noi, lo dobbiamo alle future generazioni, alle quali credo vada consegnata una professione libera, indipendente, autonoma, responsabile, competente, moderna e modernamente in evoluzione.

La ricerca sull'Alzheimer in stallo: limiti dei modelli animali e nuovi approcci human-based

Alzheimer's disease research at stuck: limitations of animal models and new human-based approaches

Riassunto

I modelli animali di Alzheimer sono stati largamente utilizzati negli ultimi decenni nel tentativo di chiarire i meccanismi fisiopatologici della malattia e testare nuovi farmaci. Tuttavia, i risultati promettenti della ricerca di base e preclinica non si sono tradotti in terapie efficaci per i pazienti affetti da Alzheimer. Uno dei possibili motivi alla base di questo fallimento traslazionale potrebbe risiedere nell'eccessiva dipendenza dai modelli animali per l'Alzheimer, che si sono dimostrati utili per comprendere alcune caratteristiche associate a questa patologia, come l'amiloidosi e la tauopatia, ma risultano inadeguati per la realizzazione di trattamenti efficaci per i pazienti. D'altro canto, l'uso e l'implementazione di metodi sperimentali 'human-based', modelli in vitro, tecnologie avanzate di neuroimaging non invasive e dati epidemiologici su larga scala, possono contribuire allo sviluppo di nuove strategie di prevenzione e trattamento. In questo articolo si discutono le sfide e le opportunità nella ricerca sull'Alzheimer, e come metodi human-based possano essere utilizzati per chiarire i processi patologici che si verificano a diversi livelli di complessità biologica. Si ritiene oggi necessario un cambiamento di paradigma verso una ricerca più rilevante per l'essere umano, con approcci metodologici multidimensionali e multidisciplinari, al fine di affrontare la crescente prevalenza dell'Alzheimer nel nostro secolo.

Parole chiave: Alzheimer, modelli animali, approcci human-based.

Abstract

Animal models of Alzheimer's disease (AD) have been extensively used in the last decades in an effort to elucidate the pathophysiological mechanisms of the

disease and to test novel drugs. However, basic and pre-clinical research successes have not translated into effective therapeutic treatments for AD patients. One of the possible reasons underlying this translational failure may be the overreliance on animal models for AD, which have been shown useful to recapitulate some AD-associated features, such as amyloidosis and tauopathy, but have failed to deliver effective treatments for AD patients. On the other hand, the use and the implementation of human-based investigational methods, in vitro models, non-invasive neuroimaging technologies, and large-scale epidemiological data set repositories, may contribute to the development of new preventive and treatment strategies. Here we present the challenges and opportunities in AD research and propose how we can mitigate this translational barrier by employing human-based methods to elucidate disease processes occurring at multiple levels of biological complexity. A paradigm shift towards human relevant research, accounting for a multi-dimensional and multi-disciplinary approach is highly needed to tackle the ever-increasing prevalence of AD in the 21st century.

Keywords: Alzheimer's disease, animal models, human-based approaches.

■ Introduzione

Quasi 50 milioni di persone nel mondo soffrono di demenza, con costi globali per la spesa sanitaria pubblica stimati intorno ai 900 miliardi di dollari l'anno. Il morbo di Alzheimer, in particolare, costituisce la più comune forma di demenza, con il 60-80% dei casi¹. Negli ultimi dieci anni non sono stati sviluppati nuovi farmaci e quelli disponibili sono in grado solo di stabilizzare i sintomi in modo temporaneo e non in tutti

FRANCESCA PISTOLLATO, PH.D.
Commissione Europea, Centro Comune di Ricerca,
Ispra
European Commission, Joint Research Centre
(JRC), Ispra

Per corrispondenza:
francesca.pistollato@ec.europa.eu

i pazienti. In un articolo del 2014 si è evidenziato che dei 244 farmaci testati in 413 trial clinici nel decennio che intercorre dal 2002 al 2012, solamente uno è risultato efficace per i pazienti, il che equivale ad un tasso di fallimento in ambito di medicina traslazionale pari al 99,6%². Ad oggi si contano solo cinque farmaci approvati per il trattamento dei vari stadi della malattia. Il percorso che prevede lo sviluppo di un nuovo farmaco passa, come è noto, attraverso vari fasi di sperimentazione preclinica, basata su approcci sia in vitro sulle colture cellulari, che in vivo, su modelli animali. Recenti analisi hanno dimostrato che modelli animali, soprattutto topi, non riflettono la patogenesi della malattia di Alzheimer, con risultati molto spesso non comparabili³. D'altro canto negli ultimi anni lo sviluppo e il crescente utilizzo di approcci generalmente definiti come human-based, quali colture in vitro di cellule derivate da paziente, tecnologie di neuroimaging, machine learning e intelligenza artificiale, e l'analisi di dati epidemiologici su larga scala, stanno permettendo alla comprensione di alcuni aspetti patologici ed eziologici della malattia, contribuendo allo sviluppo di nuove strategie di trattamento e prevenzione.

In quest'articolo discuteremo le sfide e le opportunità che oggi caratterizzano la ricerca sull'Alzheimer, evidenziando come metodi human-based possano aiutare a chiarire i processi patologici che si verificano a diversi livelli di complessità biologica, al fine di formulare nuove strategie di cura.

■ Teorie da riconsiderare: l'ipotesi amiloide e la proteina Tau

La maggior parte della ricerca farmacologica per l'Alzheimer si è focalizzata sulle proteine beta amiloide, tradizionalmente considerate causa della malattia. È infatti noto che nei pazienti affetti da Alzheimer si accumulano progressivamente a livello cerebrale proteine beta amiloide, che portano a un progressivo deterioramento neuronale e funzionale. Questo processo è comunemente definito come "ipotesi (o cascata) amiloide". Sulla scia dell'ipotesi amiloide, la comunità scientifica ha investito ingenti risorse nello sviluppo e la creazione di nuovi farmaci atti a contrastare l'accumulo di tali proteine. Tuttavia si è scoperto che la formazione e l'accumulo delle proteine amiloide potrebbe non essere la causa scatenante della patologia, ma semplicemente una delle caratteristiche o una conseguenza della patologia stessa. Per esempio, si è visto che alcuni farmaci possono rimuovere le placche amiloide dal cervello, ma la loro rimozione non si è tradotta in un miglioramento delle capacità cognitive nei pazienti o della prognosi⁴. Un altro tratto tipico della sindrome di Alzheimer è l'accumulo della proteina tau fosforilata, che viene indotta dalle placche amiloide e può determinare un deterioramento delle funzioni neuronali. Tuttavia, si è visto che l'accumulo di proteina tau appare progredire anche in seguito alla rimozione delle placche amiloide⁴. Tutto questo indica che, ad oggi, molti degli aspetti

molecolari e cellulari della sindrome di Alzheimer non sono ancora del tutto compresi.

■ Modelli animali di Alzheimer e loro limiti

I topi transgenici comunemente utilizzati per studiare l'Alzheimer possono mostrare alcune delle caratteristiche della patologia, quali la formazione di placche amiloide, grovigli neurofibrillari, gliosi, alcune alterazioni a carico delle sinapsi e qualche segno di ritardo cognitivo. Tuttavia questi modelli animali non riflettono la patogenesi della malattia di Alzheimer³, con risultati fallimentari nei pazienti⁵. Altro aspetto rilevante è che i modelli animali possono anche contribuire a generare risultati 'falsi negativi' che possono portare all'esclusione dai trial clinici di composti terapeutici potenzialmente efficaci.

Inoltre i modelli di topi transgenici di Alzheimer attualmente disponibili (circa 170) sono rappresentativi dell'Alzheimer familiare/precoce (early onset) e si basano soprattutto sull'ipotesi amiloide, la proteina Tau e altri presunti fattori causali⁶. Tuttavia, l'Alzheimer precoce rappresenta circa il 3% di tutti i casi di Alzheimer, mentre la forma più diffusa di Alzheimer (97% dei casi) è l'Alzheimer ad insorgenza tardiva (late onset) che generalmente compare dopo i 65 anni di età, anche definito sporadico. Per studiare questa tipologia di Alzheimer (tardivo) si è utilizzato il modello di topo SAMP8 (Senescence Accelerated Mouse Prone 8) che manifesta senescenza precoce, altri ceppi murini varianti di tale modello, quali i SAMP8-APP, SAMP8-PS1 e SAMP8-APP/PS1, caratterizzati da alcune mutazioni genetiche descritte nell'Alzheimer a livello del gene del precursore della proteina beta amiloide (APP) e del gene della presenilina 1 (PS1 o PSEN1), oltre ad altri modelli creati introducendo il peptide inibitore della proteina fosfatasi 2A, alcuni ioni metallici, specifici danni metabolici (es. topi trattati con streptozotocina, un agente neoplastico alchilante che ha effetti tossici sulle cellule beta del pancreas, oppure topi sottoposti a dieta con elevati livelli di colesterolo, ecc.), o altri fattori combinati assieme⁷. Tuttavia, non esistono ad oggi degli studi che abbiano dimostrato l'efficacia di farmaci attualmente disponibili per l'Alzheimer specificamente in questi modelli.

■ L'Alzheimer come patologia complessa e multifattoriale

L'eziopatogenesi dell'Alzheimer è multidimensionale ed estremamente complessa. Numerosi sono i fattori legati allo stile di vita che determinano il rischio di demenza e Alzheimer, fra cui l'età, la dieta, l'attività fisica, la stimolazione cognitiva, il livello socio economico, il livello d'istruzione, la qualità del sonno, il microbiota intestinale, l'inquinamento atmosferico, il fumo, l'esposizione a metalli, pesticidi e insetticidi, e i fattori di rischio associati alla patologia cardiovascolare e alla sindrome metabolica⁸. Risulta intuibile quanto possa essere complesso studiare in modelli animali, come il

topo, tutti questi fattori così intrinsecamente collegati allo stile di vita umano.

■ Nuovi approcci human-based per la ricerca sull'Alzheimer

Negli ultimi vent'anni, nel campo della tossicologia si è verificata una transizione dall'uso di metodi in vivo su animali, a metodi human-based basati su sistemi in vitro, in silico e che integrati assieme si ritiene possano avere una maggiore rilevanza per la specie umana per lo studio della fisiologia e della tossicologia⁹.

Ad esempio, l'utilizzo di tessuti ex vivo derivati da biopsie di pazienti, campioni di sangue, di liquido cerebrospinale, tessuti collezionati post-mortem e studi epidemiologici possono permettere l'identificazione di nuovi biomarcatori della patologia. Inoltre, tecniche di neuroimaging sempre più avanzate potrebbero essere utilizzate per studiare in modo non invasivo gli effetti di trattamenti farmacologici e non-farmacologici sulla funzionalità cerebrale. L'uso di modelli cellulari derivati da pazienti, come quelli basati su cellule staminali indotte pluripotenti stanno consentendo l'identificazione di nuovi possibili candidati terapeutici per il trattamento dell'Alzheimer¹⁰. Sistemi tissutali ancora più complessi (organ-on-chip) possono essere utilizzati per riprodurre in modo più fedele alcune strutture tissutali del cervello, permettendo un'analisi più realistica dei processi fisiologici e patologici.

■ Discussione

L'uso di modelli human-based alternativi al modello animale per la ricerca sull'Alzheimer e, in particolare, l'integrazione di modelli in vitro complessi con approcci computazionali, potrebbe permettere l'identificazione di nuovi target terapeutici e la valutazione dell'efficacia e tossicità di nuovi farmaci, riducendo costi e tempistiche. È indispensabile investire nell'ottimizzazione e la qualificazione di questi nuovi modelli in vitro, così come nel miglioramento della qualità dei tessuti post-mortem, mediante la creazione di banche di tessuti e cellule che funzionino in maniera efficiente¹¹.

Vi è altresì la necessità di nuovi approcci normativi, e di persuadere l'industria, gli enti finanziatori della ricerca e la comunità scientifica in generale della necessità di un cambiamento nell'approccio alla ricerca sull'Alzheimer verso una direzione più multidisciplinare e integrata. È inoltre auspicabile una maggiore trasparenza e tempestività nella condivisione e comunicazione dei risultati ottenuti nelle varie fasi di sperimentazione preclinica e clinica, affinché anche regolatori e membri della comunità scientifica non direttamente coinvolti in tali studi possano essere informati in tempi rapidi circa eventuali insuccessi¹².

Altro aspetto rilevante è la necessità d'investire molto di più in prevenzione primaria, considerando l'importanza dello stile vita nell'insorgenza dell'Alzheimer⁸. A livello Europeo vi sono alcuni progetti finanziati dalla Commissione Europea che si stanno già muovendo verso la giusta direzione. Ad esempio, la piattaforma di

ricerca Innovative Medicine Initiative promuove la ricerca traslazionale sull'Alzheimer con tre progetti altamente complementari (EMIF-AD (<http://www.emif.eu/emif-ad-2/>), Aetionomy (<https://www.aetionomy.eu/>), ed EPAD (<http://ep-ad.org/>))¹³.

■ Conclusioni

Oggi risulta necessario un cambiamento di paradigma nella ricerca sull'Alzheimer, che converga sempre più verso approcci human-based che siano di maggiore rilevanza per la specie umana, al fine di affrontare la crescente prevalenza dell'Alzheimer nel nostro secolo. L'auspicio è che attraverso l'integrazione di diverse aree di competenza e d'indagine sia possibile incentivare una maggiore prevenzione primaria, e sostenere una ricerca basata sull'utilizzo di metodi e modelli utili a produrre risultati rilevanti per i pazienti affetti da questa patologia.

