



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

Novembre 2024 numero 62

IL CESALPINO

- **Medicina e Arte**
- **Approfondimenti: tecnologie digitali**
- **Prevenzione**
- **Ambiente e salute**

Editoriale

2 ■ Lorenzo Droandi

Medicina e Arte

3 ■ **La rappresentazione inequivocabile di una crisi epilettica focale motoria di tipo versivo nell'ultima opera di Raffaello Sanzio: la Trasfigurazione.**
G. Linoli, A. Bianchi

Approfondimenti: tecnologie digitali

6 ■ **La digitalizzazione nelle tecnologie per la salute. Evoluzione dei sistemi tecnologici a supporto della sanità**
M. Pisaniello, L. Regazzi

Prevenzione

13 ■ **I danni da esposizione solare e le creme contenenti filtri**
A. Moschetti

17 ■ **Alimentiamo la salute a tavola.**
A. Russo, A. Iaderosa, P. Lattanzi, F. Silveti, G. Balercia, L. Buscemi, S. Aspriello

Opinioni scientifiche a confronto

27 ■ **Autonomia differenziata**
L. Droandi

29 ■ **Autonomia differenziata e salute**
C. Romagnoli

Convegni scientifici

33 ■ **Colpa professionale medica e rischi in sanità: valutazione dei rischi e trasferimento assicurativo.**
P. Ruffolo

Approfondimenti: nuove tecniche genomiche

35 ■ **Nuovi ogm, vecchie idee**
D. Conti

Ambiente e salute

39 ■ **Medicina di genere e ambiente**

44 ■ **Rischi per la salute da campi elettromagnetici a radiofrequenza: un bicchiere mezzo pieno o mezzo vuoto?**
F. Belpoggi

Nuove metodologie scientifiche

48 ■ **Il futuro della ricerca scientifica oggi**

Appropriatezza in medicina

71 ■ **Antimicrobicoresistenza**

Libri dei medici

77 ■ **La salute di tutto comincia da te**
L. Proserpi

78 ■ **Scienze visionarie**
C. Mangia e S. Presto

IL CESALPINO

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

Novembre 2024

anno 24 - numero 62

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, Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Nanni Sara, Parca Gino, Pieri Piero, Rinnovati Andrea, Sereni Paolo, Dino Vanni.

Responsabile Ufficio Stampa:

Matteo Giusti

Comitato Scientifico e Revisori

Ambiente e salute: Bianchi Fabrizio, Borghesi Simona, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Lauriola Paolo, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallese Domenico, Tamino Gianni.

Appropriatezza in medicina: Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Murgia Vitalia, Parca Gino, Vernerio Sandra.

Altri lavori scientifici: Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Martini Marco, Nanni Sara, Piero Pieri, Andrea Rinnovati, Sasdelli Mauro, Sereni Paolo, Dino Vanni.

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.

Invecchiare bene

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Cari Amici,

qualche giorno fa ho letto alcuni dati OCSE che mi hanno fatto riflettere e che mi hanno confermato in alcune mie convinzioni. I dati cui faccio riferimento sono quelli relativi all'aumento degli anziani che necessitano di assistenza, stimato in un incremento di circa il 30% entro il 2050, traducibile in media a 1,2 punti percentuali, con notevoli variazioni tra i Paesi studiati.

Così, in Grecia l'aumento sarà del 2,2 punti percentuali, contro il 4,4 della Corea, 0,15 dell'Ungheria e 0,35 degli Stati Uniti. L'Italia si pone a circa 1,9 punti percentuali. Ancora, in un mondo in progressivo invecchiamento, sempre entro l'anno 2050, aumenterà la percentuale di anziani con gravi problemi, per il nostro Paese stimata intorno a 1,5 punti percentuali.

Fin qui alcuni dei dati OCSE [OECD (2024), *Is Care Affordable for Older People?*]

Questi sono numeri il cui significato va ben oltre il mero invecchiamento della popolazione, perché ci dicono che il problema non è l'età di per sé, ma piuttosto il grado di disabilità che ad essa si accompagna ed il conseguente aumento della domanda di adeguata assistenza a lungo termine (LTC, dall'inglese *Long Term Care*). In altre parole, entro il 2050, le spese per l'assistenza agli anziani si moltiplicheranno di 2,5 volte. Purtroppo, io non so tradurre questi dati in numeri certi per il nostro Paese, perché non ho competenze adeguate. So però che viene stimato che la spesa per la assistenza a lungo termine raggiungerà, nel 2070, circa l'1% del PIL. Tanto mi basta per comprendere che si tratta di tantissimo denaro, miliardi di euro all'anno. In estrema sintesi, possiamo dire che, per far fronte a questo incremento di spesa, il comparto sanitario ha due strade percorribili: può trovare il denaro necessario oppure può perseguire la strategia di un invecchiamento in buona salute della popolazione. Ritengo che la prima ipotesi non sia praticabile, perché già oggi stiamo raschiando il fondo del barile e comunque non avrebbe impatto significativo in termini di sostegno allo Stato.

Al contrario, sviluppare una strategia di invecchiamento in buona salute della popolazione che supera la soglia del 65° anno di età, significa introdurre un elemento strutturale di lunga durata in grado di contenere la dilatazione della spesa per l'assistenza a lungo termine degli anziani e di incrementare gli anni di vita senza disabilità.

È certamente la strada più difficile perché necessita di un profondo cambio di paradigma della sanità. Quest'ultima, in Italia è sempre stata orientata in senso ospedalocentrico, altro modo per dire che si è sempre guardato all'ospedale come punto di origine dell'assistenza sanitaria.

L'ospedale oggi ha funzione diversa, limitandosi esclusivamente alla gestione dell'acuzie (non gestibile sul territorio) e delle attività chirurgiche fino a quelle più complesse.

Se vogliamo perseguire un invecchiamento nella migliore salute possibile, dunque, dobbiamo investire su una sanità territoriale e di prossimità gestita da chi conosce questa realtà, cioè la medicina generale. Devono essere sviluppate le case della salute, mantenendo capillarità e prossimità di medicina generale, assistenza infermieristica e farmaceutica.

Deve essere potenziata la medicina proattiva, limitando come residuale la medicina di attesa. Ancora, deve essere creata una sorta di agenzia del tutto indipendente con personale esperto per la gestione dei flussi dei pazienti tra ospedale e territorio. E fare tanta prevenzione: primaria e secondaria, ma anche delle complicanze delle malattie croniche, dei re-ricoveri, del mantenimento dell'autosufficienza.

Diceva mio nonno: "La morte mi deve trovare vivo!".

La rappresentazione inequivocabile di una crisi epilettica focale motoria di tipo versivo nell'ultima opera di Raffaello Sanzio: la Trasfigurazione.

The unequivocal representation of a versive motor focal epileptic seizure in the Transfiguration, Raffaello Sanzio's last painting.

Riassunto

La Trasfigurazione, ultima opera di Raffaello Sanzio, ritrae due diversi passi del Vangelo secondo Matteo, riferiti a due eventi avvenuti in tempi successivi, quello della Trasfigurazione di Gesù (Matteo 17: 1-9) e quello del giovane epilettico (Matteo 17: 14-21), all'epoca ritenuto posseduto dal demonio, guarito da Gesù di ritorno dal Monte Tabor. Nella postura e nei movimenti del giovane epilettico, rappresentato nella parte inferiore del dipinto, si ravvisa in modo inequivocabile la fenomenologia caratteristica di una crisi epilettica focale motoria di tipo versivo. Sono infatti chiaramente rappresentati la deviazione coniugata degli occhi e del capo verso sinistra, sino ai gradi estremi, e la deviazione del mento verso l'alto; si associano l'abduzione in elevazione dell'arto superiore destro, con il sinistro sospinto verso il basso. Il padre del giovinetto, con il disagio e l'imbarazzo dipinti sul volto, sostiene da dietro il figlio, in preda alla crisi epilettica, per prevenirne la caduta.

Ammirevole, la capacità di Raffaello e di molti artisti figurativi, soprattutto di epoca rinascimentale, di riprodurre, in modo chiaro e fedele, le espressioni semeiologiche delle malattie dell'uomo.

Parole chiave: crisi epilettica focale motoria versiva, Trasfigurazione di Raffaello

Abstract

The Transfiguration, Raffaello Sanzio's last work, portrays two different episodes from the Gospel of Matthew, which refer to two events that occurred at different times, that of the Transfiguration of Jesus (Matthew 17: 1-9) and that of the young epileptic (Matthew 17: 14-21). The later at the time was believed to have been possessed by the devil, and was healed by Jesus upon returning from Mount Tabor.

In the posture and movements of the young epileptic, depicted in the lower part of the painting, the characteristic phenomenology of a versive motor focal epileptic seizure is clearly visible. For example, the conjugated deviation of the eyes and head to the left, up to the extreme degrees, and the deviation of the chin upwards are clearly represented; they are associated with the abduction in elevation of the right upper limb, with the left one pushed downwards. The young man's father, with discomfort and embarrassment painted on his face, supports his son from behind, in the throes of an epileptic fit, to prevent him from falling. The ability of Raphael and of many figurative artists, especially of the Renaissance period, to reproduce, in a clear and faithful way, the semiological expressions of man's illnesses is admirable.

Keywords: versive motor focal epileptic seizure, Raffaello Sanzio's Transfiguration

Le arti figurative, soprattutto in epoca rinascimentale, hanno dato origine ad alcune opere nelle quali trovano rappresentazione, talvolta inequivocabile, le espressioni semeiologiche delle malattie dell'uomo. Tra i fattori che hanno concorso a determinare la mirabile capacità degli artisti di rappresentare, in modo chiaro e fedele, i segni della patologia umana, figurano la conoscenza estrema e la padronanza delle tecniche artistiche, lo studio dell'anatomia umana, l'eclettismo culturale, il realismo nella rappresentazione di persone e di oggetti.