Bibliografia

1. alz.org. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. 2019. Internet: <https://http://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf> (accessed Date Accessed)].
2. Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's research & therapy* 2014;6(4):37. doi: 10.1186/alzrt269.
3. Veening-Griffioen DH, Ferreira GS, van Meer PJK, Boon WPC, Gispén-de Wied CC, Moors EHM, Schellekens H. Are some animal models more equal than others? A case study on the translational value of animal models of efficacy for Alzheimer's disease. *European journal of pharmacology* 2019;859:172524. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172524.
4. PCRM. Internet: <http://www.pcrm.org/research/good-science/retiring-the-amyloid-cascade-hypothesis-as-a-cause-of-alzheimers> (accessed 09 July 2017).
5. Cavanaugh SE, Pippin JJ, Barnard ND. Animal models of Alzheimer disease: historical pitfalls and a path forward. *ALTEX* 2014;31(3):279-302. doi: 10.14573/altex.1310071.
6. Mullane K, Williams M. Preclinical Models of Alzheimer's Disease: Relevance and Translational Validity. *Current protocols in pharmacology* 2019;84(1):e57. doi: 10.1002/cpph.57.
7. Zhang L, Chen C, Mak MS, Lu J, Wu Z, Chen Q, Han Y, Li Y, Pi R. Advance of sporadic Alzheimer's disease animal models. *Medicinal research reviews* 2019. doi: 10.1002/med.21624.
8. WHO. Internet: https://http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/ (accessed September 23, 2019).
9. Archibald K, Tsaioun K, Kenna JG, Pound P. Better science for safer medicines: the human imperative. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2018;141076818812783. doi: 10.1177/0141076818812783.
10. Mullard A. Stem-cell discovery platforms yield first clinical candidates. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14(9):589-91. doi: 10.1038/nrd4708.
11. Pistollato F, Ohayon EL, Lam A, Langley GR, Novak TJ, Pamies D, Perry G, Trushina E, Williams RS, Roher AE, et al. Alzheimer disease research in the 21st century: past and current failures, new perspectives and funding priorities. *Oncotarget* 2016;7(26):38999-9016. doi: 10.18632/oncotarget.9175.
12. Alteri E, Guizzaro L. Be open about drug failures to speed up research. *Nature* 2018;563(7731):317-9. doi: 10.1038/d41586-018-07352-7.
13. Vaudano E, Vannieuwenhuysse B, Van Der Geyten S, van der Lei J, Visser PJ, Streffer J, Ritchie C, McHale D, Lovestone S, Hofmann-Apitius M, et al. Boosting translational research on Alzheimer's disease in Europe: The Innovative Medicine Initiative AD research platform. *Alzheimer's Dement* 2015;11(9):1121-2. doi: 10.1016/j.jalz.2015.02.002.

Profili di salute in Abruzzo: analisi dei ricoverati nel periodo 2005-2014 per approfondimenti epidemiologici

Health profiles in Abruzzo: analysis of hospitalised patients in the period 2005-2014 for epidemiological insights

FELICE VITULLO¹,
PAOLA ZAMBON²,
KATIUSCIA DI BIAGIO³,
ADRIANO MURGANI⁴,
BARTOLOMEO TERZANO⁵

1. Medico epidemiologo, ISDE Chieti
2. Ricercatore epidemiologo, Comitato Scientifico ISDE Italia; Università di Padova
3. Consulente statistico ISDE Italia; ARPA Marche
4. Medico, Ufficio Ispettivo - Dipartimento Salute, Regione Abruzzo
5. Medico di Medicina Generale, Giunta Esecutiva ISDE Italia

Per corrispondenza: felix.vitullo@libero.it

Si ringraziano: il Dott. Fabrizio Bianchi dell'IFC-CNR di Pisa per il supporto alla pianificazione dello studio "S.e.t.-ISDE" (avviato nel gennaio 2016); la Dott.ssa Antonia Petrucci del Dipartimento Salute Regione Abruzzo per il supporto alla conduzione dello studio (2017).

Riassunto

A fronte di deficit osservati nei tassi standardizzati di ospedalizzazione in un recente studio sui residenti della provincia di Chieti nel periodo 2005-2014, con eccessi statisticamente significativi vs regione solo per patologie respiratorie (7%) ed urinarie (solo donne: 4%) fra gli 11 gruppi di diagnosi analizzati, si è ritenuto opportuno estendere lo studio alle altre province d'Abruzzo. Nella provincia di Teramo sono stati registrati tassi di ricoverati significativamente inferiori alla media regionale, con l'eccezione delle malformazioni negli uomini. Le province di Pescara e L'Aquila hanno invece presentato eccessi statisticamente significativi del 4%-12% per totale tumori, malattie del sistema nervoso e patologie del digerente. Le malattie respiratorie ed urinarie sono risultate in eccesso nella provincia di Pescara, mentre le patologie cardiovascolari in quella dell'Aquila. In tutte le province i rapporti dei tassi per tumori ematologici non sono risultati significativi. Lo studio è propedeutico all'approfondimento dei fattori di rischio ambientali e legati allo stile di vita.

Parole chiave: stato di salute, pazienti ricoverati, approcci metodologici, Abruzzo.

Abstract

As a consequence of lower standardised hospitalisation rates observed in a recent study on residents of the province

of Chieti (Italy) in the period 2005-2014, with statistically significant excesses in risk vs Abruzzo region only for respiratory (7%) and urinary diseases (only women: 4%) out of 11 groups of pre-defined diagnoses, it was considered a priority to extend the study to the other provinces of Abruzzo. In the province of Teramo, standardised hospitalisation rates were significantly lower compared to the regional average, with the exception of congenital anomalies in men. Statistically significant excess in rates of 4%-12% for total tumours, diseases of the nervous system, and digestive system diseases, were instead observed for the provinces of Pescara and L'Aquila. Rates for respiratory and urinary diseases were higher in the province of Pescara, while rates for cardiovascular diseases were higher in the province of L'Aquila. In all the provinces rate ratios for haematological tumours were not significant. This analysis is preparatory for epidemiological studies on environmental and lifestyle-related risk factors.

Keywords: health status, hospitalised patients, methodological approaches, Abruzzo.

■ Introduzione

In un recente studio condotto sui residenti nella provincia di Chieti ricoverati negli anni 2005-2014 (n. medio residenti nel periodo: 387.700), avviato sui tumori ematologici ed esteso ad altre patologie, nel confronto con l'intera regione (n. medio residenti: 1.302.126) sono stati evidenziati eccessi statisticamente significativi del 7% e 4% nei tassi standardizzati relativi a patologie respiratorie (entrambi i generi) e urinarie (solo donne) e tassi significativamente inferiori per totale tumori maligni, malattie del digerente e del

sistema nervoso centrale (entrambi i generi), tutte le cause (donne), patologie del sistema circolatorio e malformazioni congenite (uomini)¹. L'analisi dei sottogruppi onco-ematologici (totale tumori maligni del tessuto linfatico ed emopoietico, linfomi non-Hodgkin e leucemie totali) non ha evidenziato differenze significative. Un quadro dunque tutt'altro che lineare, per spiegare il quale occorrono studi con disegno più evoluto mirati ad indagare l'impatto di molteplici fattori di rischio ambientali e individuali, con particolare riferimento ai fattori legati ad abitudini e stili di vita e a determinanti socio-economici.

Obiettivi – A fronte dei risultati relativi alla provincia di Chieti rispetto al riferimento regionale, si è ritenuto opportuno estendere la medesima analisi alle altre tre province - Teramo, Pescara e L'Aquila - al fine di verificare intensità ed estensione di quadri epidemiologici ragionevolmente attesi come diversi dalla media regionale.

■ Materiali e metodi

Utilizzando i database di dimissione ospedaliera relativi agli anni 2005-2014 (SDO) comprensivi di mobilità interregionale 2005-2013, resi disponibili in forma anonimizzata dal Dipartimento Salute della Regione Abruzzo, è stato calcolato l'indicatore di frequenza di ricovero utilizzato anche dallo Studio "SENTIERI", che fornisce una stima della prevalenza delle patologie selezionate: per ciascun soggetto residente in Abruzzo è stato selezionato il primo ricovero, dentro o fuori regione, in regime ordinario o day hospital, avvenuto nel periodo 2005-2014 ed è stata considerata per l'analisi la diagnosi principale della SDO, codificata in ICD9-CM². In accordo con quanto proposto da "SENTIERI", sono state considerate le malattie appartenenti a 11 gruppi/sottogruppi: tutte le cause; malattie del sistema circolatorio; malattie degli apparati digerente, respiratorio ed urinario; malattie del sistema nervoso centrale (SNC); tutti i tumori maligni; neoplasie ematologiche, linfomi non-Hodgkin (LNH) e leucemie; malformazioni congenite. Sono stati calcolati i tassi standardizzati (TS) di 'pazienti ricoverati' per provincia rispetto al riferimento regionale, aggiustati per età sulla popolazione media regionale. I TS sono stati quindi confrontati con i tassi regionali attraverso il rapporto fra tassi (RT: TS/TR), separatamente per genere, con intervalli di confidenza al 95%. L'indicatore TS è stato utilizzato per confronti nell'intero periodo 2005-2014 senza riferimento a variazioni temporali, in quanto 'surrogato di prevalenza' senza depurazione dei casi pre-2005.

■ Risultati

Nella provincia di Teramo (n. medio residenti nel periodo 2005-2014: 303.205) sono stati osservati in entrambi i generi TS di pazienti ricoverati per tutte le cause e per i grandi gruppi esaminati significativamente inferiori rispetto alla media regionale, con l'eccezione delle

malformazioni congenite negli uomini. Le province di Pescara e L'Aquila (media residenti: 310.695, 300.527) hanno invece presentato un quadro diverso: nell'ambito di un eccesso di rischio per il totale cause, non significativo solo negli uomini de L'Aquila, entrambi i generi hanno presentato eccessi statisticamente significativi del 4%-12% per totale tumori, malattie del SNC e patologie del digerente. Le malattie respiratorie sono risultate in eccesso per entrambi i generi nella provincia di Pescara e, al contrario, in difetto in quella de L'Aquila, che ha registrato un eccesso di patologie cardiovascolari; i TS per patologie urinarie sono risultati più alti nel pescarese. In tutte le province i RT per tumori ematologici totali, LNH e leucemie non sono risultati statisticamente significativi.

■ Discussione

Lo studio fornisce una descrizione dei differenti profili di salute in Abruzzo propedeutica all'approfondimento epidemiologico a livello locale, inerente i fattori di rischio ambientali, occupazionali, socio-economici e legati agli stili di vita, analogamente a quanto condotto di routine in altre regioni anche attraverso l'applicazione dell'indicatore Sentieri³. C'è inoltre da considerare che lo studio condotto sulle neoplasie ematologiche in Abruzzo ha evidenziato che la loro frequenza, utilizzando la sola diagnosi principale, varia dal 35%-50% (leucemie croniche e mieloma) all'82% (leucemie acute) rispetto ai dati che si ottengono utilizzando anche i 5 campi delle diagnosi secondarie⁴. Ambedue le stime sono pertanto da valutare considerando il Registro Tumori quale migliore fonte informativa di incidenza. Oltre che rivestire un carattere descrittivo ed esplorativo, le analisi presentate sono di ausilio per l'identificazione delle priorità di studio e di approfondimento metodologico, ad iniziare dalla valutazione della qualità ed omogeneità nella compilazione della SDO nei diversi presidi ospedalieri, elementi verificabili anche con l'ausilio dei rapporti sull'appropriatezza nell'uso dell'ospedale disponibili in ASR Abruzzo/Direzione Regionale Salute e nelle ASL.

Bibliografia

1. Vitullo F, Zambon P, Di Biagio K. Lo stato di salute delle popolazioni residenti nella Provincia di Chieti: analisi dei pazienti ricoverati nel periodo 2005-2014. *Il Cesalpino* 2019; 47: 36-39.
2. Conti S, Crocetti E, Buzzoni C, Comba P, Fazzo L, Iavarone I, Manno V, Minelli G, Pasetto R, Pirastru R, Ricci P, Zona A, Fusco M. Gruppo di Lavoro del Progetto SENTIERI. Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri. *Materiali e metodi. Epidemiol Prev.* 2014; 38 (2 Suppl 1):21-28.
3. Baldini M, Bartolacci S, Di Biagio K, Mariottini M, Simeoni R. Servizio di Epidemiologia Ambientale ARPA Marche. Atlanti di Epidemiologia Ambientale. Edizione 9, v 0/2014, Aree Vaste ASUR. Dicembre 2014. Disponibile sul sito web: <http://www.arpa.marche.it/index.php/temi-ambientali/epidemiologia-ambientale/item/626>.
4. Vitullo F, Di Biagio K, Murgano A, Di Bartolomeo P. Hospital discharge records as data source to monitor epidemiologic indicators of hematologic malignancies in Abruzzo. *Tumori Journal* 2016;102(3): 258-263.