Il termine "iconodiagnostica" (dal greco εἰκῶν - ὄνος «immagine», e διάγνωσις, da διαγιγνώσκω «riconoscere attraverso») è stato coniato nel 1983 da Anneliese A. Pontius¹, psichiatra della Harvard University, in riferimento alla possibilità di formulare ipotesi diagnostiche attraverso il rilievo di segni di

GIOVANNI LINOLI
AMEDEO BIANCHI

Neurologi, Azienda USL Toscana Sud Est

Per corrispondenza:
linoligiovanni@gmail.com

malattia, raffigurati in immagini pittoriche o scultoree. La Trasfigurazione (Fig. 1), ultima opera di Raffaello Sanzio, fu commissionata dal Cardinale Giulio de' Medici (futuro Papa Clemente VII) per la Cattedrale di Narbonne². L'opera restò incompiuta a causa della morte prematura del pittore urbinato, avvenuta il 6 aprile 1520, all'età di appena 37 anni. Completata probabilmente da Giulio Romano, allievo ed amico di Raffaello, la Trasfigurazione, oggi conservata presso la Pinacoteca dei Musei Vaticani, è un'opera di grandi dimensioni (cm. 405 in altezza per 278 di larghezza), dipinta a tempera grassa³.

Il dipinto ritrae due diversi passi del Vangelo secondo Matteo, riferiti a due eventi avvenuti in tempi successivi, quello della Trasfigurazione di Gesù (Matteo 17: 1-9) e quello del giovane epilettico (Matteo 17: 14-21), all'epoca ritenuto posseduto dal demonio². Se in pittura si desidera raffigurare un prima e un dopo, non vi è altro modo che rappresentare le scene in successione, l'una accanto all'altra. Pertanto, nell'opera di Raffaello, la scena della Trasfigurazione trova rappresentazione nella parte superiore del dipinto, mentre l'immagine del giovane epilettico, da cui gli apostoli tentano inutilmente di allontanare il demonio, è posta in basso. Nell'opera di Raffaello, il Cristo trasfigurato, illuminato di luce sovranaturale e vestito di vesti bianche come

la neve, fluttua di fronte a nubi celesti, tra i due profeti, Elia alla sua destra, e Mosè a sinistra, che già nell'Antico Testamento avevano annunciato l'evento. Gli apostoli Pietro, Giovanni e Giacomo assistono alla scena, prostrati a terra, su di un masso, abbagliati dalla sfolgorante manifestazione divina di Gesù. L'immagine si completa, in alto a sinistra, con i due Santi in preghiera, Giusto e Pastore, a cui è devota la Comunità dei fedeli di Narbonne, destinataria dell'opera^{2,4}.

Nella parte inferiore del dipinto sono invece rappresentati gli altri nove Apostoli, che gesticolano energicamente verso il giovane epilettico, nel vano tentativo di allontanare il demonio che si riteneva lo possedesse. Il giovinetto sarà miracolosamente guarito da Gesù al ritorno dal Monte Tabor sul quale, secondo la tradizione, sarebbe avvenuta la Trasfigurazione. Il padre del giovinetto, con il disagio e l'imbarazzo dipinti sul volto (Fig. 1 e 2), sostiene da dietro il figlio, in preda alla crisi epilettica, per prevenirne la caduta².

Dal punto di vista semeiologico, nella postura e nei movimenti del giovane epilettico si ravvisa in modo inequivocabile la fenomenologia tipica di una crisi epilettica focale motoria di tipo versivo. Sono infatti chiaramente rappresentati (Fig. 1 e 2) la deviazione coniugata degli occhi e del capo verso un lato, il sinistro, sino ai gradi estremi, con deviazione del mento verso l'alto; si associano l'abduzione in elevazione dell'arto superiore destro, mentre il sinistro è sospinto verso il basso.

Le crisi epilettiche versive si caratterizzano per movimenti oculari coniugati, o della testa ed occasionalmente di tutto il corpo, verso un lato. Sono tuttavia da considerare crisi versive solamente quelle in cui i movimenti oculari, della testa o del corpo sono tonici e protratti sino ai gradi estremi. I movimenti laterali degli occhi consistono spesso in una combinazione di movimenti tonici laterali, uniformi e continui, ai quali si sovrappongono piccoli movimenti saccadici, che progressivamente spostano lo sguardo sino alle posizioni estreme. In modo analogo, i movimenti versivi della testa o del corpo consistono in movimenti tonici, sostenuti, a cui si sovrappongono piccole scosse cloniche. Talvolta il corpo ruota verso un lato una o più volte di 360°. Spesso il mento si sposta non solo di lato, ma



Figura 1: *La Trasfigurazione, Raffaello Sanzio (Pinacoteca Vaticana, Città del Vaticano)*



Figura 2: *Particolare della figura 1. Il giovane epilettico, rappresentato a colori, è in preda ad una inequivocabile crisi epilettica focale motoria di tipo versivo.*

anche verso l'alto, esitando in una postura particolare del capo in estensione⁵. Frequente è la concomitanza di una asimmetria tonica della rima orale o di movimenti clonici facciali nel lato della controversione. Nella casistica di Wyllie^{6,7}, la versione è accompagnata da asimmetria tonica delle estremità superiori, con abduzione in elevazione di un arto, mentre quello controlaterale è sospinto in basso. Spesso la coscienza è sospesa durante la crisi, talvolta invece i pazienti restano consapevoli della deviazione forzata del capo e degli occhi verso un lato.

Elementi di ordine sperimentale, unitamente ai dati elettrofisiologici e di neuroimaging nell'uomo, suggeriscono che le crisi epilettiche versive derivano da un'attività parossistica, che origina all'interno o si diffonde all'Area Motoria Supplementare (AMS) dell'emisfero cerebrale controlaterale⁸. L'AMS si situa a livello della corteccia frontale, in corrispondenza della parte superiore e mediale dell'emisfero cerebrale, al davanti dell'area motoria primaria. I movimenti prodotti dalla stimolazione dell'AMS sono più complessi di quelli evocati dalla stimolazione dell'Area Motoria Primaria (Area⁴ di Brodman), e compaiono a seguito di stimoli elettrici di più elevata intensità. In generale, la stimolazione delle aree premotorie evoca contrazioni coordinate di muscoli che agiscono su articolazioni diverse e, nel caso dell'AMS, di muscoli di entrambi i lati del corpo. Come la corteccia motoria primaria, anche l'AMS presenta una organizzazione di tipo somatotopico⁸.

Nelle ricerche effettuate con Risonanza Magnetica funzionale (fMRI)⁹ e con Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)¹⁰ è stata riscontrata una significativa partecipazione dell'AMS nel controllo e nell'avvio del movimento e delle sequenze dei compiti. Nel complesso, l'AMS è coinvolta nella preparazione, nell'avvio e nel monitoraggio di movimenti complessi, mentre i movimenti semplici dipendono principalmente dall'attivazione dell'area motoria primaria.

La ILAE (International League Against Epilepsy), nella classificazione delle Crisi Epilettiche del 2017¹¹, stabilisce che la diagnosi e la definizione del tipo di crisi epilettica rappresentino il primo step nel percorso diagnostico dell'epilessia. Nonostante la mancanza di conferma elettroencefalografica, non disponibile all'epoca di Raffaello, la fenomenologia rappresentata nell'opera della Trasfigurazione consente, in modo indiscutibile, la diagnosi di crisi epilettica motoria di tipo versivo.

Bibliografia

1. Pontius A.A. Icono-diagnosis. *Perspectives in Biology and Medicine* 1983; 27: 107-120.
2. K. Oberhuber. Raffaello. Ed. Mondadori, Milano, 1982.
3. S. Freedberg, F. Mancinelli, K. Oberhuber. A masterpiece Close-up: the Transfiguration by Raphael. Cambridge MA., 1981.
4. P. Franzese. Raffaello, Milano, 2008.
5. H. Luders, Acharia J., Baumgartner C. et al. Semeiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39: 1006-1013.
6. Wyllie E., Luders H., Morris H.H., Lesser R.P., Dinner D.S. The lateralizing significance of versive head and eye movements du-

- ring epileptic seizures. *Neurology* 1986; 36: 606 – 611
7. Wyllie E., Luders H., Morris H.H., Lesser R.P., Dinner D.S., Goldstick L. Ipsilateral forced head and eye turning at the end of the generalized tonic-clonic phase of versive seizures. *Neurology* 1986; 36: 1212-1217
8. E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessel. *Principi di Neuroscienze. Il movimento volontario*, pp. 625 – 627. 2a edizione Italiana, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1988
9. Chung G.H., Han Y.M., Kim C.S. Functional MRI of the supplementary motor area: comparison of motor and sensory tasks. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000; 24(4):521-525
10. Seitz R.J., Squalo G., Arnold S., Holthausen H., Bianco O.W. Epilepsy of the human supplementary motor area: positron emission tomography. *Adv. Neurol.* 1996; 70: 353-362
11. Fisher RS, Cross JH, French JA et. al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522-530

La digitalizzazione nelle tecnologie per la salute. Evoluzione dei sistemi tecnologici a supporto della sanità

The digitalization in health technologies. Evolution of technological systems supporting healthcare

MANUELA PISANIELLO*
LUCA REGAZZI**

*Centro Chirurgico Toscano
** Medico Specializzando in Igiene e Medicina Preventiva, Università Cattolica del Sacro Cuore

Per corrispondenza:
m.pisaniello@cdcpggiodelsole.it

Riassunto

La digitalizzazione del settore sanitario sta trasformando la gestione della salute, consentendo un accesso rapido ai dati sanitari personali e rendendo le visite mediche più efficienti e personalizzate. L'integrazione delle tecnologie digitali è fondamentale per ottimizzare i percorsi di cura, migliorare la comunicazione e ridurre tempi e costi, grazie a strumenti come la telemedicina e la Cartella Clinica Elettronica. La pandemia di COVID-19 ha accelerato gli investimenti in ICT nella sanità italiana, ma persistono criticità nell'interoperabilità dei sistemi informativi regionali e aziendali. Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza sta promuovendo la digitalizzazione della sanità, ma la vera sfida è modificare i processi per generare innovazione a costo zero aggiuntivo, richiedendo nuove competenze organizzative e digitali. La sicurezza dei dati e la tutela della privacy del paziente sono essenziali per un'assistenza innovativa, in conformità con il GDPR.

Parole chiave: Digitalizzazione in sanità; Tecnologie sanitarie digital; E-Health; Telemedicina; Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE); Cartella Clinica Elettronica (CCE); Big Data; Intelligenza Artificiale (IA); Blockchain; Automazione; Empowerment del paziente; Sistemi informatici; 5G; Sicurezza dei dati; Privacy

Abstract

The digitalization of the healthcare sector is transforming health management, enabling quick access to personal health data and making medical visits more efficient and personalized. The integration of digital technologies is essential to optimize care pathways, improve communication, and reduce time and costs, thanks to tools such as telemedicine and Electronic Health Records. The COVID-19 pandemic has accelerated investments in ICT

in Italian healthcare, but issues with the interoperability of regional and corporate information systems persist. The National Recovery and Resilience Plan is promoting the digitalization of healthcare, but the real challenge is to modify processes to generate innovation with no additional cost, requiring new organizational and digital skills. Data security and patient privacy protection are essential for innovative care, in compliance with the GDPR.

Keywords: Digitalization in healthcare; Digital health technologies; E-Health; Telemedicine; Electronic Health Record (EHR); Electronic Medical Record (EMR); Big Data; Artificial Intelligence (AI); Blockchain; Automation; Patient empowerment; Information systems; 5 Generation; Data security; Privacy

■ Introduzione

La digitalizzazione in sanità consiste in strumenti e tecnologie che migliorano la gestione delle informazioni, facilitando la raccolta e l'uso di dati elettronici per supportare decisioni e integrare diverse aree assistenziali¹. In Italia, dal 2011, questo processo ha interessato cartelle cliniche, prescrizioni e referti, mirando a ottimizzare i dati, ridurre i costi e semplificare le procedure. Le tecnologie sanitarie digitali interessano diversi stakeholder, dai clinici, ai pazienti alla popolazione generale, ai manager delle strutture ospedaliere e si declinano nelle seguenti aree di digitalizzazione^{2,3}:

Automazione dei sistemi di controllo: La digitalizzazione mira a ridurre la dipendenza dall'intervento umano nei processi, utilizzando sistemi di controllo automatizzati e tecnologie informatiche. Ciò include la dematerializzazione (es. ricette elettroniche), la digitalizzazione dei gestionali e l'uso di software per informatizzare la gestione delle aziende sanitarie.

Personalizzazione dei percorsi di cura:

La digitalizzazione permette di personalizzare e rendere più precisi i percorsi di cura, sia medici sia chirurgici. Tecnologie e supporti ICT sono impiegati per adattare i percorsi di cura alle esigenze individuali dei pazienti. Strumento predittivo e supporto decisionale: L'uso di grandi quantità di dati da diverse fonti consente di creare modelli predittivi per scenari alternativi, sia a livello di singolo paziente (es. digital twin per prevedere l'evoluzione di una malattia) che d'intera popolazione (es. modelli predittivi per la diffusione di malattie infettive). Le tecnologie digitali supportano le decisioni cliniche e la diagnosi di patologie, inclusi strumenti per la diagnostica e il monitoraggio dei parametri clinici.

Empowerment del paziente: La digitalizzazione favorisce l'empowerment dei pazienti tramite dispositivi e applicazioni mobili per la gestione delle condizioni patologiche e la comunicazione con il personale sanitario i social media facilitano la formazione di reti di pazienti con problematiche simili, rafforzando il loro ruolo attivo nel percorso di cura.

Quest'ultima declinazione del processo di digitalizzazione è particolarmente importante, non solo perché permette di ridisegnare il ruolo del paziente e dei caregiver¹⁵, soprattutto nell'ambito della cronicità, ma anche perché è popolata da un insieme eterogeneo di tecnologie sulla linea di confine tra dispositivi medici e beni di consumo/servizi. Questi ultimi non categorizzabili come dispositivi medici e, pertanto, non soggetti alla specifica disciplina regolatoria.

Il Piano di Ripresa e Resilienza ha messo in luce le criticità del sistema sanitario italiano, dovute a problemi organizzativi e finanziari come la carenza di personale e la gestione inefficiente delle risorse. In questo contesto, la sanità digitale, o e-Health, gioca un ruolo cruciale utilizzando tecnologie ICT per migliorare vari aspetti del sistema salute⁴. Studi⁵ dimostrano che la digitalizzazione aumenta l'efficienza amministrativa, la sostenibilità finanziaria e la qualità delle cure, migliorando decisioni, accesso ai servizi, diagnosi e prevenzione. Sebbene ci siano preoccupazioni riguardo al digital divide e alla disumanizzazione, le tecnologie sanitarie possono anche promuovere una maggiore partecipazione e consapevolezza dei pazienti sulla loro salute.

Nel primo capitolo si illustreranno come le tecnologie di comunicazione e rete stanno rivoluzionando l'assistenza sanitaria, permettendo l'interazione a distanza tra pazienti e professionisti medici. La telemedicina e il 5G rappresentano due pilastri fondamentali di questo cambiamento. La telemedicina consente di superare le barriere geografiche, fornendo cure e consulenze mediche a distanza, riducendo i tempi di attesa e migliorando l'accesso alle cure. Il 5G, con la sua velocità elevata e bassa latenza, potenzia ulteriormente queste applicazioni, permettendo connessioni più stabili e l'implementazione di tecnologie avanzate come la realtà aumentata e virtuale in chirurgia e il monitoraggio remoto in tempo reale. Nel secondo capitolo viene affrontata la gestione efficace e sicura dei dati sanitari, essenziale per migliorare la qualità delle cure e la continuità dell'assistenza. Il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE)

e la Cartella Clinica Elettronica (CCE) sono strumenti cruciali in questo ambito. Il FSE raccoglie digitalmente i documenti sanitari di un paziente, rendendoli facilmente accessibili ai professionisti sanitari, migliorando il coordinamento delle cure e riducendo gli errori medici. La CCE, invece, contiene la storia medica e le informazioni cliniche dettagliate di un paziente, supportando le decisioni cliniche e facilitando l'accesso immediato alle informazioni essenziali per il trattamento. Nel terzo capitolo si approfondisce l'analisi avanzata e la sicurezza dei dati che nell'Era digitale sono diventate priorità fondamentali per il settore sanitario. L'intelligenza artificiale (IA), i Big Data e la blockchain rappresentano tre tecnologie chiave che affrontano queste esigenze. L'IA utilizza algoritmi sofisticati per migliorare la diagnosi, la prevenzione e la personalizzazione dei trattamenti, riducendo gli errori umani e ottimizzando le risorse sanitarie. I Big Data permettono di analizzare grandi volumi di informazioni sanitarie importanti per la ricerca clinica e la medicina di precisione. La blockchain, infine, garantisce la sicurezza e la trasparenza dei dati sanitari attraverso un registro distribuito e immutabile, proteggendo la privacy dei pazienti e migliorando la fiducia nel sistema sanitario.

■ Tecnologie di Comunicazione e Rete

a) Telemedicina. Tecnologie di comunicazione per fornire assistenza sanitaria a distanza

La definizione la ritroviamo nell'Intesa Stato-Regioni "Telemedicina – Linee di indirizzo nazionali" approvata il 20 febbraio 2014: "per Telemedicina si intende una modalità di erogazione di servizi di assistenza sanitaria, tramite il ricorso a tecnologie innovative, in particolare alle Information and Communication Technologies (ICT), in situazioni in cui il professionista della salute e il paziente (o due professionisti) non si trovano nella stessa località"¹⁹. La telemedicina rientra in un cambiamento intrinseco più ampio noto come digital health o e-health, che viene definito dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) come l'uso di tecnologie informatiche e di telecomunicazione (ICT) a vantaggio della salute umana. La telemedicina e più in generale l'e-health vantano una cornice normativa piuttosto robusta. Negli ultimi otto anni sono stati approvati almeno nove provvedimenti nazionali sulla sanità digitale, più di uno all'anno: tre Linee di indirizzo nazionali sulla telemedicina (2014); Patto per la salute 2014-2016; Patto per la sanità digitale (2016); Piano nazionale della cronicità (2016); Piano nazionale di governo delle liste di attesa 2019-2021; Patto per la salute 2019-2021; Decreto legge n.34/2020 (Decreto Rilancio); Indicazioni nazionali per l'erogazione delle prestazioni in telemedicina (2020); Piano nazionale di ripresa e resilienza (Pnrr). La telemedicina non è esplicitamente inserita nel Dpcm sui Nuovi livelli essenziali di assistenza del 2017 e rispetto agli stanziamenti il primo vero segnale arriva solo con il Pnrr: vengono stanziati oltre 2,6 miliardi di euro per telemedicina e rafforzamento dell'infrastruttura tecnologica e degli strumenti per la raccolta, l'elaborazione, l'analisi dei dati¹⁸⁻¹⁹.

Il termine "telemedicina" ha subito diverse trasformazioni nel corso degli anni, adattandosi ai progressi tecnologici e ai bisogni della società. Inizialmente coniato da Thomas Bird negli anni Settanta, il termine designava l'assistenza medica a distanza tramite comunicazione multimediale. Negli anni Ottanta, il focus si è spostato sull'uso delle telecomunicazioni per migliorare i servizi sanitari. Negli anni Novanta, l'Unione Europea e l'OMS hanno ampliato la definizione, enfatizzando l'integrazione e la gestione dei pazienti a distanza al "fine di scambiare informazioni utili alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione delle malattie". Dopo il 2000, l'emergere di internet ha segnato un cambiamento significativo, ponendo il paziente e le nuove tecnologie al centro della pratica medica²⁴.