Epigenetica e cancerogenesi ambientale: potenziali implicazioni socio-economiche delle firme genetiche per una nuova Prevenzione Primaria

Epigenetics and environmental carcinogenesis: potential socio-economic implications of genetic signatures for a new Primary Prevention

RUGGERO RIDOLFI

Oncologo; Endocrinologo – Coordinatore ISDE
Forlì-Cesena

Per corrispondenza: ruggero.ridolfi@gmail.com

Riassunto

Per anni il cancro è stato considerato una malattia genetica, in cui geni mutati portano la cellula a differenziarsi ed a proliferare in modo incontrollato. Dall'inizio di questo secolo alla genetica si è affiancata l'epigenetica, ovvero lo studio della metilazione di parti non codificanti del DNA in grado di modificare le funzioni e di avviare di fatto anche i processi della cancerogenesi. Le mutazioni epigenetiche sono strettamente dipendenti dalle modificazioni del microambiente cellulare, che, a sua volta, è funzione dell'ambiente in cui viviamo. L'inquinamento ambientale in tutte le sue forme è spesso responsabile di tali mutazioni e questo dato appare particolarmente preoccupante osservando l'andamento dei tumori dell'infanzia e delle età giovanili, anche per l'effetto transgenerazionale descritto proprio per le mutazioni epigenetiche. Il sequenziamento dell'intero genoma ormai attivo da un decennio sembra poter accertare che nel genoma dei tumori, fra le centinaia di mutazioni genetiche ed epigenetiche, se ne trovano alcune indotte da specifiche e ben identificate molecole. L'affinamento dei metodi matematici e l'applicazione di mappe stanno iniziando a catalogare tali firme mutazionali ed è verosimile che in un prossimo futuro si possano identificare cause e concause correlabili ad ogni singolo tumore. Le conseguenze etiche ed i risvolti di tipo legale potrebbero, così, portare ad un diverso equilibrio nella ripartizione delle risorse sanitarie ed aprire la via ad una rinnovata Prevenzione Primaria dei tumori.

Parole chiave: Inquinamento ambientale, Firme di mutazioni epigenetiche, Prevenzione Primaria dei Tumori

Abstract

For years, cancer has been considered a genetic disorder, in which mutated genes lead the cell to differentiate and proliferate uncontrollably. From the beginning of this century, to genetics has been joined by epigenetics, the study of methylation in non-coding DNA parts, capable of altering its functions and effectively starting carcinogenicity processes. Epigenetic mutations are closely dependent on changes in the cellular microenvironment, which, in turn, is function of the environment in which we live. Environmental pollution is often responsible for these mutations and this appears to be particularly worrying observing the trend of childhood and youth ages tumors, also due to the transgenerational effect just described for epigenetic mutations. The whole-genome sequencing active for a decade seems to be able to ascertain that in tumor genome, among the hundreds of genetic and epigenetic mutations, some are induced by specific and well identifiable molecules. The refinement of mathematical methods and the application of maps are starting to list these mutational signatures and it is likely that in the near future we can identify the causes and contributory causes for each single cancer. The ethical consequences and the legal implications could lead to a different balance in the distribution of health resources and open the way to a renewed Primary Prevention of cancer.

Keywords: Environmental pollution; Signatures of epigenetic mutations; Primary Prevention of Cancer

■ Introduzione o background

Uno studio pubblicato su Science nel 2015 da Tomasetti e Vogelstein ebbe

una grande copertura mediatica perché sosteneva l'ipotesi, elaborata con modelli matematici su 31 differenti tipi di neoplasie, che la gran parte dei tumori insorga per caso, o per "una sorte sfortunata". Il calcolo matematico del numero di moltiplicazioni delle cellule staminali tumorali denunciava un insufficiente rapporto con le abitudini e le condizioni del malato, vanificando di fatto ogni ipotesi di Prevenzione Primaria in Oncologia¹. Questa tesi in aperta contraddizione con le più note evidenze epidemiologiche, fu aspramente contestata da numerosi Epidemiologi ed Oncologi ed oggi uno studio italiano appena pubblicato su *Nature Genetics* (20 Maggio 2019) dimostra che le traslocazioni cromosomiche prodromiche alla cancerogenesi, non avvengono casualmente nel genoma, ma sono prevedibili e sono provocate dagli stimoli che la cellula riceve dall'ambiente circostante².

■ Epigenetica

Il cancro è interpretato da diversi decenni come una malattia genetica, in cui geni mutati portano la cellula a differenziarsi ed a proliferare in modo incontrollato. Negli ultimi due decenni, tuttavia, l'epigenetica ha dimostrato che l'incontrollata proliferazione cellulare che caratterizza il cancro può essere scatenata non solo da mutazioni geniche, ma anche da processi che ne alterano le funzioni. Si è potuto così accertare che anche la "semplice" metilazione di parti non codificanti del DNA può indurre il cancro, per esempio bloccando la trascrizione di geni che hanno una funzione oncosoppressiva³. E' ormai ampiamente dimostrato il ruolo centrale dell'epigenetica nella regolazione dei geni per la proliferazione e la differenziazione cellulare costituendo così una premessa fondamentale per processi patologici come il cancro ed altre malattie degenerative⁴.

■ Epigenetica ed ambiente

Il riconoscimento dei cambiamenti epigenetici come forza trainante nelle neoplasie apre nuove aree di ricerca in epidemiologia, nella valutazione del rischio, perché ci fa comprendere l'importanza degli influssi ambientali, sull'espressione genica. L'ambiente che ci circonda ed in cui viviamo, l'aria che respiriamo, il cibo e l'acqua che assumiamo condizionano il nostro stato di salute nel lungo periodo. Nel 2005 venne pubblicata l'osservazione che le giovani coppie di gemelli monozigoti mostrano un pattern epigenetico molto simile tra loro, mentre con il passare degli anni in quelle più anziane il pattern è sempre più differenziato⁵. Recentemente è stato dimostrato che, anche dopo un solo anno di vita nello spazio, si modifica il profilo epigenetico: l'astronauta Scott Kelly ha acquisito un allungamento dei propri telomeri, rispetto a quelli del suo gemello omozigote rimasto a terra⁶. Nell'ultimo decennio si sono moltiplicate le osservazioni di modificazioni predisponenti verso la malignità che si verificano molto presto nelle cellule e che concomitano con cambiamenti nei

tessuti istologicamente normali adiacenti a tumori maligni. Queste modificazioni derivano da stimoli o impulsi provenienti dall'ambiente esterno⁷.

■ Epigenetica, ambiente e tumori

L'aumento dell'incidenza tumorale e delle malattie croniche degenerative che si manifestano nelle aree più inquinate ed in età sempre più precoce interessando bambini, adolescenti e giovani adulti sono l'aspetto più eclatante del legame fra ambiente e salute. Si aggiunga a questo concetto quello di effetto transgenerazionale: i condizionamenti della funzionalità delle nostre cellule assumono un ruolo del tutto particolare nei momenti critici dello sviluppo fisiologico del corpo (embrione, feto, infanzia, adolescenza) e, se trasmessi dai genitori per via gametica, possono influenzare anche quello delle generazioni successive⁸. Numerosi studi epidemiologici descrivono come "insulti" epigenetici ambientali sulla madre durante il periodo pre-natale (ma anche su entrambi i genitori nel periodo che precede il concepimento) possano portare allo sviluppo di disturbi metabolici al nascituro, quali l'obesità, il diabete di tipo 2, l'ipertensione, disturbi psichiatrici, e l'induzione di tumori che si svilupperanno nel tempo: nell'infanzia, nella giovinezza o anche nella vita adulta⁹.

■ Inquinamento e tumori infantili

L'incidenza dei tumori e delle malattie degenerative continua a crescere in tutto il mondo, con tassi addirittura maggiori nei paesi in via di sviluppo, dove tuttavia si registra un aumento in particolare dove è presente degrado dei territori e condizioni di povertà ed indigenza delle popolazioni. Lo studio condotto nel 2017 dalla IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro) ha evidenziato una maggiore incidenza di tumori infantili e giovanili (0 - 19 anni) nei Paesi del Sud-Europa¹⁰. Ma è negli ambienti inquinati e degradati che l'infanzia paga il prezzo più alto in termini di salute, con danni che ne condizioneranno l'intera esistenza. In Italia questo trend è confermato dall'ultima pubblicazione nel 2019 del 5° rapporto SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento), che ha rilevato in 28 siti italiani inquinati una vera "emergenza cancro" tra i più giovani, con un aumento medio del 9% dei tumori maligni infantili (soprattutto linfomi non-Hodgkin, sarcomi e leucemie) ed eccessi di anomalie congenite alla nascita in organi genitali, cuore, arti, sistema nervoso, apparato digerente e apparato urinario¹¹.

■ Inquinamento ambientale e tumori

L'aumento dell'incidenza dei tumori è spesso sbrigativamente imputato all'invecchiamento della popolazione, all'uso degli screening ed agli stili di vita, ma per i tumori dell'infanzia queste argomentazioni appaiono, ovviamente, inapplicabili ed occorre necessariamente

considerare l'esposizione (e quella dei genitori) a sostanze tossiche ambientali¹². Decine (o centinaia) di sostanze tossiche e cancerogene, la cui soglia di tossicità è quasi sempre valutata ed indicata per un adulto sano di 60-70 Kg e non per il peso di un bimbo o di un feto¹³, passano dall'ambiente e dal sangue materno, attraverso il cordone ombelicale, all'embrione ed al feto nei momenti cruciali dello sviluppo. L'inquinamento atmosferico è stato classificato dalla IARC come sicuramente cancerogeno (classe 1), perché il particolato (PM_{2,5} e PM₁₀) è legato a miscele di composti provenienti da prodotti di combustione noti come cancerogeni per lo più con meccanismi di tipo epigenetico¹⁴. L'uso e l'abuso spesso indiscriminato di sostanze con effetto citotossico in agricoltura è implicato nell'aumento di tumori in tutte le popolazioni esposte sia per motivi lavorativi che abitativi. Molte delle centinaia di tali sostanze sono associate all'aumento di rischio per diverse tumori, in numerosi ed importanti studi epidemiologici. Soggetti esposti sia al sole che ai pesticidi per motivi occupazionali hanno un rischio di melanoma aumentato di oltre 4,5 volte¹⁵. Numerosi report epidemiologici correlano l'uso di pesticidi con l'aumento di tumori ematopoietici e del tessuto nervoso, sia fra gli agricoltori che nelle popolazioni esposte¹⁶. Ancora una volta bambini e giovani i cui genitori sono stati pesantemente esposti, pagano il prezzo maggiore con aumento del rischio di leucemie del 57% e di tumori cerebrali del 26%¹⁷. L'Italia è il paese che utilizza le quantità maggiori di pesticidi in Europa e, purtroppo, spesso non si hanno rendiconti esaustivi della valutazione di tali composti e dei loro residui nel suolo, nelle acque e nel cibo¹⁸.

■ Biomonitoraggio e sequenziamento dell'intero genoma

Si sta diffondendo anche in Italia la tendenza a raccogliere ed analizzare campioni biologici di tessuti umani e questa tipologia di biomonitoraggio, potrebbe aiutare, per esempio, gli studi retrospettivi ed epidemiologici dei danni derivati dall'esposizione prolungata agli inquinanti ambientali. A tutt'oggi la disponibilità di sequenze geniche ed epigenetiche da migliaia di genomi di tumori umani ha permesso di identificare numerose firme mutazionali distinte attraverso l'applicazione di modelli matematici avanzati¹⁹. La concordanza tra i dati di mutazione di tumori umani e i dati in vitro rispetto ai tipi di sostituzione predominanti, al tipo di mutazione ed al suo contesto nella sequenza, autorizza ad ipotizzare una possibile libreria futura di singole mutazioni causate da singole ed identificabili molecole^{20,21}. Alcune di queste firme sono già collegate a fattori endogeni come difettose riparazioni del DNA oppure a fattori esogeni come il fumo di tabacco, la luce ultravioletta, le aflatoxine, le radiazioni ionizzanti, etc.²². Avere a disposizione campioni biologici umani di una popolazione o di un particolare distretto rende oggi possibile il loro sequenziamento dell'intero genoma e questo potrà in futuro portare ad identificare le distinte mutazioni di

agenti causali o concausali dei tumori e di altre gravi patologie.

■ Firme genetiche ed epigenetiche

Nel caso dei tumori, posto che ogni singolo mutagene possa produrre una definita "firma mutazionale" si potrebbero avere prove di causa (o concausa) per ogni singolo tumore. Nel 2013 è stata pubblicata su *Nature* l'analisi di 4.938.362 mutazioni di 7.042 tipi di cancro con l'estrazione di più di 20 firme mutazionali distinte²³. L'affinamento dei metodi matematici e l'applicazione di mappe per catalogare con precisione tutti i tipi conosciuti di mutazioni potrebbero portare a correlazioni indiscutibili fra potenziali cause ed effetti neoplastici. Una identificazione di correlazioni fra specifiche firme mutazionali in tumori umani e l'esposizione agli agenti mutageni ambientali è già iniziata: si conoscono per esempio firme mutazionali che identificano i danni sui meccanismi di mismatch repair causati dalla luce ultravioletta²⁴, l'amplificazione di c-MYC in tumori della mammella causata da precedenti esposizioni a radiazioni²⁵, le metilazioni epigenetiche specifiche provocate da particolato PM_{2.5}²⁶ e si possono distinguere le differenze degli specifici danni provocati dai singoli composti del fumo di tabacco^{27,28}. Recenti studi, infine, descrivono il riconoscimento di 4 specifiche mutazioni su miRNA che identificano tumori polmonari legati all'asbesto²⁹, oppure il ruolo di mediatore epigenetico nella cancerogenesi causata da Cromo Esavalente³⁰. Va detto, tuttavia, che l'attuale tecnica riguardante il sequenziamento dell'intero genoma oncologico mostra ancora limiti nella capacità di analisi e nell'interpretazione delle specifiche mutazioni, sia per l'interpretazione della genomica che per eventuali terapie di precisione del cancro. L'enorme variabilità e diversità dei genomi e dei fenotipi del cancro, l'interpretazione di miliardi di informazioni sulle mutazioni verificate dai sequenziamenti in particolare nelle strutture non codificanti e le limitazioni legate agli strumenti ed alle risorse, richiedono analisi di dati su larga scala, che devono integrarsi necessariamente fra loro, con la clinica e con le informazioni derivanti dagli studi epidemiologici sul territorio³¹. Le possibili implicazioni future aprono a possibili scenari molto stimolanti, ma al momento una moderata cautela si impone per le diverse limitazioni ancora da superare e per la discussione tuttora aperta sulla reale interpretazione dei dati³².