Gli economisti¹² parlano di una nuova rivoluzione industriale che segue quelle del vapore, dell'elettricità e dell'ICT. Nel 2001, i servizi di telemedicina vengono riconosciuti come equivalenti a quelli sanitari tradizionali, integrando il rapporto medico-paziente. Nel 2017, l'OMS introduce il concetto di "salute digitale", che include l'e-health e tecnologie avanzate come big data e intelligenza artificiale. Nonostante i progressi, la telemedicina in Italia non ha avuto una diffusione ampia fino al cambiamento deciso avvenuto nel 2020 con la pandemia di Covid-19.¹²⁻¹⁴

La pandemia da SARS-CoV-2 ha accelerato drasticamente l'adozione della telemedicina, necessitando un riorganizzazione del Servizio sanitario nazionale per mantenere l'assistenza medica durante il distanziamento sociale. Il Centro nazionale per la telemedicina dell'Iss ha proposto un modello operativo per attivare rapidamente servizi di telemedicina nei territori più colpiti. In pochi mesi, sono stati emessi nuovi documenti di riferimento nazionali, aggiornando linee guida ferme dal 2014³⁹.

Nel aprile 2020, l'Istituto Superiore di Sanità pubblica le "Indicazioni ad interim per la telemedicina" durante l'emergenza Covid-19, affrontando problematiche pratiche e offrendo soluzioni basate sulla letteratura. A dicembre 2020, il Ministero della Salute rilascia le "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina", che forniscono linee guida omogenee per televisite, teleconsulti e teleassistenza²¹. Le indicazioni coprono il processo completo, dalla prenotazione alla remunerazione, chiarendo diritti e responsabilità, e richiedendo il consenso informato del paziente per garantire che sia consapevole delle modalità, dei vantaggi e dei rischi del servizio, insieme alla protezione dei suoi dati personali¹⁷.

b) 5 Generation (5G). Quinta generazione di tecnologie di rete mobile che migliora le comunicazioni sanitarie grazie a velocità elevate e bassa latenza.

La quinta generazione di tecnologia mobile rappresenta un cambiamento fondamentale per la sanità digitale grazie alla sua capacità di garantire alta velocità di trasmissione e latenza ultra-bassa. Il 5G facilita la telemedicina avanzata con videoconferenze ad alta definizione e la trasmissione di dati in tempo reale, migliorando le consultazioni mediche a distanza. Inoltre, supporta

l'IoT nella sanità, consentendo ai dispositivi medici e ai sensori di trasmettere dati in tempo reale per un monitoraggio continuo dei pazienti e l'invio immediato di avvisi in caso di anomalie. La chirurgia robotica a distanza beneficia della bassa latenza del 5G, permettendo interventi chirurgici da remoto con alta precisione. Il 5G accelera anche la condivisione dei dati medici tra ospedali e laboratori, facilitando la collaborazione tra professionisti sanitari e ottimizzando le risorse. Inoltre, la tecnologia eSIM, che integra le funzionalità di una o più SIM direttamente nel silicio dei dispositivi, riduce le dimensioni e i costi, migliorando l'efficacia dei dispositivi IoMT, che spesso devono essere compatti per poter essere utili.

■ Gestione dei Dati Sanitari

a) Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE). La raccolta digitale di documenti sanitari di un paziente accessibile ai professionisti sanitari

Il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) rappresenta uno dei principali strumenti di e-Health in Italia e sta attraversando un processo di evoluzione continua. Nato come parte del progetto di dematerializzazione della documentazione sanitaria, il FSE è un avanzato strumento digitale che raccoglie tutti i dati e i documenti sanitari e sociosanitari relativi alla storia clinica di un individuo, coprendo l'intero arco della sua vita. La sua principale funzione è quella di creare una base informativa continua che ottimizzi prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione dei pazienti, facilitando la condivisione informatica di dati e documenti sanitari aggiornati. Questo strumento migliora la continuità delle cure, permettendo ai professionisti della salute di accedere alle informazioni sulle azioni diagnostiche e terapeutiche precedentemente effettuate dai colleghi. Inoltre, il FSE è cruciale per un sistema di e-Health orientato al paziente, supportando la ricerca scientifica, la pianificazione sanitaria, la verifica della qualità delle cure e la valutazione complessiva dell'assistenza sanitaria²⁷.

Il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) è un sistema dinamico che raccoglie dati e documenti sanitari con tempi di conservazione variabili secondo le normative degli enti produttori. Deve contenere un nucleo minimo di elementi stabilito dal DPCM 78/2015, tra cui dati identificativi dell'assistito, referti, verbali del pronto soccorso, lettere di dimissione e consenso alla donazione di organi. Il FSE deve allinearsi con l'Anagrafe Nazionale degli Assistiti per garantire l'identificazione corretta del paziente e includere informazioni amministrative relative alla posizione dell'assistito nel SSN e all'organizzazione sanitaria regionale. Elementi essenziali del nucleo minimo includono il dossier farmaceutico, che traccia la storia farmacologica e monitora l'aderenza alle terapie, e il patient summary, un documento redatto dal medico di famiglia che offre una panoramica utile in situazioni di emergenza.

In alcune Regioni, il FSE può includere elementi aggiuntivi come il Taccuino Personale, dove i pazienti possono inserire dati e documenti relativi al loro percorso di cura. Tuttavia, la partecipazione del paziente alla ge-

stione del proprio FSE può variare a seconda della sua capacità di utilizzare la piattaforma e della volontà di inserire le informazioni, con il rischio di dati incompleti o errati. Elementi aggiuntivi dipendono dalle scelte delle singole Regioni³⁵.

Il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) è stato istituito dal Decreto-Legge n. 179 del 18 ottobre 2012 come parte delle misure urgenti per la crescita del Paese. La normativa è complessa e comprende disposizioni sul trattamento dei dati personali secondo il Garante della Privacy. Con il DL n. 34/2020, convertito in legge nel luglio 2020, sono state introdotte novità significative: dal 19 maggio 2020, i dati sanitari degli assistiti sono inseriti automaticamente nel FSE, tranne quelli delle prestazioni anonime. I dati antecedenti a questa data sono inclusi solo se l'assistito non si oppone, grazie a una campagna informativa e al servizio di "opposizione al progresso" conclusosi il 1 luglio 2024. Inoltre, le funzioni di sussidiarietà dell'Infrastruttura Nazionale per l'Interoperabilità del FSE sono state estese alle regioni non ancora operative³⁹.

Nel 2022 sono stati introdotti due decreti rilevanti per il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE): il Decreto del 18 maggio ha integrato i dati essenziali dei documenti FSE e il Decreto del 20 maggio ha adottato le Linee guida per l'attuazione del FSE, pubblicate l'11 luglio. Queste Linee guida hanno avviato l'uso dei fondi del PNRR per creare l'FSE 2.0, con obiettivi da raggiungere entro il 2025 per i medici di base e il 2026 per tutte le Regioni e Province Autonome, obiettivi già raggiunti al 9 maggio 2024³⁴. Il decreto del 7 settembre 2023 ha ridefinito i contenuti dell'FSE 2.0, rendendolo consultabile dagli assistiti, dai professionisti sanitari e dai produttori di dati, e ha stabilito il "diritto all'oscuramento" per le prestazioni specifiche. Si tratta di dati "a maggior tutela" come dati e documenti disciplinati dalle norme a tutela delle persone sieropositive, delle donne che si sottopongono a un'interruzione volontaria di gravidanza, delle vittime di atti di violenza sessuale o di pedofilia, delle persone che fanno uso di sostanze stupefacenti, di sostanze psicotrope e di alcool, nonché i dati e i documenti riferiti ai servizi offerti dai consultori familiari, sono caricati automaticamente in forma oscurata nel FSE dell'assistito. Le Linee Guida di Attuazione del FSE definiscono gli obiettivi riguardanti la sfera documentale, da intendersi come relativi a tutti gli operatori sanitari che erogano prestazioni: siano essi pubblici, privati accreditati e privati autorizzati²⁹.

L'AgID e il Ministero della Salute, in collaborazione con le regioni, hanno definito attività di monitoraggio per verificare l'avanzamento del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) a livello nazionale, suddivise in indicatori di Attuazione e Utilizzo. Gli indicatori di Attuazione misurano il progresso nella realizzazione del FSE regionale, valutando vari servizi e infrastrutture, mentre gli indicatori di Utilizzo monitorano l'uso del FSE da parte di cittadini, medici e aziende sanitarie. Tuttavia, persistono differenze nei contenuti e modalità di accesso ai FSE regionali, con denominazioni e servizi peculiari in alcune regioni. Gli aggiornamenti normativi e le risorse

del PNRR offrono un'opportunità per migliorare il FSE, favorendo la trasformazione digitale della sanità, migliorando i sistemi informativi e fornendo nuovi servizi digitali sia ai cittadini sia ai professionisti della salute, supportando anche la gestione della salute della popolazione, la ricerca e la governance basandosi sulla possibilità di poter disporre adeguati volumi di dati di elevata qualità.

b) Cartella Clinica Elettronica (CCE). Il registro elettronico che contiene la storia medica e le informazioni cliniche di un paziente.

In Italia, il processo di digitalizzazione della documentazione sanitaria ha profondamente trasformato la gestione delle cartelle cliniche, dei referti e delle ricette mediche. Il Decreto-legge 13 maggio 2011, n. 70, convertito dalla legge 12 luglio 2011, n. 106, ha imposto alle aziende sanitarie del SSN di adottare modalità telematiche per la consegna dei referti, che possono essere inviati tramite web, posta elettronica certificata o altre soluzioni digitali. Poi, il Decreto-legge n. 179/2012, all'art. 13, ha previsto la sostituzione delle prescrizioni cartacee con quelle elettroniche e la possibilità di conservare le cartelle cliniche in formato digitale³⁵.