■ Considerazioni conclusive

I molti tipi di cancro sospettati di essere determinati da cause ambientali non ancora identificate potrebbero conoscere finalmente, in un prossimo futuro, la causa (o le concause) della loro origine e questo potrebbe cambiare radicalmente l'attuale atteggiamento di prevenzione del cancro. Le firme mutazionali, forse, potranno indurre ad un diverso atteggiamento etico ed a risvolti di tipo legale fino ad ora impensabili, comportando un

diverso equilibrio nella ripartizione delle risorse. Se la malattia non potrà essere imputabile all'influsso della "cattiva sorte", né a comportamenti personali errati, ma ci sarà l'identificazione di una o più cause specifiche delle quali si potrà risalire alla sorgente è prevedibile pensare a procedimenti per rimborsi economici o a possibili class-actions con bilanci economici tutti da rivedere. In un mondo purtroppo governato in primo luogo dall'interesse economico, le firme mutazionali potrebbero essere il Cavallo di Troia della, fino ad ora trascurata, Prevenzione Primaria.

Bibliografia

1. Tomasetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*. 2015;347(6217):78–81. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1260825>.
2. Dellino GI, Palluzzi F, Chiariello AM, et al. Release of paused RNA polymerase II at specific loci favors DNA double-strand-break formation and promotes cancer translocations. *Nat Genet*. 2019 May 20. doi: 10.1038/s41588-019-0421-z.
3. Bollati V, Rota F. Epigenetica e Ambiente. Homo faber fortunae suae? *Epidemiol Prev* 2017; 41 (5-6): 316-317 DOI: <https://doi.org/10.19191/EP17.5-6.P316.098> Current Zoom: 100%
4. Nise M S, Falaturi P, Erren T C. Epigenetics: Origins and implications for cancer epidemiology *Medical Hypotheses* February 2010 Vol. 74, Issue 2, Pages 377-382
5. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et Al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jul 26;102(30):10604-9.
6. Witze A Astronaut twin study hints at stress of space travel nature. January, 26 2017 .21380 <http://www.nature.com/nature> doi:10.1038/
7. Widschwendter M, Fiegl H, Egle D, et Al Epigenetic stem cell signature in cancer *Nature Genetics* February 2007 Vol. 39 N. 2
8. Perera F, Herbstman J. Prenatal exposures, epigenetics, and disease. *Reprod Toxicol*. 2011 Apr;31(3):363-373. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.12.055.
9. Bollati V, Rota F. The epigenetic relevance of the first 1,000 days *Epidemiol Prev* 2018; 42 (3-4): 255-256 DOI: <https://doi.org/10.19191/EP18.3-4.P255.075>
10. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017; 18(6): 719-31.
11. Zona A, Iavarone I, Buzzoni C, et Al. Gruppo di Lavoro SENTIERI, Gruppo di Lavoro AIRTUM-SENTIERI, Gruppo di Lavoro Malformazioni Congenite-SENTIERI. Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento. Quinto Rapporto *Epidemiol Prev* 2019; 43 (2-3) Suppl 1:1-208. doi: 10.19191/EP19.2-3.S1.032
12. Mitro SD, Johnson T, Zota AR Cumulative Chemical Exposures During Pregnancy and Early Development. *Curr Environ Health Rep*. 2015 Dec;2(4):367-78.
13. Burkhamer J, Kriebel D, Clapp R The increasing toll of adolescent cancer incidence in the US. *PLoS One*. 2017 Feb 24;12(2):e0172986.
14. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, on behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group IARC, Lyon, France The carcinogenicity of outdoor air pollution *The Lancet Oncology*, Volume 14, Issue 13, Pages 1262 - 1263, December 2013 doi:10.1016/S1470-2045(13)70487-X
15. Fortes C, Mastroeni S, Segatto M M, et al. Occupational Exposure to Pesticides With Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma. *J Occup Environ Med*. 2016 Apr;58(4):370-5.
16. Leon ME, Schinasi LH, LeBailly P, et Al. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol*. 2019 Mar 18. pii: dyz017.
17. Van Maele-Fabry G, Gamet-Payrastré L, Lison D. Household exposures to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health*. 2019 Jan;222(1):49-67
18. ISDE Italy Working Group on Pesticides. Pesticides, agricultural practices, the environment and health. Position Paper ISDE-Italy May, 22 2015
19. Petljak M, Alexandrov LB. Understanding mutagenesis through delineation of mutational signatures in human cancer. *Carcinogenesis*. 2016 Jun;37(6):531-40. doi: 10.1093/carcin/bgw055.
20. Olivier M, Weninger A, Ardin M, et Al. Modelling mutational landscapes of human cancers in vitro. *Sci Rep*. 2014;4:4482.
21. Ceccaroli C, Pulliero A, Geretto M, Izzotti A. Molecular fingerprints of environmental carcinogens in human cancer. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2015.33 (2):188–228. doi: 10.1080/10590501.2015.1030491.
22. Perduca V, Omichessan H, Baglietto L, Severi G. Mutational and epigenetic signatures in cancer tissue linked to environmental exposures and lifestyle. *Curr Opin Oncol*. 2018 Jan;30(1):61-67. doi: 10.1097/CCO.0000000000000418.
23. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013 Aug 22;500(7463):415-21. doi: 10.1038/nature12477.
24. Parkin DM, Mesher D, Sasieni P. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011;105 (Suppl 2):S66–S69 (2011).
25. Wade MA, Sunter NJ, Fordham SE, et al. C-MYC is a radiosensitive locus in human breast cells. *Oncogene*. 2015 Sep 17;34(38):4985-94. doi: 10.1038/onc.2014.427.
26. Ding R, Jin Y, Liu X, et al. Characteristics of DNA methylation changes induced by traffic-related air pollution. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2016 Jan 15;796:46-53. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.12.002.
27. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, et Al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*. 2016 Nov 4;354(6312):618-622.
28. Bakulski KM, Dou J, Lin N, et Al. DNA methylation signature of smoking in lung cancer is enriched for exposure signatures in newborn and adult blood. *Sci Rep*. 2019 Mar 14;9(1):4576. doi: 10.1038/s41598-019-40963-2.
29. Santarelli L, Gaetani S, Monaco F, et Al. Four-miRNA Signature to Identify Asbestos-Related Lung Malignancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Jan;28(1):119-126. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0453. Epub 2018 Sep 26.
30. Rager JE, Suh M, Chappell GA, et Al. Review of transcriptomic responses to hexavalent chromium exposure in lung cells supports a role of epigenetic mediators in carcinogenesis. *Toxicol Lett*. 2019 May 1;305:40-50. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.01.011. Epub 2019 Jan 25.
31. Nakagawa H, Fujita M Whole genome sequencing analysis for cancer genomics and precision medicine. *Cancer Sci*. 2018 Mar;109(3):513-522. doi: 10.1111/cas.13505.
32. Jiang Z, Cinti C, Taranta M, et Al. Network assessment of demethylation treatment in melanoma: Differential transcriptome-methylome and antigen profile signatures. *PLoS One*. 2018 Nov 28;13(11):e0206686. doi: 10.1371/journal.pone.0206686. eCollection 2018.

Il medico e le disuguaglianze: un promemoria per il tempo presente

The doctor and inequalities: a reminder for the present time

ANTONIO PANTI

Componente commissione deontologica nazionale.

Per corrispondenza: antonio.panti@tin.it

Il Servizio Sanitario Nazionale si fonda sull'universalità della tutela della salute e sull'uguaglianza dell'accesso alle prestazioni. Ne consegue che ogni forma di disuguaglianza rappresenta un'iniquità lesiva dei valori costituzionali e dell'etica medica. Sia l'art.32 della Costituzione, sia l'art.1 della L. 833/78, sia l'art. 6 del vigente Codice Deontologico hanno come valore fondante per la tutela della salute il contrasto alle disuguaglianze. Propongo un promemoria sulle disuguaglianze suddividendole in 4 gruppi sui quali insiste una diversa responsabilità professionale.

I determinanti di salute

E' nota l'influenza dei determinanti di salute sulle condizioni sanitarie dei singoli e della popolazione confermato da una vastissima pubblicistica e da studi riprodotti molteplici volte.

"Il medico deve svolgere un ruolo di promotore della salute e di prevenzione delle malattie, collaborando con gli altri settori della società per ridurre le disuguaglianze" sostengono Gavino Maciocco e Francesca Santomauro in "La salute globale" Ed. Carocci, e "solo un sistema pubblico ha come obiettivo quello di trattare allo stesso modo tutte le persone" afferma Nerina Dirindin in "E' tutta salute" Ed. Gruppo Abele.

Michael Marmot, uno dei più noti epidemiologi viventi, nel suo libro "La Salute Disuguale" cita il fatto che in Sierra Leone una ragazza ogni 21 non arriverà ai 40 anni a causa di patologie da parto; ciò accadrà a 1 ragazza ogni 1800 in USA, il paese che spende in sanità più di ogni altro, infine a 1 ogni 17.000 in Italia che, come altri pochi paesi, ha investito ingenti finanziamenti nell'assistenza materno infantile. Ciò

significa che, a parità di professionalità dei ginecologi e delle ostetriche, i risultati dipendono dalle scelte pubbliche e che una buona organizzazione sanitaria rappresenta il maggior argine alle disuguaglianze.

La povertà fa male alla salute ma non basta una sanità fondata sull'equa distribuzione dei servizi in base alle necessità; occorre, come sostiene Amartya Sen ("la disuguaglianza" ed. il mulino), una medicina che, attraverso l'educazione alla salute, aumenti le capacità di ognuno di realizzare il proprio benessere e i propri scopi. Le classi svantaggiate hanno minori competenze rispetto alle scelte inerenti la tutela della salute. Il medico deve essere formato a svolgere un ruolo proattivo. L'organizzazione sociale è cruciale nel determinare il livello di salute di una società. Dall'idea dominante di società deriva la struttura dei servizi medici e quindi il gradiente di salute rispetto al tasso di disuguaglianza.

1. E' tautologico ricordare l'impegno dei medici nei confronti dei rischi individuali, la lotta al tabagismo, all'alcolismo, alle dipendenze di ogni tipo, insomma l'esercizio dei consueti doveri di cura.
2. Ogni volta che un medico propone una terapia o un accertamento innovativo e costoso deve tenere conto delle conseguenze sulla comunità.
3. "Less is better"; Daniel Callahan afferma che "una medicina giusta deve essere pronta a sottrarre risorse al dominio tecnologico per destinarli altrove" cioè alla promozione della salute.
4. Le più drammatiche disuguaglianze riguardano i disabili e i non autosufficienti e per questo l'assistenza sociale è intimamente connessa agli interessi del medico
5. Uno degli scopi dell'appropriatezza

è la sostenibilità del Servizio Sanitario; il contrasto alla discriminazione (art. 6 del Codice Deontologico) è parte dell'esercizio appropriato della professione e la Health Evidence Based Medicine deve essere rigorosamente attuata per diminuire le condizioni di svantaggio.

6. Il rafforzamento della medicina territoriale rappresenta uno scopo primario nel contrasto alle iniquità nella promozione della salute
7. La relazione non è mai influenzata dalle diverse condizioni sociali del paziente. Ciò sarebbe gravissimamente in contrasto con la deontologia.

L'impegno per la promozione della salute e per la prevenzione, compresa quella sul lavoro, implica una radicale riconquista di ruolo per i medici del territorio. L'impegno dei medici è volto, in epoca di globalizzazione del mercato, verso la diffusione dei diritti e l'umanizzazione delle cure. Agire non solo per l'individuo ma per la collettività, cioè far prevalere la medicina sociale, rappresenta l'attuazione del dettato deontologico.

■ L'offerta dei servizi

La sanità è parte molto appetibile del libero mercato finanziario.

Il 4,08,2019 AIFA e Novartis hanno raggiunto un accordo sui CAR-T, nel caso il Kymriah o tisagenlecleurel individuando il target preciso di concedibilità nel SSN (Leucemia linfoblastica acuta refrattaria in minori di 25 anni, con più di 2 recidive o post trapianto, oppure adulti con DLCL- linfoma diffuso grandi cellule B). Il prezzo concordato è 300.000 euro, minore che in altri Stati; l'accordo prevede il payment by result cioè un terzo alla prima somministrazione, un terzo dopo 6 mesi. il saldo dopo un anno a condizione che il paziente non abbia recidive. A un prima valutazione i pazienti toscani dovrebbero essere circa 40 (prevalenza 2019) con un onere di circa 12 milioni frazionati 3 anni -se i risultati si concretizzeranno. Sono stati autorizzati 4 centri (per ora 6 in tutta l'Inghilterra)

Si confrontano quattro portatori di interessi, il medico che desidera agire per il paziente, la collettività e il suo personale successo, il cittadino che vuole risolvere i suoi problemi in un contesto dominato dai social, il gestore pubblico o privato (servizio o mutua o assicurazione) che ha il dovere di rispettare il budget assegnato, infine i providers tecnologici (farmaci, dispositivi, informatica ecc.) che aspirano a remunerare gli investimenti e considerano ogni regolamentazione un ostacolo da superare con qualsiasi forma di marketing.