La Cartella Clinica Elettronica (CCE), nota anche come Electronic Patient Record (EPR), è un documento digitale creato e gestito dalla struttura sanitaria che segue il paziente durante il ricovero. Essa organizza e archivia tutti i dati relativi alla storia clinica del paziente, come visite ed esami effettuati, e li rende accessibili a tutto il personale sanitario della struttura, garantendo così una continuità e coerenza nel percorso di cura. In Italia, la CCE, come la cartella clinica cartacea, ha valore di atto pubblico e riveste un'importanza fondamentale per la documentazione della storia clinica e per la tutela giuridica in caso di contenziosi per presunti danni derivanti da condotte mediche. A differenza del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), che offre una visione più completa e continua della storia clinica del paziente, la CCE si concentra su singoli episodi di ricovero e cure specifiche.

La Cartella Clinica Elettronica (CCE) e la Cartella Clinica Informatizzata sono diverse. La CCE è completamente digitale, inclusa la sua creazione, gestione e conservazione. Invece, la Cartella Clinica Informatizzata è un documento creato digitalmente ma poi stampato, usato tradizionalmente dai pazienti durante le visite. Secondo Deloitte, l'81% delle strutture sanitarie europee utilizza la CCE, mentre in Italia la percentuale è del 69%³⁰. Tuttavia, molte strutture italiane gestiscono ancora le cartelle cliniche in formato cartaceo per questo si sottolinea la necessità di accelerare la digitalizzazione dei documenti sanitari.

I sistemi clinici attuali si focalizzano principalmente sull'introduzione, memorizzazione e rappresentazione dei dati, classificati in categorie come diagnosi, parametri vitali e farmaci. Tuttavia, per una trasformazione significativa, è necessario integrare tre aspetti fondamentali: interpretazione, correlazione e analisi approfondita dei dati. L'interpretazione richiede una comprensione del significato medico dei dati; senza di essa,

un sistema informativo diventa un semplice contenitore di informazioni. La correlazione implica che i dati devono essere collegati tra loro e con altri dati rilevanti come età, sesso, diagnosi, valori e terapie del paziente. Infine, l'analisi dei dati può generare nuove informazioni, supportare la diagnosi e la cura, permettendo la rappresentazione delle informazioni in cruscotti multidimensionali, suggerendo azioni, evidenziando criticità o rischi, e controllando la corretta introduzione dei dati (es. verificare se un farmaco è compatibile con le condizioni cliniche del paziente, ricordare la prescrizione di esami per il monitoraggio della terapia farmacologica). La gestione dei ricoveri, prestazioni ambulatoriali e cure domiciliari sono frammentate tra diversi sistemi informativi, creando disomogeneità nelle informazioni cliniche. Per superare questa frammentazione, è necessario sviluppare una Cartella Clinica Elettronica Integrata (CCEI) che gestisca l'intero percorso clinico dell'assistito. La CCEI dovrebbe essere multidisciplinare, multiprofessionale, multiassistenziale e longitudinale, e deve includere la gestione di problemi di salute, valutazioni mediche e assistenziali, Piani Assistenziali Individuali (PAI), informazioni sui caregiver e gestione delle terapie e presidi sanitari³².

In futuro, inoltre, le cartelle cliniche digitali potrebbero essere utilizzate senza l'uso delle mani, grazie al riconoscimento vocale e al text-to-speech. Attualmente i medici devono guardare un monitor e digitare sulla tastiera o toccare lo schermo, riducendo l'interazione con il paziente e la capacità di eseguire una visita approfondita: i medici trovano scomodo digitare mentre visitano il paziente, e i pazienti interpretano questa modalità come una mancanza di attenzione.

La Cartella Clinica Elettronica (CCE) è fondamentale non solo per il suo utilizzo, ma anche per la sua conservazione digitale. Dal 1° gennaio 2022, le "Linee Guida sulla formazione, gestione e conservazione dei documenti informatici" dell'Agenzia per l'Italia Digitale (AgID) hanno aggiornato le regole tecniche secondo l'art. 71 del Codice dell'Amministrazione Digitale (CAD) e il Testo Unico sulla Documentazione Amministrativa (TUDA). Le linee guida introducono due nuove figure professionali: il Responsabile della gestione documentale e il Responsabile della conservazione digitale, entrambi cruciali per garantire una gestione e conservazione efficiente e sicura dei documenti. I documenti devono essere firmati digitalmente, protetti con misure di sicurezza e corredati da metadati per facilitarne il recupero. Sebbene le linee guida non prevedano sanzioni dirette, il mancato rispetto comporta sanzioni secondo l'art. 18-bis della Legge 108/2021. L'AgID ha il compito di vigilare e monitorare l'implementazione di queste norme.

La Cartella Clinica Elettronica rappresenta un'evoluzione verso strumenti e processi più sicuri ed efficienti. Inoltre la CCE elimina la necessità per i pazienti di presentare documentazione cartacea incompleta, evitando la ripetizione inutile di esami e riducendo gli sprechi poiché i medici possono controllare lo storico del paziente e prescrivere solo ciò che è necessario. Un archi-

vio digitale, sicuro e conforme alle normative, garantisce una maggiore sicurezza dei dati sanitari rispetto agli archivi fisici che sono soggetti a rischi come incendi, alluvioni, terremoti e usura dei materiali e riduce i costi di stampa aumentando complessivamente l'efficienza degli archivi e dei reparti³⁵.

■ Analisi e Sicurezza dei Dati

a) Intelligenza Artificiale (IA). Uso di algoritmi e modelli computazionali per migliorare la diagnosi, il trattamento e la ricerca sanitaria.

Per Intelligenza Artificiale (AI) si intende la capacità degli algoritmi computazionali di apprendere dati in modo che gli algoritmi stessi possano eseguire dei compiti automatici, senza che sia necessario un intervento umano ad ogni step del processo²². L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha da tempo riconosciuto il potenziale valore che l'AI può portare in ambiti come la medicina o la sanità pubblica, insieme anche alle sfide etiche che devono essere tenute in considerazione. L'AI è in grado di fornire a coloro che gestiscono i servizi sanitari enormi miglioramenti per quanto riguarda la gestione del paziente, la diagnostica, l'ottimizzazione di trattamenti, gli studi epidemiologici, il supporto a piani di preparazione pandemica, l'allocazione di risorse o le attività decisionali³⁸.

E ancora l'AI può aiutarci a misurare meglio il benessere definito attraverso un indice sviluppato dall'ISTAT e dal CNEL per valutare il progresso di una società non solo dal punto di vista economico, come ad esempio fa il PIL, ma anche sociale e ambientale e corredato da misure di disuguaglianza e sostenibilità, il cosiddetto BES - Benessere Equo e Sostenibile - e le altre iniziative europee come quelle elencate nel Beyond GDP con l'analisi dei dati dei satelliti, analisi dei social network e molto altro²⁶.

Nel contesto del Digital Healthcare, un interesse sempre più crescente è rivolto allo sviluppo di tool diagnostici basati su tecniche innovative di Intelligenza Artificiale per il supporto alle decisioni degli specialisti. La diffusione del concetto di mobilità all'interno dei moderni sistemi informativi è ormai comprovata dalla considerevole presenza, nell'ambiente in cui viviamo, di dispositivi ed oggetti connessi nel cosiddetto Internet of Things (IoT). Questi oggetti oggi sono sempre più dotati di soddisfacenti capacità computazionali e producono grandi moli di dati da analizzare.

Nel settore sanitario, il personale clinico deve essere in grado di identificare rapidamente il quadro clinico di un paziente. Soprattutto in terapia intensiva, in rianimazione o in pronto soccorso, molti parametri fisiologici, come i parametri vitali, possono essere monitorati in base alle esigenze del paziente. Pertanto, un sistema di Early Warning Score (EWS) basato sull'intelligenza artificiale, in grado di indicare l'insorgenza di eventi patologici o condizioni gravi, può essere utile per medici e operatori sanitari al fine di delineare una visione globale dello stato del paziente.

In questo scenario, però, il tradizionale paradigma di elaborazione basato sul Cloud presenta numerose pro-

blematiche, come la latenza di comunicazione da/verso i datacenter e la sicurezza ed in molte circostanze anche violazioni della privacy. Pertanto, negli ultimi tempi, è sempre più dirompente la necessità di una evoluzione verso paradigmi architetturali maggiormente distribuiti come ad esempio quello dell'Edge Computing che consente l'elaborazione dei dati prodotti dai dispositivi IoT nella più stretta prossimità del luogo in cui vengono creati e promette numerosi vantaggi rispetto al Cloud Computing, come ad esempio le basse latenze, maggiore efficienza energetica, maggiore protezione della privacy e anche un ridotto consumo di larghezza di banda. Inoltre, stiamo assistendo allo sviluppo dell'Internet of Medical Things (IoMT), in cui i dispositivi abilitati (dispositivi indossabili, sistemi di monitoraggio remoto dei pazienti, letti ospedalieri dotati di sensori e pompe per infusione, sistemi di monitoraggio dei farmaci, monitoraggio delle scorte mediche e delle apparecchiature, ecc.) sono collegati ai sistemi IT sanitari tramite il Web, potendo comunicare machine-to-machine (M2M) e collegarsi a piattaforme cloud per l'archiviazione dei dati. La possibilità di svolgere monitoraggio continuo di un paziente, ancor meglio se svolto in casa, rappresenta un aspetto cruciale per il miglioramento generale delle condizioni vitali, la possibilità di prevenire potenziali patologie inaspettate (o loro riacutizzazioni) e una pronta risposta in situazioni critiche o pericolose.

L'innovazione principale portata da questo approccio è di poter fare convergere diverse tecniche di intelligenza artificiale verso l'attività di supporto alle decisioni complesse risultante da un approccio inferenziale che viene chiamato "multistrategico". L'argomentazione computazionale può aiutare le persone a ragionare su informazioni conflittuali e contrapposte; a prendere decisioni complesse più velocemente; ad avere informazioni più accurate, evitando errori, giungendo a conclusioni valide^{13,25,30}.

b) Big Data. Analisi di grandi volumi di dati sanitari per estrarre informazioni utili.

Il termine Big Data descrive l'insieme di grandi volumi di dati complessi e veloci, che possono fornire informazioni su una vasta gamma di aspetti, dalle condizioni meteorologiche al traffico, fino all'espansione di virus. I big data sono caratterizzati dalle 6V: velocità (rapida acquisizione e analisi dei dati), volume (enorme quantità di informazioni), varietà (diverse fonti e formati di dati), variabilità (cambiamenti nel significato dei dati nel tempo e a seconda del contesto), veridicità (qualità e affidabilità dei dati) e valore (utilità delle informazioni estratte)³³. In campo medico, i big data possono provenire da analisi molecolari (genomica, proteomica), radiomiche (analisi di immagini mediche tramite algoritmi), sensori indossabili dai pazienti e dispositivi digitali^{7,8}. L'analisi avanzata di questi dati, attraverso algoritmi di intelligenza artificiale, consente la personalizzazione delle cure, il monitoraggio delle condizioni dei pazienti e la previsione di rischi sanitari. I big data supportano anche la medicina di precisione, permettendo terapie mirate e migliorando l'efficacia e l'efficienza dei trattamenti⁹.

c) Blockchain.

Tecnologia di registro distribuito che garantisce la sicurezza e la trasparenza delle transazioni.

La tecnologia Blockchain, originariamente conosciuta per le transazioni di criptovalute come il bitcoin, è diventata oggetto di studio per i servizi sanitari online rivolti ai cittadini. Questo interesse deriva dalla necessità di garantire sicurezza, integrità privacy e certificabilità dei dati sensibili e sanitari, in conformità con la normativa europea GDPR. La blockchain si basa su due pilastri: il controllo diffuso (peer-to-peer) e l'uso di algoritmi crittografici avanzati. Questa tecnologia crea una rete di nodi (blocchi) che archiviano in modo sicuro contratti o transazioni, ne controllano e approvano le operazioni, garantendo tracciabilità e immutabilità senza ricorrere a un'autorità certificante.

In ambito sanitario è impiegata principalmente per tracciare i farmaci, verificare l'autenticità dei trial clinici, proteggere i dati genetici e gestire in modo sicuro i consensi informati, migliorando così l'affidabilità dei trial e garantendo la sicurezza e l'integrità delle informazioni. Tale tecnologia si è rivelata applicabile anche nel trattamento di pazienti con malattie croniche come l'HIV e il cancro, favorendo la comunicazione sicura tra professionisti della salute e dispositivi IoMT (Internet of Medical Things) ossia tutti quei dispositivi medici collegati a una struttura o a un operatore sanitario tramite internet.

■ Conclusioni

In conclusione, la digitalizzazione del settore sanitario rappresenta una rivoluzione epocale capace di trasformare profondamente il modo in cui le cure vengono erogate e gestite. L'implementazione di tecnologie innovative, come le cartelle cliniche elettroniche, la telemedicina, i dispositivi IoMT e l'adozione dell'intelligenza artificiale, hanno il potenziale non solo di migliorare la qualità dell'assistenza, ma anche di ottimizzare le risorse e aumentare la sostenibilità del sistema sanitario. L'analisi dei big data consente di estrarre informazioni preziose per la personalizzazione delle terapie, mentre la blockchain offre garanzie in termini di sicurezza e trasparenza nella gestione dei dati sensibili, tutelando la privacy dei pazienti e garantendo la fiducia nel sistema. La telemedicina, accelerata dall'emergenza COVID-19, ha dimostrato l'efficacia della medicina a distanza, superando le barriere geografiche e facilitando l'accesso alle cure.

Tuttavia, affinché la digitalizzazione possa realizzare tutto il suo potenziale, è fondamentale affrontare alcune sfide. Il digital divide, la formazione del personale e dei pazienti, e la necessità di una governance chiara sono elementi cruciali per un'implementazione efficace. Inoltre, è essenziale mantenere il focus sulla relazione medico-paziente, per evitare la disumanizzazione dei rapporti e garantire un approccio olistico alla salute.

In definitiva, la trasformazione digitale della sanità non è solo una questione di aggiornamento tecnologico, ma una visione strategica orientata all'integrazione

dei servizi, alla partecipazione attiva dei pazienti e alla creazione di un sistema altamente reattivo e adattabile. Solo così si potrà costruire un futuro della sanità più equo, efficiente e sostenibile, in grado di rispondere alle esigenze della popolazione in un contesto in continua evoluzione.

Bibliografia

- (1) M.R. Mathur, K.A. Vamadevan, S. Reddy, E-Health in Emergency Economies, in Politiche Sociali, Social Policies.2018;278.
- (2) G. Vicarelli, M. Bronzini, Introduzione. Sanità e innovazione tecnologica: un approccio pragmatico. 2019;11
- (3) G. Vicarelli, M. Bronzini, Sanità digitale. Riflessioni teoriche ed esperienze applicative.2019; 11-24.
- (4) N. Matteucci, M. Marcatili, E-Health ed evoluzione dei sistemi sanitari. Un'analisi empirica sull'Europa.2023; 51.
- (5) Rapporto Osserva salute 2020. Ed.2021
- (6) Fabrizio Massimo Ferrara, La gestione dei dati per l'evoluzione e il governo dell'organizzazione, in Progettare per la Sanità 02_19, CNETO
- (7) Bragazzi NL, Damiani G, Martini M. From Rheumatology 1.0 to Rheumatology 4.0 and beyond: the contributions of Big Data to the field of rheumatology. Mediterr J Rheumatol. 2019
- (8) Dini G, Bragazzi NL, Montecucco A, Toletone A, Debarbieri N, Durando P. Big Data in occupational medicine: the convergence of -omics sciences, participatory research and e-health. Med Lav. 2019
- (9) Piva A. Le 5V dei Big Data: dal Volume al Valore. 2024
- (10) S. Neri, Produttività e lavoro in sanità nell'era dell'innovazione tecnologica. 2019
- (11) G. Vicarelli, Le tecnologie dell'informazione e della comunicazione (TIC). Opportunità e sfide per la salute e la sanità. Rapporto SPI. 2018
- (12) K. Latulippe, C. Hame, D. Giroux. Social Health Inequalities and eHealth: A Literature Review with Qualitative Synthesis of Theoretical and Empirical Studies, in Journal OF Medical Internet research. 2017;136
- (13) E. Caterini, L'intelligenza artificiale "sostenibile" e il processo di socializzazione del diritto civile. Napoli 2020
- (14) N. Posteraro. Dalla mobilità sanitaria internazionale attiva all'accessibilità urbana (passando per il ruolo fondamentale delle smart cities e della tecnologia in genere per il superamento delle diseguaglianze). 2022
- (15) A. Contieri, M. Interlandi (a cura di), Funzione amministrativa e diritti delle persone con disabilità a vent'anni dalla legge n. 17/1999. 2022
- (16) E. Topol. The creative Description of Medicine. How the Digital Revolution Will Create Better Health Care. 2012
- (17) E.M. Piras, F. Miele, Le professioni in pratica fra tecnologie, competenze e organizzazione. Il caso della gestione del diabete di tipo 1. 2019
- (18) la Dichiarazione di Astana, sottoscritta da 194 paesi. 2018
- (19) Intesa Stato-Regioni. Telemedicina - Linee di indirizzo nazionali. 2014;10.
- (20) Ministero della Salute. Telemedicina - Linee di indirizzo nazionali. 2014
- (21) Rivista Agenas Monitor 2021/45
- (22) Paolotti D. Intelligenza Artificiale e sorveglianza per la salute della popolazione - Monitor2021/46
- (23) Anitec-Assinform. Sanità digitale in Italia. Scenario e Azioni innovative. 2020
- (24) Aspen Institute Italia. Terapie innovative e welfare: un nuovo paradigm. 2019
- (25) Deloitte. Prospettive, potenzialità, impatti e modelli dell'Artificial Intelligence in ambito sanitario. 2019
- (26) Commissione al Parlamento europeo, Comunicazione al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale europeo e al Comitato delle Regioni relativa alla trasformazione digitale della sanità e dell'assistenza nel mercato unico digitale, alla responsabilizzazione dei cittadini e alla creazione di una società più sana. 2018
- (27) www.fascicolosanitario.gov.it
- (28) www.sossanita.org/archives/20424
- (29) <https://monitopen.fse.salute.gov.it/usagemedics>
- (30) <https://www2.deloitte.com/it/it.html>
- (31) <https://www.gartner.com/en>
- (32) <https://salutedigitale.blog/2021/03/04/cartella-clinica-elettronica-come-renderla-utile-a-medici-e-pazienti/>
- (33) https://blog.osservatori.net/it_it/le-5v-dei-big-data
- (34) www.osservatori.net
- (35) www.agendadigitale.it
- (36) <https://monitopen.fse.salute.gov.it/usagemedics>
- (37) http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2129_allegato.pdf
- (38) www.cnr.it Rapporto Intelligenza Artificiale per lo sviluppo sostenibile.2022;69-79
- (39) www.salute.gov.it

A seguire la riflessione del Dott. Prof. Mauro Sasdelli, membro del nostro comitato scientifico.