Il primo problema da affrontare è il conflitto di interesse ovvero la definizione dei limiti scientifici e etici dell'agire medico sul piano individuale e su quello delle molteplici forme di società o associazioni scientifiche.

Il medico è coinvolto in un gioco le cui regole gli sfuggono. La soluzione si può trovare in una ragionevole negoziazione tra tutti gli stakeholders nel quadro della situazione politica, economica e sociale.

L'attenzione alla sostenibilità in collaborazione con l'amministrazione del servizio al fine del miglioramento organizzativo e dell'eliminazione degli sprechi rappresenta lo strumento migliore disponibile per i medici per contrastare le disuguaglianze.

■ L'impresa sanitaria e l'uguaglianza come risultato

La medicina moderna affronta qualsiasi caso clinico, nei termini moderni della complessità e della precisione, mediante percorsi diagnostici terapeutici assistenziali e sociali - PDTAS- ove collaborano e cooperano numerosi professionisti di diverse discipline e che si svolgono in strutture ospedaliere e territoriali - le ASL- di enorme complessità, che necessitano di ingentissimi investimenti che incidono sul PIL

1. La sanità moderna non è organizzata per singoli atti medici ma per percorsi diagnostico terapeutici assistenziali e sociali (PDTAS).
2. L'organizzazione sanitaria deve seguire un metodo produttivo (tipo Lean) comunque deve essere ingegnerizzata al meglio.
3. La scelta di fondo è l'equità per tutti evitando che l'innovazione e l'eccellenza siano distribuite secondo censo e non secondo il bisogno
4. Un'organizzazione corretta per i professionisti è anche un forte contrasto alle disuguaglianze.
5. Se i servizi non sono disponibili né vi è coordinamento delle cure non può esservi uguaglianza

L'HTA rappresenta il naturale terreno di accordo tra medici e autorità per il governo della sanità intendendosi per tale il processo che porta a decidere quali tecnologie adottare per ottenere i migliori outcomes di salute con le risorse a disposizione e non una mera riduzione degli oneri di fronte ai costi dell'innovazione. Infine l'HTA non è tale se non è "Horizon Scanning" cioè se non si valuta nel tempo la sostenibilità dell'innovazione in relazione all'impatto della tecnologia sulle disuguaglianze, al diritto di accesso e alla rilevanza clinica.

■ Le disuguaglianze al tempo dei big data

"Ciò che è inquietante non è che il mondo si trasformi in un completo dominio della tecnica ma che l'uomo non sia affatto preparato a questo radicale mutamento e, ancor peggio, che non sappia, attraverso la riflessione, confrontarsi con ciò che sta emergendo nella nostra epoca."
Martin Heidegger

Sono giganteschi gli interessi del mercato intorno alla diffusione delle moderne tecnologie che, da un lato aumentano i costi ponendo problemi di iniqua distribuzione dei vantaggi, dall'altro diminuiscono gli oneri

ri di gestione che tanto incidono sulla percezione del servizio. Il diritto non è ancora pronto a regolamentare l'acquisizione, l'accesso, la trasparenza, il controllo e il monitoraggio dell'utilizzo dei cosiddetti Big Data. La biopolitica e il biodiritto oppongono strumenti rudimentali di fronte a questo fenomeno pervasivo anche nella sanità.

Di fronte a quella che è chiamata "algorithmic knowledge production" è indubbio che i medici hanno responsabilità nella progettazione e programmazione dei sistemi I.A. nella conduzione delle ricerche. I bias nella progettazione e "nell'allenamento deep learning" degli strumenti informatici e non, potrebbero indurre discriminazioni e quindi disuguaglianze se la selezione dei dati fosse viziata.

Se la raccolta dei big data è utile per migliorare le nostre conoscenze, l'influenza della conoscenza processata dalla macchina può essere non eticamente neutra. Tentare di validare la gestione di dati, il loro uso, la trasparenza e il funzionamento degli algoritmi potrebbe essere un contributo del mondo medico. I dati necessari a addestrare i celebri algoritmi fino a qual punto sono "puliti" rispetto ai bias della clinica e chi corregge gli errori di diagnosi o di trattamento derivanti dall'impostazione data all'I.A. dall'intelligenza dell'uomo, fallibile ma duttile, mentre l'app non lo è? Inoltre i dati del cosiddetto "real world", cartelle, registri, schede ecc, non sempre sono disponibili, spesso sono diversamente costruiti e carenti di condizioni di contesto (fragilità, disagio, fattori psico sociali ec.). E chi raccoglie e offre i dati sul mercato?

Ogni strumento utilizzato in ambito medico per scopi sanitari, di gestione e archiviazione dati, di uso di dispositivi, di diagnostica e quant'altro, pone un doppio problema, la protezione dei dati personali da usi non sanitari e l'utilizzo da parte dei medici per l'esercizio delle loro competenze.

"I dati di per sé sono inutili. Per essere utili debbono essere selezionati, strutturati e interpretati. Decisiva non è la tecnologia ma la capacità di estrarre valore dal suo uso. Il dato non è un'entità chiusa ma un costrutto sociale, risultato di scelte culturali, sociali, tecniche e economiche poste in essere da individui e istituzioni per raccogliere, analizzare e utilizzare informazione e conoscenza"
Giamapolo Collecchia su QS 2019

I clinici debbono cercare supporto nelle macchine, esserne alleati. Gli interessi di mercato possono influenzare le decisioni dei medici molto più che le linee guida perché è difficile dire no a una macchina. Ne consegue da un lato la ulteriore partecipazione dei medici ai sistemi informatici (limitandone la libertà? aumentando al burocrazia?) dall'altro la necessità di svolgere competenze più avanzate.

Occorre combinare le competenze tecniche con i principi etici, il rapporto rischi benefici con la tutela della dignità delle persone. Infine garantire l'equità. Il possesso dei dati significa potere e finora era il medico a averne una sufficiente quota. Sarà sempre così o il medico diverrà una ruota nella giostra del mercato? Spetta ai medici mantenere il rigore del metodo scientifico garantendo l'indipendenza rispetto ai propri conflitti di interesse e adoprando perché quello del paziente sia sempre la stella polare. Il possesso e l'utilizzo dei dati può essere foriero di ancor maggiori disuguaglianze e discriminazioni o essere l'occasione per aumentare il tasso di equità dei sistemi sanitari.

■ Post scriptum

A norma di Codice Deontologico il problema della tutela della salute degli immigrati non dovrebbe sussistere mai; i medici affrontano i problemi di ogni essere umano che abbia bisogno di loro. I medici hanno dimostrato la loro adesione alla deontologia non denunciando alcun immigrato irregolare quando una legge lo imponeva. La FNOMCeO saprà con forza sostenere il diritto alla tutela della salute per ogni persona che si trovi sul territorio italiano.

Tuttavia non possiamo dimenticare che il mercato globale se da un lato ha migliorato le condizioni di vita di intere popolazioni dall'altro impone una politica mondiale e una cultura dell'indifferenza che consente che milioni di bambini muoiano per fame o per malattie evitabili e basterebbe potabilizzare l'acqua o vaccinare.

Il Presidente USA ha tolto i finanziamenti per vaccinare i bambini ammassati nei campi per immigrati vicino al muro col Messico. Malvagità? Stupidità? Anche da un punto di vista meramente utilitaristico a nessuno conviene la diffusione delle malattie. Viviamo un secolo "voto d'ogni valor, pien d'ogni orgoglio", pieno di egoismo e paura, mentre la medicina è un atto di aiuto e il medico non può non vivere con indignazione ogni ostacolo alla promozione e alla protezione della salute. Intanto l'Amazonia brucia e i danni provocati all'ambiente dagli stravolgimenti climatici sono sotto gli occhi di tutti anche se la politica dei grandissimi Stati li nega. Gli incendi devastano la Siberia; siccità, uragani, tsunami, esondazioni, sono fattori fortemente destabilizzanti sul piano dei diritti civili. Un mondo più povero è un mondo più iniquo.

Le Associazioni Mondiali dei Medici non possono restare indifferenti di fronte a questo palese attentato alla salute umana, oggi e a quella delle future generazioni. L'articolo 5 del Codice Deontologico si intitola "Promozione della salute, ambiente e salute globale". La Federazione degli Ordini dovrebbe farsi promotrice di un forte richiamo sovranazionale dei medici.

L'industria ceramica, gioie e dolori dell'Emilia Romagna

The ceramic industry, the joys and sorrows of Emilia Romagna

Riassunto

Nel Comune di Borgo Val di Taro l'introduzione di metodi moderni per la produzione di piastrelle ceramiche ha innescato problematiche sanitarie legate principalmente a reazioni irritative e allergiche. Il numero di persone che presentano sintomatologie associabili alle emissioni dell'azienda che produce le piastrelle è impressionante, raggiungendo, secondo l'opinione dei medici, la cifra di qualche centinaio di casi, compresi numerosissimi allievi della scuola media e elementare. La Regione Emilia Romagna ha organizzato un comitato tecnico scientifico per studiare il fenomeno e si è servita della consulenza dell'ISS e del CNR. Il rapporto finale stilato a cura del Comitato non sembra credibile. Questo scritto è una revisione critica del rapporto del Comitato tecnico scientifico. In gioco è il futuro della produzione ceramica, che oggi vede l'Italia leader mondiale del settore. Tenendo conto che sulla Laminam, la ditta insediata a Borgotaro, sono in corso accertamenti giudiziari a seguito di una denuncia penale presentata dal comitato locale Aria del Borgo, è importante fare chiarezza sulla responsabilità della ditta, negata dalla Regione ma ipotizzata dai primi accertamenti effettuati dalla Procura di Parma.

Parole chiave: Laminam; ceramica; Borgotaro.

Abstract

In the Municipality of Borgo Val di Taro, the introduction of modern methods for the production of ceramic tiles has triggered health problems mainly related to irritative and allergic reactions. The number of people with symptoms associated with the emissions of the factory that produces the tiles is impressive. According to the opinion of local physicians, they were

around some hundreds, including some school students. The Emilia Romagna Region has organized a technical-scientific committee to study the phenomenon and has used the advice of the ISS and the CNR. The final report prepared by the Committee does not seem credible. This paper is a critical review of the report of the Technical Scientific Committee. At stake is the future of ceramic production, which today sees Italy as the world leader in the sector. Judicial investigations are underway following a criminal complaint presented by the local Committee Aria del Borgo against Laminam, the tiles factory in Borgotaro. This point is essential to clarify the responsibility of the company, denied by the Region but hypothesized by the first investigations carried out by the Parma prosecutor.

Keywords: Laminam, ceramic, Borgotaro.

■ Introduzione

Da sempre l'Emilia Romagna è stata considerata la patria italiana (se non mondiale) delle piastrelle in ceramica. Un tempo, la vetrificazione e la colorazione delle piastrelle comportava l'utilizzo di sostanze molto tossiche e cancerogene; ne è esempio, su tutte, il cromato di piombo.

L'uso di metalli o altre sostanze inorganiche era imposto dalle modalità di cottura che avrebbero impedito l'utilizzo di composti meno tossici, a causa della loro degradazione termica.

Da una decina d'anni il progresso tecnico ha permesso un cambio radicale dei processi produttivi, consentendo la comparsa di ceramica a grande superficie e a basso spessore, oggi imperanti per il loro effetto mimetico del marmo. Per raggiungere questi risultati è richiesta la lavorazione di argille e feldspati. Queste materie prime vengono

EDOARDO BAI
medico del lavoro, comitato scientifico
Legambiente e ISDE.

Per corrispondenza:
edoardobai@gmail.com

sospese in acqua, ottenendo un prodotto denominato barbottina. La barbottina viene essiccata con aria ad alta temperatura dagli atomizzatori. Si ottiene una polvere finissima denominata atomizzato.

L'atomizzato è la base della piastrella, la sostanza che permette di costruire un prodotto molto ampio e sottile. La stabilità della piastrella viene aumentata con l'apposizione di colle uretaniche e la finitura si effettua con colori per la massima parte organici, sciolti in solvente più o meno miscelato ad acqua. Quasi per intero il processo è informatizzato.

Il prodotto finito è bellissimo, e costituisce un vanto dell'industria italiana che ne è leader mondiale.

Purtroppo, il nuovo modello di produzione ceramica presenta gravi problematiche ambientali e sanitarie, che l'associazione degli industriali del settore, nonostante abbia avviato numerose ricerche finalizzate, non è ancora riuscita a risolvere.

Dal punto di vista sanitario, i problemi sono legati principalmente ai processi di atomizzazione e al forno di cottura piastrelle.

Per l'atomizzatore preoccupano soprattutto le polveri, fini e molto fini. I limiti imposti per l'Autorizzazione Integrata Ambientale (AIA) sono pari a 10 mg/Nmetro-cubo, definiti come materiale particellare in aria alla emissione. Le particelle più pericolose, come noto, hanno dimensioni inferiori a 10 micron (PM10 o polveri fini). Quelle inferiori a 0,1 sono chiamate nanoparticelle, e la letteratura più recente attribuisce a loro i maggiori effetti negativi sulla salute.

Una misura in peso come quella necessaria per ottenere il parere favorevole all'AIA ha limiti intrinseci, dovuti al fatto che non distingue il diametro delle particelle e in particolare la percentuale di nano polveri contenute nella massa totale. Per l'atomizzato, perciò, la imposizione di un limite in peso senza considerare le nano particelle può costituire un problema. Senza contare il fatto che misure a camino hanno dimostrato che i filtri a maniche non riescono a rispettare neppure il limite di 10 milligrammi.

La cottura piastrelle avviene dopo che sulla superficie del prodotto vengono apposti inchiostri di natura organica che vengono fissati tramite un processo di cottura che dura abbastanza a lungo, e che parte da temperatura poco elevate (400 gradi) per raggiungere nell'arco di ore anche i 1000 gradi (dipende dall'azienda; la cottura di per sé non ha bisogno di temperature così alte, che vengono raggiunte nel tentativo di distruggere i composti pericolosi che si formano quando sostanze organiche vengono trattate a temperature più basse). I composti che vengono emessi sono centinaia; fra di essi quelli più studiati per i loro effetti (acuti, cronici, cancerogeni) sono le aldeidi, in particolare acroleina e formaldeide, e i solventi, a partire dal più pericoloso, cioè il benzene. Analogamente agli NOX per l'inquinamento dell'aria, essi sono utilizzati come indicatori della pre-

senza degli altri composti all'emissione del forno⁴.

■ Materiali e metodi

Abbiamo verificato le analisi delle emissioni e delle immissioni Laminam effettuate da CNR e ISS. I dati sono confrontati con le principali norme europee per la tutela dei lavoratori e della popolazione, compresa la normativa REACH (Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals) e quella EPA (Environmental Protection Agency). Su questa base abbiamo confrontato la relazione del Comitato con quanto emerge dalle denunce dei cittadini e dei medici del Comune.

■ Risultati e discussione

La produzione ceramica moderna provoca, ovunque si stabilisca, problemi immediati alla popolazione, legati ai cattivi odori, e alla comparsa di lesioni irritative e allergiche della pelle, soprattutto del volto, anche gravi. Si presentano anche lesioni delle alte vie aeree e del naso, con faringiti, aggravamento degli attacchi di asma, ulcere del setto nasale. La frequenza di questi fenomeni è particolarmente grave a Borgotaro, ove opera la Laminam, una delle aziende del settore. Di seguito riportiamo la relazione sui danni sanitari preparata da me per il comitato Aria del Borgo e per Legambiente di Borgotaro.

■ Rischi sanitari

Sono riportati soltanto alcuni esempi su sostanze prese come indicatori; infatti le emissioni e le immissioni derivate da Laminam sono troppo numerose per commentarle tutte.

1. L'anidride solforosa (SO₂)⁷ ha una concentrazione in aria pari a 160 microg/mc presso la scuola Manara e 180 microg/mc a via Malta (analisi ARPAE). Le due misure sono superiori al limite giornaliero stabilito dal Dlgs 155. Vero che il monitoraggio è durato soltanto 8 ore, ma il dato dovrebbe suscitare allarme, visto che il limite di 125 microgrammi non dovrebbe essere superato per più di tre volte in un anno. Da notare che il limite per l'esposizione lavorativa professionale (OEL) di otto ore adottato dal REACH (regolamento europeo per le sostanze pericolose) è di 16 microg. per otto ore. Viste le concentrazioni presso una scuola, il dato non può essere ignorato, anche perché i bambini sono sicuramente più sensibili dei lavoratori agli effetti delle sostanze tossiche. Un'ultima osservazione: non si comprende perché accanto alle altre sostanze acide misurate da ARPAE (acido fluoridrico e acido cloridrico) non è stato misurato l'acido solforico, trovato in passato in alte concentrazioni all'emissione del forno.

2. Benzene³. La concentrazione di Benzene è superiore ai limiti per la tutela della salute umana stabiliti dal

Dlgs 155 (5 microg/mc) in area 36 (5,84), sito 3 (5,84) e sito 1 (14,04). Presso le scuole è pari a 3,98, superiore ai limiti indicati dal Comitato Tecnico Scientifico della Regione (relazione, pag. 21:3 microg./mc) e a quelli accettati dal REACH (DMEL/DNEL, limiti senza effetti sanitari: 3,5 microg/mc.).

Il benzene è un solvente classificato da IARC (l'agenzia per lo studio del cancro dell'OMS) come cancerogeno certo per l'uomo. L'organo bersaglio è principalmente il tessuto emopoietico; provoca leucemie e linfomi. Dato che è comunemente accettato che non esiste un limite al di sotto del quale un cancerogeno genotossico come il benzene sia innocuo, in questo caso va calcolata la potenza cancerogena, per verificare che il rischio non sia superiore a un tumore in più ogni milione di esposti (10 alla meno sei). Il benzene si distingue, nell'uomo, per la forte tossicità per le cellule sanguigne e per il midollo osseo. Gli effetti vanno dall'anemia alla pancitopenia. Per EPA

Il rischio da esposizione a lungo termine (tutta la vita) a 1 microgrammo di benzene va da 2,2 a 7,8 per 10 alla meno sei. In altre parole vuol dire che l'esposizione a benzene può provocare 31 casi di cancro ($7,8 \times 3,98 = 31$) per ogni milione di esposti per tutta la vita, se si fa riferimento alla sua concentrazione presso la scuola, il triplo se ci si riferisce al sito 1. Vuol dire un caso di tumore ogni 32.000 esposti.

3. Formaldeide⁵. La formaldeide è classificata cancerogena per l'uomo dallo IARC. L'organo bersaglio è il naso. Allego una tabella che riassume i limiti di effetto nullo (NOAEL) e di effetto trascurabile (LOAEL) Tabella 1.

Vanno notati i limiti occupazionali (validi per gli operai), in particolare riguardo agli effetti a lungo termine (esposizione per 10 anni) che consistono in irritazione degli occhi, ostruzione nasale, difficoltà respiratorie e lesioni istopatologiche nasali che includono riniti, metaplasia squamosa e displasia. Si tratta infatti di effetti irritativi che col tempo danno origine a trasformazioni istologiche della mucosa nasale di natura precancerosa, primo stadio della trasformazione neoplastica.

I valori di NOAEL riportati più sopra si equivalgono a quelli adottati dall'OMS. I valori di LOAEL invece sono più alti di quelli indicati dall'OMS (0,1) che però considerano un valore mediato su 30 minuti. Le analisi effettuate da ARPAE presso le scuole di Borgotaro danno un valore di formaldeide, all'esterno delle aule, di 250 microg./mc. All'interno delle aule il valore più alto è di 23 microgrammi. Lascia perplessi la relazione effettuata da Tognotti e Grassi del Dipartimento di Ingegneria Civile e Industriale dell'Università di Pisa. La relazione doveva calcolare le ricadute al suolo utilizzando un modello diffusionale. I calcoli partivano dai dati di emissione massima misurata da CNR, che per la formaldeide è di 1.149,312 microgrammi al metro cubo. Su questa base, considerando la portata del camino (60.000 metri cubi ora) hanno calcolato il flusso di massa, che è la base per la valutazione delle ricadute al suolo, assieme alla direzione e velocità del vento. Il valore della concentrazione di formaldeide presa come base di calcolo del flusso di massa è stato dimezzato, perciò è diventato 575 microgr./mc. La giustificazione data è nella constatazione che la emissione a camino è diluita con 30.000 metricubi ora di aria derivata dallo scambiatore di calore. Il calcolo della dispersione in aria è effettuato con il codice di dispersione Calpuff e con il processore meteorologico Calmet (si tratta di due modelli matematici che, sulla base dei dati immessi, calcolano automaticamente le concentrazioni all'altezza di due metri). Il valore massimo calcolato risulterebbe di 3,295 microgrammi al metro cubo.

Si tratta di un valore del tutto teorico, che contiene un errore: I prelievi del CNR sono fatti a camino, presumibilmente dopo la diluizione, perciò il dimezzamento della concentrazione degli inquinanti non ha alcun valore. In effetti, le misure al suolo effettuate da CNR sono più alte di quelle calcolate: fino a 9,9 microgrammi/mc all'interno della fabbrica e a 5,3 microg/mc a via Malta. Va anche considerato che le analisi CNR misurano concentrazioni non indifferenti anche ai camini E12 (369 microg/mc), E03 (692 microg.). I valori delle emissioni andrebbero sommati (ovviamente tradotti in flussi di massa).

NOAEL mg/m ³	LOAEL mg/m ³	Target system; critical effects	Remarks	Study	Source; Ref. Value mg/m ³
0.09 ^{Study} 0.032 ^{ADJ}	0.26 ^{Study} 0.093 ^{ADJ}	Nasal and eye irritation, nasal obstruction, and lower airway discomfort; histopathological nasal lesions including rhinitis, squamous metaplasia, and dysplasia	Occupational, 10y average;	Wilhelmsson and Holmstrom, 1992; supported by Edling et al., 1988	OEHHA 1999; REL: 0.003
	0.3 ^{Study}	Mild irritation of the eyes and upper respiratory tract and mild damage to the nasal epithelium	Occupational, 10.4y	Holmstrom et al., 1989	ATSDR 1999; MRL: 0.01
	0.31 ^{STAT}	Sensory irritation	for low but significant percentage of exposed workers	Weighting the total body of data	NIWL 2003
	0.12	Symptoms of irritation	LOAEL may be lower only for a very small proportion of the population	well conducted studies	Health Canada 1999; (noTC)

Tabella 1

Per quanto riguarda la diffusione dei fumi, non essendo in grado di giudicare le immissioni dei dati a modello, i dubbi sorgono guardando queste foto 1 e 2.



Figura 1: Foto Della Laminam, eseguita in proprio.



Figura 2: Foto della Laminam, eseguita in proprio.

Sembra chiaro che i fumi della Laminam investano l'abitato di Borgotaro e si diffondano praticamente a livello del suolo.

Stesse considerazioni valgono anche per l'acroleina. Per questi motivi non prendo in considerazione i risultati elaborati con Calmet e con Calpuff.

Per quanto riguarda gli effetti cancerogeni, il rischio pari a 10 alla meno 6 equivale a una esposizione per inalazione a 0,1 microg/mc. Una concentrazione di formaldeide pari a 12,8 microg/mc, come riportata dal CTS equivale a una possibile causazione di $12,8/0,1=128$ casi di cancro nasale per milione di esposti per tutta la vita, cioè a un tumore in più ogni 7.800 esposti.

Per gli effetti di sensibilizzazione il limite DNEL è di 12 microgrammi/metrocubo di aria, inferiore alla concentrazione misurata dal CNR. Il rischio di ricaduta per un soggetto già sensibilizzato è stimata sopra i 3 microgrammi.

4. L'Acroleina¹. L'esposizione inalatoria all'acroleina è considerata estremamente tossica per l'uomo, tuttavia

non sono disponibili attualmente dati sull'esposizione umana inalatoria cronica sufficienti per formulare opportune valutazioni.

Alcuni studi di tossicità acuta documentano che l'acroleina può essere causa di intensa irritazione nasale e oculare e test su animali da laboratorio hanno dimostrato che i principali bersagli dell'azione tossica riguardano le mucose nasali e polmonari.

Attualmente la cancerogenicità dell'acroleina non è stata stabilita per mancanza di dati adeguati. L'EPA la classifica come cancerogeno di tipo C, possibile cancerogeno per l'uomo (non genotossico). La classificazione è basata sull'aumentata incidenza di adenomi corticali e adrenali nelle femmine di ratto. La IARC la classifica nel gruppo 3, sostanze non classificabili come cancerogeni per l'uomo. La motivazione è la mancanza di dati adeguati.

E' stata effettuata una stima quantitativa degli effetti tossici sull'uomo, ed è stabilita da EPA una reference dose C pari a una concentrazione in aria di 0,02 microg/mc. Sulla base di un effetto critico sulle mucose del tratto superiore delle vie respiratorie e del polmone. La concentrazione in aria riportata da CTS è di 4,8 microg/mc, cioè 24 volte la dose di riferimento per la concentrazione in aria.

Come rilevato anche nella perizia per il processo sulla Laminam in corso⁶, oltre a questi composti esistono numerosissime sostanze emesse dalla ditta che hanno effetto irritativo, sensibilizzante, cancerogeno. Le sostanze emesse sono troppo numerose per esaminarle tutte, anche sommariamente.

Anche le analisi CNR hanno ritrovato nell'aria ambiente di Borgotaro centinaia di composti. In sintesi si può affermare che sintomatologie quali quelle denunciate dalla popolazione possono essere provocate da tutti i solventi, da numerose aldeidi, oltre che dal mix delle sostanze.

Almeno una decina di sostanze hanno anche effetti, provati o sospettati, cancerogeni sull'uomo. Vi è quindi da temere (dopo il periodo di incubazione che può durare parecchi anni) un incremento del numero di tumori fra gli esposti, a meno che non venga interrotta l'esposizione.

Questa supposizione è avvalorata dalla relazione scritta dal Dottor Mauro Bernardi, otorino laringoiatra che opera a Borgotaro². Il dottore ha registrato, dal 4 gennaio al 15 marzo 2019, 16 nuovi casi di sua competenza, che potrebbero essere correlati all'inquinamento atmosferico; di questi, ben 12 riguardano sintomi o patologie nasali. Più esattamente, si tratta di riniti, riniti crostose, riniti emorragiche e ulcere nasali. Si tratta di lesioni attribuibili a contatto con sostanze irritanti. Tutto lascia pensare a un contatto prolungato, che dia quadri che evolvono da una semplice irritazione a alterazione della mucosa nasale con lesioni riguardanti anche i vasi sanguigni e infine con vere e proprie ulcere. Un quadro sintomatologico che ricorda le lesioni da cromo, noto cancerogeno per l'uomo. In effetti, nel nostro caso, è provata una esposizione a formaldeide, anch'essa noto

cancerogeno umano che ha per bersaglio il naso. Un'ultima osservazione: gli accertamenti analitici alle emissioni non hanno tenuto conto (non hanno misurato) di alcune sostanze che valeva la pena misurare per completare il quadro conoscitivo. Facciamo notare che le sostanze che non sono state controllate sono note per i loro effetti cancerogeni, promotori o iniziatori. Le elenchiamo:
Acido solforico, silice libera cristallina, IPA, benzopirene.