L'articolo "La digitalizzazione nelle tecnologie per la salute. Evoluzione dei sistemi tecnologici a supporto della sanità" che compare in questo numero mi stimola alcune riflessioni. Quella descritta dall'articolo è la sanità che ci aspetta fatta di cartelle elettroniche, telemedicina, big data, intelligenza artificiale e altre diavolerie allo scopo, come dicono gli autori di "ottimizzare i processi di cura, migliorare la comunicazione e ridurre i tempi e i costi". Gli autori non ne parlano, ma in alcuni centri di ricerca stanno preparando robot che andranno a sostituire i medici. E allora noi medici di altri tempi ci sentiamo obsoleti e inadeguati a capire questa evoluzione. Consideravamo la professione non come un mestiere, ma come una missione che affrontavamo con entusiasmo, a cui dedicare gran parte della giornata, senza impegni di orario, anche a scapito della famiglia, con umiltà e spirito di sacrificio, ma anche gratificante, felici quando un paziente ci diceva "grazie". Ora questa tecnologia siamo sicuri che migliori il rapporto medico-paziente? Non si rischia di spersonalizzare questo rapporto? Il colloquio tra medico e paziente è fondamentale per creare quel rapporto di empatia che rappresenta l'effetto placebo determinante per la cura del malato. Qui vorrei riportare alcuni concetti del mio maestro Domenico Campanacci che in questa era elettronica, dovrebbero essere imparati a memoria dai giovani medici.. Già allora (siamo negli anni 50-60) vedeva i guai della medicina moderna che rischiava di diventare meccanica, impersonale, inumana. Così scriveva: " Mio padre, vecchio medico dell'ottocento, ascoltava direttamente con l'orecchio il cuore del paziente; io mi allontano di un palmo, usando lo stetoscopio, voi vi allontanate ancora di più dal cuore usando lo stetoscopio" (Figuriamoci adesso che lo stetoscopio viene spesso sostituito dall'ecografo!); "L'atto più importante dell'arte medica è il rapporto singolare tra medico e paziente :l'uomo malato, pressato dal dolore, dalla paura, dall'istinto di conservazione, dalla preoccupazione pratica del lavoro interrotto e della famiglia che attende con ansia la risposta della visita, si rivolge al medico come al salvatore e chiede aiuto con tutte le forze. Il medico deve svolgere la sua opera di soccorso facendo appello alla sua educazione etica e tecnica, alla propria pazienza, al proprio spirito di sacrificio e carità. Poi purtroppo non riusciamo sempre a guarire, ma possiamo almeno consolare e lenire le sofferenze dei nostri simili". Il mio è un grido di dolore e forse un po' senile, per una medicina come l'abbiamo vissuta ai nostri tempi, che non esiste più, travolta dalla tecnologia, ma il medico deve sempre ricordare che non esiste la malattia, ma il malato. I computer sapranno capire questi concetti?

I danni da esposizione solare e le creme contenenti filtri

Damage from sun exposure and creams containing filters

Riassunto

Gli esseri umani sono adattati a vivere nell'ambiente naturale e alla esposizione ai raggi solari e l'esposizione all'Ambiente Naturale è da favorire ed è benefica. Condizioni di disadattamento possono esporre la pelle ai danni determinati dai raggi UV. L'ultimo secolo, che ha visto originarsi un danno allo strato protettivo dell'ozono determinato dalla immissione in atmosfera di gas dannosi, che ha visto diffondersi contemporaneamente la moda dell'abbronzatura e la vita in ambienti chiusi e facilitato, con lo sviluppo dei mezzi di trasporto, le migrazioni vacanziera transcontinentali ha posto nuovi problemi. Le creme contenenti filtri solari possono essere un utile presidio protettivo, ma il loro uso necessita di essere discusso e riesaminato alla luce delle evidenze scientifiche e contestualizzato all'interno dell'analisi dei complessi fenomeni di natura storica, culturale e ambientale che hanno contribuito alla impennata dei danni da raggi UV e che richiedono di essere prioritariamente affrontati e risolti.

Parole chiave: Filtri UV, creme solari, tumori della pelle, prevenzione, cultura e natura.

Abstract

Human beings are adapted to living in the natural environment and to exposure to sunlight and exposure to the Natural Environment is to be encouraged and beneficial. Maladaptive conditions can expose the skin to damage caused by UV rays. The last century, which has seen damage to the protective ozone layer caused by the release of harmful gases into the atmosphere, which has seen the spread of tanning and life in closed environments at the same time and facilitated by the development of means of transport, transcontinental holiday migrations have posed new problems. Creams containing

sunscreens can be a useful protective aid, but their use needs to be discussed and re-examined in the light of scientific evidence and contextualized within the analysis of the complex historical, cultural and environmental phenomena that have contributed to the surge of damage from UV rays and which require to be addressed and resolved as a priority.

Keywords: UV filters, sunscreen, skin cancer, prevention, culture e nature.

■ Introduzione

L'esposizione al sole è vitale per la sopravvivenza umana e per il mantenimento di un buono stato di salute e ciò vale per tutte le fasce di età.

I raggi ultravioletti attraverso i fotoprodotti del triptofano interagiscono col recettore arilico (AhR) che è un biosensore ambientale che sincronizza funzionalmente l'ambiente interno ai cicli delle stagioni e all'alternarsi del giorno e della notte e quindi influenza il ciclo sonno veglia, le attività metaboliche e quelle riproduttive. Inoltre l'esposizione solare determina la produzione della vitamina D che, oltre ai noti effetti sul trofismo osseo e il metabolismo del calcio, ha la funzione di proteggere la cute dai danni prodotti dalla esposizione solare attraverso l'espressione dei geni barriera che aiutano a riparare l'epidermide e ridurre infiammazione, riduce eritema e spessore cutaneo e sembrerebbe protettiva rispetto al rischio di melanoma¹. I raggi ultravioletti infatti possono causare danni alla pelle che vanno dall'ustione al melanoma.

Sulla base della letteratura scientifica, l'Oms ha identificato nove malattie strettamente legate all'esposizione a radiazioni ultraviolette: melanoma cutaneo, carcinoma squamoso della pelle, carcinoma basocellulare (basalioma), carcinoma squamoso della cornea o della congiuntiva, cheratosi, scottatu-

ANNAMARIA MOSCHETTI

Pediatra ACP PUMP

Per corrispondenza: cetra4@alice.it

re, cataratta corticale, pterigio, riattivazione dell'herpes labiale a causa dell'immunosoppressione indotta dall'eccesso di UV.

La pigmentazione della pelle umana è un meccanismo adattativo di protezione dai danni da radiazione solare, riflette il territorio di origine delle popolazione e varia sulla base dell'irraggiamento dell'area del pianeta di cui si è originari. La pigmentazione costituzionale scura garantisce la fotoprotezione contro carichi elevati di UVA e UVB vicino all'equatore, la pigmentazione costituzionale chiara promuove la fotosintesi stagionale indotta dai raggi UVB della vitamina D3 vicino ai poli, le latitudini intermedie 23° e 46° con i loro carichi stagionali elevati di UVB hanno favorito l'evoluzione delle persone con pigmentazione moderata che sono in grado di abbronzare: la pigmentazione facoltativa.

Le persone si dividono in relazione al territorio di origine in sei fototipi

Questo sistema biologico complesso, che è funzionale al buon adattamento alla esposizione solare può essere compromesso da diversi fattori come l'emigrazione dei popoli che vengono a trovarsi in territori cui non sono adattati, si cita ad esempio la carenza di vit D nei bambini turchi e marocchini migrati nei paesi bassi² o gli eccessi di melanomi registrati negli australiani di pelle chiara rispetto ai migranti di pelle più scura o alla popolazione autoctona³. Ma anche le abitudini relative all'esposizione al sole hanno un ruolo importante per il determinismo dei danni da UV. Un ruolo significativo hanno avuto la moda introdotta nel novecento dell'abbronzatura e il contemporaneo massiccio inurbamento delle popolazioni, iniziato in questo stesso secolo, cui ha corrisposto un incremento delle ore passate al chiuso delle case, degli uffici, delle fabbriche, delle scuole delle palestre, condizione questa che impedisce

il progressivo adattamento della pelle al sole tramite l'abbronzatura e la produzione di vitamina D e per contro espone- nei limitati periodi di vacanza estiva- alla esposizione intermittente ai raggi UV delle pelle non abbronzata e dunque vulnerabile. Un rischio aggiuntivo seppur minotitario è costituito dalla esposizione inappropriata durante i periodi invernali per le vacanze internazionali nei paesi ad alto indice ultravioletto (UV) favorito dai trasporti internazionali⁴. La moda della abbronzatura ha determinato inoltre l'uso dei lettini abbronzanti che aumenta il rischio di melanoma⁵. A questi fattori si è aggiunta, sempre nel secolo scorso, una riduzione della protezione dello strato di ozono determinata dalla immissione in atmosfera dei cloro fluoro carboni e il conseguente incremento di danni da UV⁶ cui si è posto rimedio con il Protocollo di Montreal e successivi aggiornamenti, ma con l'esaurimento del danno dell'ozono che terminerà nominalmente negli anni 2040. Né può essere ignorato il possibile ruolo dell'inquinamento chimico e in particolare della diffusa contaminazione da inquinanti persistenti (POP) come Diossine e i Policlorobifenili (PBC)⁷ questi ultimi definiti da IARC cancerogeni certi sulla base dell'associazione con l'insorgenza del melanoma⁸. I PCB furono sintetizzati alla fine degli anni venti del novecento dalla Monsanto e largamente impiegati nell'industria⁹. La produzione industriale dei PCB è stata interrotta o drasticamente ridotta fra gli anni '70 e gli anni '90 a livello mondiale e ne è stata vietata la produzione e l'importazione nei Paesi della Comunità Europea ma sono contaminanti presenti tuttora nel latte materno delle donne di nazioni di tutto il mondo, seppur con una tendenza alla diminuzione¹⁰⁻¹¹. La concomitanza di questi fattori di natura ecologica e culturale ha concorso all'impennata dei danni da radiazione solari, espressione di un disadattamento alle condizioni naturali di vita nel pianeta. La moda dell'abbronzatura nel periodo del buco dell'ozono e dell'inur-

Schema Fototipo secondo la Classificazione di Fitzpatrick

FOTOTIPO 1



Risposta al sole: si scotta sempre al sole e non si abbronzano mai.
Caratteristiche: capelli rossi o biondo-rossi, occhi e carnagione chiara.

FOTOTIPO 2



Risposta al sole: si scotta con facilità e si abbronzano poco o leggermente.
Caratteristiche: capelli biondi o castano-chiaro, occhi e carnagione chiara.