■ Conclusioni

E' alta la probabilità che i disturbi accusati dai cittadini di Borgotaro siano provocati dalle immissioni della Laminam. Le affermazioni della Regione Emilia Romagna, che esclude la responsabilità della ditta, non sono surrogate da dati probanti, né sono state indicate cause alternative del fenomeno verificato anche dalle autorità sanitarie del luogo. I disturbi sono comparsi in coincidenza con il cambio di produzione della Laminam e sono perfettamente compatibili con gli effetti delle numerose sostanze utilizzate dalla ditta o formatesi per la cottura di materiale organico. Per ora si tratta di patologie di lieve entità, ma la presenza di sostanze cancerogene e di un rischio per Ca nasale superiore a 10 alla meno sei costituisce una seria preoccupazione per gli effetti a lungo termine delle esposizioni.

Bibliografia

1. Acrolein—an alfa,beta-Unsaturated Aldehyde: A Review of Oral Cavity Exposure and Oral Pathology Effects Dror Aizenbud, D.M.D. M.Sc. 1 *, Itay Aizenbud 2 , Abraham Z. Reznick, Ph.D. 3 , and Katia Avezov, D.M.D., M.Sc. 1
2. Relazione del dr. Mauro Bernardi, ORL, assemblea del comitato Aria del Borgo
3. Committee for Risk Assessment RAC. Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Benzene
4. Emissione di sostanze organiche volatili dai forni di cottura delle piastrelle ceramiche. Analisi delle cause e possibilità di prevenzione. Rapporto finale. 1996. Regione Emilia Romagna.
5. Regione Lombardia. Linea guida regionale sulla stima e gestione del rischio da esposizione a formaldeide.
6. Perizia PP 1321/2017 RGNR Mod.21 Proc. Parma
7. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Sulphuric acid. SCOEL/SUM/105 January 2007/annex 2 December 2012

Le sfide della comunicazione della scienza

The challenges of science communication

CRISTIANA PULCINELLI

giornalista scientifica e scrittrice

Per corrispondenza:

cristiana.pulcinelli@gmail.com

Negli ultimi decenni comunicare la scienza è diventato un obbligo per i ricercatori, mentre i cittadini chiedono sempre più insistentemente di partecipare alle decisioni che riguardano scienza e tecnica ma che hanno le loro ricadute sull'intera società. I rapporti tra scienza e società possono prendere a questo punto due strade: quella autoritaria o quella partecipativa. Solo quest'ultima - a nostro avviso - consentirebbe a tutti i cittadini di trarre il massimo dei benefici dagli enormi avanzamenti tecnoscientifici che stiamo vivendo. Per raggiungere questo obiettivo dobbiamo lavorare sulla fiducia reciproca: tra conflitti di interesse e fake news, sembra che nessuno si fidi più di nessuno. Ma, a ben guardare, scopriamo che le cose sono più complicate di come appaiono: ad esempio le bugie sono di diverso colore e, forse, non sono neppure il problema principale dei nostri tempi.

Perché dobbiamo comunicare la scienza? Oggi diamo per scontato che sia una necessità, ma in fondo per molto tempo non è stato così: nel passato la comunicazione nella scienza c'era sì, ma avveniva tra gli scienziati stessi e non con il mondo dei non esperti. Per molti secoli, anzi, il sapere era considerato qualcosa di prezioso destinato a pochi eletti. E' solo con la rivoluzione scientifica del Seicento (e in particolare con Galileo) che il "rendere tutto noto a tutti" diventa un valore e la segretezza un disvalore, come spiega lo storico della scienza Paolo Rossi nel suo libro "La nascita della scienza moderna in Europa" (Editori Laterza, pp. 440). Questo non vuol dire che la ricerca scientifica sia stata da quel momento trasparente e democratica, pensiamo ad esempio alla ricerca militare. E tuttavia, da quel momento la comunicazione assume un valore positivo di pari passo con l'idea

che nella nuova scienza non ci sono testi sacri, tutto può e anzi deve essere sottoposto a discussione.

Nel secondo dopoguerra le cose sono cambiate ancora: siamo entrati nella società della conoscenza, ovvero quella società in cui la conoscenza assume una centralità nella vita delle persone dal punto di vista economico, politico, sociale. E' un processo che ha trovato il suo riconoscimento nel 2000 quando, a Lisbona, l'Unione Europea si è data l'obiettivo strategico di sviluppare un'economia basata sulla conoscenza più competitiva e dinamica, in grado di realizzare una crescita sostenibile (https://www.europarl.europa.eu/summits/lis1_it.htm).

La prima conseguenza di questo cambiamento è stata il crollo della torre d'avorio, la cittadella nella quale gli scienziati vivevano e decidevano di cosa occuparsi. Oggi le decisioni rilevanti per lo sviluppo della scienza sono prese dalle comunità scientifiche sempre più in compartecipazione con una serie variegata di altri gruppi sociali. E questo costringe gli scienziati a dialogare, a comunicare con il resto della società. La comunicazione diventa necessaria mentre i cittadini chiedono sempre più di compartecipare alle scelte: pensiamo alle manifestazioni per l'ambiente, alle scelte sul nucleare, al dibattito sul fine vita. Ben lo sanno i medici che negli ultimi anni sono passati (ma forse sarebbe più giusto dire sono stati costretti a passare) dall'antico rapporto paternalistico con i pazienti, a un rapporto in cui il paziente partecipa con il medico alla definizione del percorso di cura. Ormai l'esistenza di una domanda di compartecipazione è sancita anche per legge grazie al "consenso informato" del paziente.

A questo punto, i rapporti tra scienza e società possono prendere due strade: la prima è quella dell'autoritarismo.

Alla base di questa posizione troviamo l'assunto che le decisioni in materia tecnoscientifica sono troppo complesse e hanno bisogno di tempi così rapidi da dover essere demandate a specialisti se si vuole evitare il caos. L'altra strada è di tipo partecipativo e si fonda su due principi: che anche le decisioni sulle applicazioni delle conoscenze scientifiche devono essere assunte su base democratica, e che le nuove conoscenze scientifiche non devono essere a vantaggio di questo o di quello, ma dell'intera umanità, come diceva Francis Bacon nel XVII secolo. Se scegliamo di percorrere questa seconda strada, ci troviamo di fronte alla necessità di costruire una vera e propria cittadinanza scientifica che consenta alla società di cogliere tutte le opportunità offerte dallo sviluppo delle conoscenze ponendo un freno agli effetti sociali pericolosi come l'aumento della disuguaglianza determinata magari proprio dalla diversità di accesso alla conoscenza.

Come vediamo, quindi, la comunicazione diventa essenziale. Gli attori coinvolti in questo processo comunicativo sono tanti e diversi tra loro (le autorità, i burocrati, i manager, i politici, eccetera). Prendiamo in esame solo tre di questi attori: scienziati, media e pubblico.

Il sistema dei media, dovrebbe essere il luogo privilegiato della comunicazione, un luogo dove trovare un linguaggio comune per far circolare idee e quindi accrescere la cittadinanza scientifica. Spesso però non è così. Una parte del problema risiede senza dubbio nel sistema dei media che negli ultimi anni è molto cambiato. Oggi la pubblicità è la fonte principale di sussistenza dei media, quindi la notizia deve soddisfare il cliente che paga. Perché la notizia faccia parlare di sé deve diventare sempre più lontana dalle sfumature, sempre più bianca o nera. Poi c'è il fattore tempo: oggi abbiamo quantità immense di informazioni che viaggiano a velocità elevatissime in tutto il mondo. Per decidere cosa diventa notizia in tempi brevi si deve necessariamente abbassare il senso critico. Per di più vanno scritte in tempi brevissimi, per non parlare delle condizioni di lavoro: oggi nelle redazioni siedono pochi redattori, il resto del lavoro spesso è fatto da collaboratori esterni che, pagati pochissimo, devono produrre molto. A svantaggio ancora una volta della capacità critica.

Tutto questo produce quelle bufale di cui oggi ci lamentiamo? Potremmo dire che le favorisce, ma questa è solo una parte della realtà. Il meccanismo è più complesso e richiede che prendiamo in esame anche gli altri attori del processo comunicativo.

Alla base di tutto c'è la questione della fiducia: chi si fida di chi? Uno studio pubblicato qualche anno fa su *Science* mise in evidenza che gli scienziati si fidano molto solo di loro stessi e pochissimo dei media. D'altro canto anche i giornalisti non si fidano molto degli scienziati perché pensano che siano spinti a promuovere alcune notizie da motivi che nulla hanno a che fare con la scienza (più finanziamenti? Carriera? Fama? Conflitti di interesse?). Un pensiero che non è infondato, come dimostrano le rivelazioni sull'industria del tabacco e quella dei pesticidi che per anni hanno coperto i danni causati alla salute dai loro prodotti grazie a grup-

pi di esperti finanziati generosamente.

Il pubblico dei non esperti, infine, spesso non si fida di nessuno degli altri due attori del processo comunicativo. Secondo un sondaggio del Pew Research Center, ad esempio, meno del 40% degli italiani è soddisfatto dei nostri media. Mentre in Germania il 50% della popolazione dice di non fidarsi o di non sapere se fidarsi o no della scienza, secondo i dati di *Science Barometer*.

A complicare il quadro, negli ultimi tempi si sta verificando un nuovo fenomeno: la crescita delle "bugie blu". Gli psicologi parlano di bugie nere, bianche e blu. Le prime sono quelle imparate dal bambino per salvare se stesso a scapito degli altri: "la marmellata l'ha mangiata lui, non io". Bugie bianche sono quelle che si imparano da più grandini per compiacere altri: "come sei bella mamma", "che bel disegno hai fatto, papà". Poi ci sono le bugie blu, quelle che servono ad attaccare qualcuno, ma contemporaneamente a fare del bene al proprio gruppo di appartenenza, ad esempio quando un giocatore di pallavolo chiama la palla dell'avversario fuori sapendo che è dentro. Un esempio attuale riguarda il presidente degli Stati Uniti Donald Trump. Molte delle sue affermazioni sono state ripetutamente smentite, ma il consenso di cui gode non sembra risentirne. Il motivo è che quando ci sono forti contrapposizioni, le bugie blu vengono considerate un mezzo lecito di difesa, come le armi nei conflitti.

Questo tipo di bugie polarizzano le posizioni. E infatti la polarizzazione è un altro grande problema della nostra comunicazione. Ad esempio, il dibattito sui vaccini che si svolge su Facebook è polarizzato, dice uno studio pubblicato su *Vaccine* (2018 Jun 14;36(25):3606-3612. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.040), il che vuol dire che una parte non parla con l'altra e ognuno utilizza bugie blu per rafforzare il proprio gruppo di appartenenza. In questa situazione le informazioni, le idee o le credenze vengono amplificate o rafforzate dalla comunicazione e dalla ripetizione all'interno di un sistema definito: è la cosiddetta camera dell'eco, o eco chamber. All'interno di una camera dell'eco, le fonti ufficiali spesso non vengono più messe in discussione e i punti di vista diversi o concorrenti sono censurati, o comunque sottorappresentati. A tutto questo aggiungiamo che il nostro cervello non è progettato per riconoscere al volo le bufale: diversi studi di psicologia cognitiva dimostrano che siamo naturalmente portati a non verificare ciò che leggiamo, nemmeno confrontandolo inconsciamente con ciò che sappiamo. Ma per capire quanto sia complessa la situazione vogliamo porre un'altra questione: siamo poi sicuri che le fake news siano il nostro principale nemico? Per Donald Trump lo sono sicuramente, tanto che ha creato un premio alla migliore fake news che ogni anno dispensa con gioia ai media americani, tuttavia vale la pena domandarsi se etichettare qualunque notizia che non sia veicolata dalla comunicazione istituzionale o che non sia in linea con le paffermazioni di chi in questo momento è in posizione dominante possa essere pericoloso, sopprimendo ogni forma di controllo del potere, che – ricordiamolo – è sempre stato uno dei fondamenti del giornalismo.

La posizione della Rete Sostenibilità e Salute sulla gravissima crisi della Cochrane

The position of the Sustainability and Health Network about the serious Cochrane crisis

ALBERTO DONZELLI

Medico, Specialista Igiene e Medicina Preventiva e in Scienza dell'Alimentazione, Consiglio direttivo Fondazione Allineare Sanità e Salute

Per corrispondenza:
adonzelli@libero.it

Peter Gøtzsche è un ricercatore danese dal carattere inflessibile, che nel settembre scorso è stato vittima di un evento inaudito, l'espulsione dal Governing Board (Consiglio d'Amministrazione/direttivo) della Cochrane Collaboration, con 6 voti a favore, 5 contrari (4 membri in seguito si sono dimessi per protesta)¹ e 1 astenuto, senza che lui stesso potesse votare.

Gøtzsche era Direttore del Nordic Cochrane Center e co-fondatore nel 1993 della Cochrane Collaboration (il termine "Collaboration" è stato rimosso da alcuni anni), nonché membro del Cochrane Governing Board da gennaio 2017, con il massimo dei voti tra gli 11 candidati. Il suo lavoro, improntato a indipendenza e trasparenza, ha raccolto e analizzato i risultati degli studi clinici, per fornire informazioni solide e affidabili, utili per prendere decisioni su interventi medici, farmaci, vaccini, screening.

Ha una prestigiosa attività scientifica e le sue pubblicazioni, tra le più consultate, "hanno svolto un ruolo fondamentale a favore della trasparenza dei dati clinici, della priorità dei bisogni di salute pubblica e della difesa della rigorosa ricerca medica indipendente dai conflitti di interesse", come scrivono, nella lettera al Ministro della Salute danese,² oltre 10.000 persone,³ inclusi emeriti studiosi del calibro di Iain Chalmers e Fiona Godlee, Direttrice editoriale del BMJ, per chiedere che non sia anche licenziato dal suo lavoro presso l'ospedale di Copenaghen (purtroppo, però, è stato spinto a dimettersi).

Perché sei membri del Governing Board della Cochrane lo hanno espulso, accusandolo di "bad behavior/cattivo comportamento"?

Già nel 2001 Gøtzsche aveva mosso critiche agli screening mammografici, sottolineando i rischi di sovradiagnosi e ridimensionando le aspettative sulla

mammografia per ridurre la mortalità da cancro mammario.⁴

I suoi libri "Medicine letali e crimine organizzato: come Big Pharma ha corrotto la sanità",⁵ del 2013, e "Psichiatria letale e negazione organizzata",⁶ del 2015, tradotti in più lingue, sono stati pubblicamente criticati dalla Cochrane. Infine l'articolo pubblicato sul BMJ-Evidence-Based Medicine a luglio 2018, insieme a Lars Jørgensen e Tom Jefferson, che ha messo in dubbio i risultati di sicurezza del vaccino antipapilloma virus (HPV),⁷ pubblicati in maggio da un altro gruppo Cochrane,⁸ ritenendo quella revisione incompleta, perché aveva escluso studi eleggibili, usati esiti surrogati, non considerato importanti errori sistematici, sottoriportato eventi avversi (la Newsletter NoGrazie 63 di ottobre 2018 riporta ampiamente i punti del dibattito che ne è seguito, e consente a chi vuole di capire da che parte stiano le prove)^{9,10}.

Quando il giornalista Mark Wilson, diventato CEO della Cochrane, ha impresso un'impronta più commerciale all'organizzazione, Gøtzsche ha accentuato l'opposizione, denunciando che la Cochrane starebbe deviando dai principi originari, con nuovi vertici sempre più conniventi con gli interessi economici che ruotano intorno alla sanità.

«Le nostre strategie di 'brand' e di 'prodotto' stanno assumendo priorità sui risultati scientifici indipendenti, etici e socialmente responsabili», ha scritto Gøtzsche nella sua protesta dopo l'espulsione dal Governing Board. «... ci siamo dovuti confrontare con tentativi di censura scientifica, invece che con la promozione di un dibattito scientifico pluralistico e basato su revisioni Cochrane attendibili su benefici e pericoli di interventi sanitari»¹¹.

Il Board invece ha accusato Gøtzsche di avere usato il nome della Cochrane per promuovere le sue idee fortemente cri-

tiche verso l'industria farmaceutica, in violazione della politica dell'organizzazione, scrivendo in una lettera con intestazione Cochrane una critica all'Agenzia europea del farmaco (EMA), per un'insufficiente valutazione e informazione su possibili effetti nocivi del vaccino antiHPV, e testimoniando tra l'altro in un procedimento giudiziario senza chiarire che esprimeva il suo punto di vista e non quello della Cochrane.

Gøtzsche ha però scritto: «La mia non è una questione personale. È un problema fortemente politico, scientifico e morale sul futuro della Cochrane... Come molti sanno, gran parte del mio lavoro non è a favore degli interessi economici dell'industria farmaceutica. Per questo, la Cochrane ha subito pressioni, critiche e lamentele. La mia espulsione è uno dei risultati di queste campagne. È in pericolo la capacità di produrre prove mediche credibili e affidabili»¹¹.

Dal 2014 è cambiata la politica della Cochrane sui conflitti di interesse e si è anche consentito a ricercatori con legami con industrie biomediche di revisionare studi su prodotti delle stesse, purché non siano la maggioranza nel team di revisione e purché il coordinatore del team non abbia avuto tali relazioni finanziarie negli ultimi tre anni. Concordiamo con Gøtzsche che tali garanzie non siano affatto adeguate.

Gli attuali leader della Cochrane non hanno dato spiegazioni, prove o documentazione a sostegno del "cattivo comportamento" di Gøtzsche, e sino a poco fa i dettagli dell'espulsione sono rimasti opachi, con totale assenza di trasparenza.

Il libro di Gøtzsche *Death of a whistleblower* (persona che denuncia attività illecite) and Cochrane's moral collapse. (<https://amzn.to/2Bfly58>)¹² ha alzato il velo su questo mistero. Le registrazioni trapelate della riunione segreta mostrano l'intolleranza del Board, che ha espulso un suo membro basandosi su vaghe accuse. Il processo anti-democratico, in cui non si è esibita alcuna prova, getta grande preoccupazione sul futuro della Cochrane, che ha vissuto di trasparenza. Espellere chi esprime dissenso scientifico, emettere proclami non supportati da prove, diffamare, infrangono principi fondamentali della Cochrane. Si sono aggiunte pubbliche minacce da parte del direttivo "Tolleranza zero verso cattivi comportamenti", che rischiano di essere percepite come "Tolleranza zero verso opinioni (scientifiche) differenti" (<https://www.ipetitions.com/petition/cochrane-for-members>).

Ci sembra che la risposta sul BMJ del Direttore editoriale Cochrane Tovey,¹³ che nega ogni problema ("la Cochrane è fiorente", aumentano le adesioni, le revisioni, il fatturato...) sia una grave conferma dell'abbandono della mission originaria.

Anche chi dissentisse dal pensiero di Gøtzsche può comprendere che le implicazioni vanno ben oltre la sua persona. Le revisioni Cochrane sono fra le più importanti risorse di cui disponiamo per implementare politiche sanitarie, formulare linee guida, scegliere interventi appropriati.

Se la Cochrane perde la propria credibilità e l'integrità scientifica è compromessa,¹⁴ la distorsione nelle politi-

che sanitarie può essere grave.

Prendiamo posizione con fermezza rispetto a chi vuole che si parli con una sola voce, reprime un dibattito scientifico aperto su qualità e affidabilità delle revisioni, enfatizza il brand, il business, il prodotto più che la scienza; e tollera conflitti di interesse con l'industria biomedica. Vogliamo siano preservati i valori originari della Cochrane¹⁵: dibattiti scientifici liberi, nessun conflitto di interesse tra i revisori e le aziende di cui si valuta il prodotto, apertura, trasparenza, democrazia e cooperazione¹⁶.

Pensiamo che non si possa tacere. La RSS unisce la propria voce a quella di chi, alla luce dei dati resi pubblici, chiede il reintegro nel Board di Gøtzsche e dei membri dimissionari, una maggior democrazia interna e una nuova e seria politica sui conflitti di interesse.

Bibliografia

Le righe che seguono sono tratte da Quaderni ACP, 1-2019 https://www.acp.it/wp-content/uploads/Quaderni-acp-2019_261_2.pdf

- Hawkes N. Cochrane director's expulsion results in four board members resigning. *BMJ* 2018;362:k3945. 10.1136/bmj.k3945 30224559
- Hammerstein D. Letter to Danish Minister of Health against dismissal of Peter Gøtzsche. *iPetitions*. 2018.
- Healy D. The crisis in Cochrane: Evidence Debased Medicine. *Indian J Med Ethics*. Published online on November 5, 2018. DOI:10.20529/IJME.2018.091
- Gøtzsche, Peter C., and Karsten J. Jørgensen. "Screening for Breast Cancer with Mammography." *Cochrane Library* (2013). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001877.pub5/epdf>
- Gøtzsche P. "Medicine Letali e Crimine Organizzato. Come le grandi aziende farmaceutiche hanno corrotto il sistema sanitario" (2015) Fioriti editore, Roma.
- Gøtzsche PC. *Psichiatria letale e negazione organizzata*. Ed. Fioriti, 2017.
- Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2018 July 27 <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111012>
- Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069 <http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub3/full>
- Cochrane's Editor-in-chief responds to a BMJ Evidence-Based Medicine article criticizing the Cochrane Review of HPV vaccines <https://www.cochrane.org/news/cochrane-editor-chief-responds-bmj-ebm-article-criticizing-hpv-review>
- The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias: Response to the Cochrane editors 2018; 17 September. <https://ebm.bmj.com/content/early/2018/07/27/bmjebm-2018-111012.responses#the-cochrane-hpv-vaccine-review-was-incomplete-and-ignored-important-evidence-of-bias-response-to-the-cochrane-editorsthe-cochrane-hpvcaccine-review-was-incomplete-and-ignored-important-evidence-of-bias-response-to-the-cochraneeditors>
- Documentazione su blog di Gøtzsche: <http://www.deadlymedicines.dk/>
- Gøtzsche PC. *Death of a whistleblower and Cochrane's moral collapse*. People's Press 2019.
- Tovey D. David Tovey responds to Melanie Newman and the BMJ. *BMJ* 2019;364:1664.
- Newman M. Has Cochrane lost its way? *BMJ* 2019;364:k5302.10.1136/bmj.k5302 30606713
- Ioannidis J.P.A. Cochrane crisis: Secrecy, intolerance and evidence-based values *Eur J Clin Invest* 2019;49:e13058 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/eci.13058>
- Newman M. Expelled Cochrane director to set up new institute for "integrity in science" *BMJ* 2019;364:l183 doi: 10.1136/bmj.l183

Norme editoriali

Il Cesalpino è la Rivista medico-scientifica promossa dall'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo. Pubblica lavori originali, di carattere medico scientifico con periodicità quadrimestrale. La rivista Il Cesalpino è inserita nelle banche dati di EBSCO *Information Services*, una delle più grandi società private di database di ricerca e riviste elettroniche negli Stati Uniti, visionabile al sito www.ebsco.com

Norme Editoriali

La rivista accoglie varie tematiche e rubriche scientifiche in particolare quelle attinenti a *Appropriatezza in Medicina e Ambiente e Salute*.

• I lavori devono essere indirizzati a:
redazionecesalpino@gmail.com

Le relazioni dovranno essere scritte in programma Word con massimo di 4/5 pagine comprese tabelle, grafici e fotografie.

Il lavoro deve iniziare con il seguente ordine:

- **Titolo** (in italiano e in lingua inglese)
- **Autore** (nome cognome, titolo accademico e sede di lavoro) indicando l'indirizzo mail a cui inviare la corrispondenza.
- **Abstract** in italiano e inglese (250 parole)
- **Parole chiave** in italiano e inglese (tre parole), permettendo così una consultazione rapida e una ricerca veloce nel database di Ebsco.
- **Introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni** (usare font times new roman e comunque caratteri convenzionali in corpo 12). Si precisa che tutte le sigle e acronimi, scritti nel testo, devono riportare la definizione per esteso alla loro prima chiamata.
- **Bibliografia** (le citazioni bibliografiche vanno riportate nel testo in apice 1 o tra parentesi(1) con corrispettivo riferimento alla bibliografia scritta in fondo all'articolo, per un massimo di 15 chiamate). Per gli articoli di Riviste devono essere riportati: il cognome e l'iniziale del nome degli Autori, il titolo del lavoro, la Rivista, il numero, le pagine e l'anno di pubblicazione: es: De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G. Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma. A multicenter italian study. *Hepatology* 1994; 20:1225–1230. Nel caso di libri devono essere citati gli Autori, il titolo, l'edizione, l'editore, la città, l'anno. Per gli articoli su Internet dovrà essere indicato il link del sito. I lavori non ancora pubblicati possono essere segnalati con la dizione "in stampa" tra parentesi.
- **Tabelle, grafici e figure** devono essere preceduti da titolo e seguiti dalla fonte. Devono essere numerati in

modo indipendente e riportare l'indicazione nell'ambito del lavoro. Inviare sempre le immagini ad alta definizione.

• La segreteria redazionale (Segretaria redazionale, Coordinatore redazionale e Direttore responsabile) valuta la conformità degli articoli alle norme editoriali e provvede ad inoltrarli per la loro revisione ad alcuni membri del Comitato scientifico.

• La segreteria si fa carico di richiedere agli Autori le modifiche al testo secondo le osservazioni dei revisori. Gli Autori sono tenuti a fornire le correzioni entro 15 giorni e prima della pubblicazione online sarà a loro inviata l'ultima stesura definitiva. Le correzioni devono essere inviate a: redazionecesalpino@gmail.com

• La segreteria invia i lavori corretti al Comitato di Redazione che ha il compito di approvare il numero della rivista e suddividere gli articoli pervenuti secondo le diverse rubriche.

La proprietà dei lavori pubblicati è riservata ed è vietata la riproduzione anche parziale degli articoli e delle illustrazioni non autorizzate dall'Editore. I lavori accettati sono pubblicati gratuitamente.

Editore: Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Presidente Ordine dei Medici Arezzo: Lorenzo Droandi

Direttore responsabile: Roberto Romizi

Coordinatore Redazionale: Amedeo Bianchi

Comitato Redazionale:

Borghesi Simona, Falsini Giovanni, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Marco, Martini Nicoletta, Nassi Rossella, Parca Gino, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

Comitato Scientifico e Revisori

Ambiente e salute: Bianchi Fabrizio, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallesse Domenico, Tamino Gianni.

Appropriatezza in medicina: Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Falsini Giovanni, Parca Gino, Vernero Sandra.

Altri lavori scientifici: Borghesi Simona, Cuccuini Alberto, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Marco, Martini Nicoletta, Nassi Rossella, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΩΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΛΛΙΟΤΑ

Ἐν, πῶς τὰς ἄλλαις κερυραῖαι, δι'
ἑλίας ἔπειτα.



PRO

REH