FOTOTIPO 3



Risposta al sole: si scotta moderatamente e si abbronzano gradualmente.
Caratteristiche: capelli castani, occhi chiari o scuri e carnagione bruno-chiara.

FOTOTIPO 4



Risposta al sole: si scotta poco e si abbronzano sempre e con rapidità.
Caratteristiche: capelli castano-scuro o neri, occhi scuri e carnagione scura.

FOTOTIPO 5



Risposta al sole: non si scotta mai, si abbronzano intensamente e con rapidità.
Caratteristiche: capelli neri, carnagione bruno-olivastra.

FOTOTIPO 6



Risposta al sole: non reagisce al sole.
Caratteristiche: capelli neri, carnagione nera, tipo razza nera.

bamento delle popolazioni e della vita al chiuso, le migrazioni hanno costituito una miscela di eventi disadattativi rispetto alla esposizione solare.

Gli interventi correttivi devono essere rivolti prioritariamente alle cause e quindi è necessario favorire la vita all'aria aperta regolare della popolazione attraverso una riprogettazione degli spazi urbani e dei tempi di lavoro e di studio; occorre contrastare attivamente la moda dell'abbronzatura sconsigliando sia i lettini abbronzanti che le esposizioni al sole ricreative a pelle scoperta in periodi e orari dell'anno ad elevato irraggiamento; le autorità politiche devono monitorare la qualità dell'ambiente naturale con particolare riferimento agli inquinanti persistenti (POP) e alla protezione dello strato di ozono. Tra gli strumenti per proteggersi, laddove necessario, i più efficaci e quindi in cima alla scala delle priorità sono il cercare l'ombra e coprirsi con abiti, cappelli a falda larga, occhiali, ombrelli. In ultimo si pongono le creme contenenti filtri solari che sono certamente efficaci, ma possono dare una falsa sicurezza determinando una maggiore esposizione, al sole¹² richiedono per essere efficaci di modalità di applicazione che la popolazione non sembra riuscire ad eseguire correttamente¹³ e comunque espongono la pelle, che è un organo con una elevata capacità di assorbimento, al possibile contatto con sostanze chimiche suscettibili di essere assorbite e di entrare in circolo e che possono essere dilavate e danneggiare gli ecosistemi marini. L'uso delle creme solari non può essere una alternativa alla ricerca dell'ombra, a coprire la pelle con abiti di trama fitta e possibilmente di colore più scuro, all'evitamento attivo della esposizione al sole negli orari e nei periodi dell'anno con maggiore picco di raggi UV, all'esposizione graduale al sole durante tutto l'anno. L'uso di creme solari risulta necessario ed indispensabile quando risulti inevitabile esporre la pelle nuda ai raggi ultravioletti.

Allo scopo di aprire la discussione sul tema rilevante dei danni da UV e dei presidi a protezione della popolazione è stato pubblicato sulla Rivista europea di dermatologia pediatrica¹⁴ e su Quaderni ACP¹⁵ in contemporanea un Position Paper che viene riproposto. Per i riferimenti bibliografici del PP si rinvia alle pubblicazioni

■ Position paper sull'uso delle creme contenenti filtri solari

Premesse L'esposizione al sole e la vita all'aria aperta e nel verde sono fondamentali per il benessere fisico e psichico di tutti e in particolare dei bambini. L'esposizione graduale al sole consente agli individui che hanno un fototipo adeguato alla latitudine in cui vivono di predisporre le difese naturali – abbronzatura, ispessimento cutaneo e un buon livello di vitamina D – dai possibili effetti collaterali dei raggi ultravioletti (UV) fotodanneggiamento della cute, tumori come carcinomi e melanomi. Il melanoma dell'adulto può essere favorito dalle ustioni solari legate a esposizione irrazionale al sole soprattutto nei primi due decenni di vita. Un

maggior rischio di danni alla pelle da UV è causato da esposizione irrazionale al sole; il rischio è aumentato, soprattutto nelle regioni polari, anche dall'assottigliamento dell'ozono stratosferico causato dai gas cloro-fluorocarburi (CFC) immessi in atmosfera soprattutto nei decenni passati. La popolazione dovrebbe essere informata anche del rischio di esposizione ai raggi UV per la moda dei lettini abbronzanti soprattutto in età giovanile. Evitare il sole, cercare l'ombra, proteggersi fisicamente con abiti e abbigliamento tecnico sono le opzioni preferibili per la protezione dagli effetti collaterali da UV. Esistono in commercio numerosi prodotti contenenti filtri chimici e fisici finalizzati alla difesa dagli effetti collaterali dei raggi UV. Questi prodotti hanno dimostrato di essere efficaci solo ed esclusivamente se applicati sulla pelle correttamente e cioè prima della esposizione solare e riapplicati ogni due ore e comunque sempre dopo aver sudato, essersi fatti il bagno e se la sabbia o stoffe hanno sfregato sulla pelle. La protezione risulta efficace, inoltre, solo se applicata in quantitativo sufficiente e cioè 2 mg/cm² di tutta la pelle scoperta. Le condizioni sono stringenti e vincolanti al fine di garantire un'adeguata protezione. Sia studi sulla popolazione che studi effettuati in contesti sperimentali, hanno dimostrato che i quantitativi che vengono solitamente applicati dalla popolazione generale sono inferiori a quelli necessari alla protezione e anche le aree cutanee non vengono tutte egualmente coperte. Inoltre, l'applicazione di filtri dà una falsa sensazione di sicurezza che aumenta l'esposizione intenzionale al sole con i rischi connessi. Una revisione degli studi scientifici fino ad oggi condotti non ha dimostrato che l'uso di filtri UV sia associata a un minor rischio di cancro alla pelle. Sarebbe auspicabile che gli studi scientifici su efficacia e sicurezza dei filtri UV fossero svolti in assenza di contributi economici, seppur legittimi, provenienti da aziende interessate nel settore. Ci sono evidenze scientifiche che i filtri chimici attraversano la pelle e passano in circolo e che molte di queste molecole hanno azione di interferenza endocrina. Quest'ultima costituisce un rischio importante soprattutto per esposizione durante la vita fetale, nella prima infanzia e in adolescenza tanto che la Food and Drug Administration non ha concesso la definizione di "efficacia e di sicurezza" ai filtri chimici e l'American Academy of Pediatrics suggerisce di evitarli. L'ECHA (Agenzia per la Chimica dell'Unione Europea) ha affermato che "gli EI (interferenti endocrini) sono identificati come sostanze estremamente preoccupanti [...] L'obiettivo è ridurre l'uso e sostituirle definitivamente con alternative più sicure". L'approccio strategico dell'UE in materia di interferenti endocrini per gli anni a venire dovrebbe basarsi sull'applicazione del principio di precauzione. QUADERNI ACP 1/2024 23 OCCHIO ALLA PELLE Ci sono prove controverse sulla possibilità che i filtri fisici sotto forma di nano particelle possano attraversare la pelle soprattutto in presenza di lesioni cutanee e dare origine a pericoli per la salute umana. I filtri come tutte le sostanze chimiche immesse in ambiente possono interferire con gli ecosistemi provocando un danno diretto a questi e indiretto alla

salute umana. L'Istituto Superiore di Sanità ne prescrive l'uso solo quando l'esposizione al sole sia "inevitabile", ma questa indicazione è soggetta a interpretazioni personali ed è necessaria, pertanto, una guida attenta per aiutare i cittadini a farne un uso consapevole e il più possibile privo di rischi. Alla luce di quanto evidenzia una robusta e recente letteratura scientifica accreditata, ci corre l'obbligo, scientifico ed etico, di segnalare la possibilità di danni alla salute per l'utilizzo di filtri solari chimici ma anche fisici se con formulazioni "nano". La fotoprotezione rimane un principio fondamentale per scongiurare effetti dannosi a breve e lunga distanza, compreso il rischio oncogeno, dovuti a cattiva esposizione alla luce solare. Diventa però fondamentale individuare la migliore strategia in merito onde evitare che la soluzione sia peggiore del problema. A nostro avviso, tutte le figure medico-scientifiche medici, dermatologi, pediatri, formulatori, aziende produttrici, sedute a un tavolo virtuale, dovranno dare inizio a un nuovo confronto, adoperarsi a individuare la giusta soluzione, individuando anche nuovi canoni di comportamento, generando proficue sinergie.

■ Conclusioni

Condizioni ambientali nuove esordite nel secolo scorso hanno determinato o concorso a determinare una crescita dei danni alla pelle da esposizione ai raggi ultravioletti. Si rende necessario pertanto proteggere la pelle dall'esposizione solare ripensando l'ambiente di vita e le abitudini della popolazione e dunque ripristinando prioritariamente una relazione fisiologica con l'ambiente naturale e infine individuando la migliore strategia di protezione possibile in relazione al rischio espositivo individuale.

Bibliografia

- Cattaruzza MS, Pisani D, et.al. 25-Hydroxyvitamin D serum levels and melanoma risk: a case-control study and evidence synthesis of clinical epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev.* 2019 May;28(3):203-211.
- Meulmeester JF, van den Berg H, Wedel M, Boshuis PG, Hulshof KF, Luyken R. Vitamin D status, parathyroid hormone and sunlight in Turkish, Moroccan and Caucasian children in The Netherlands. *Eur J Clin Nutr.* 1990 Jun;44(6):461-70. PMID: 2387281.
- Khlat M, Vail A, Parkin M, Green A. Mortality from melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay. *Am J Epidemiol.* 1992 May 15;135(10):1103-13.
- Reinart D, Achermann C, Arnet N, Meier CR, Hatz C, Surber C. Sun protective behaviour of vacationers spending holidays in the tropics and subtropics. *Br J Dermatol.* 2014 Oct;171(4):868-74. doi: 10.1111/bjd.12995. Epub 2014 Aug 18. PMID: 24665976.
- Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 Jul 24;345:e4757. doi: 10.1136/bmj.e4757. PMID: 22833605; PMCID: PMC3404185.
- Madronich S, Lee-Taylor JM, Wagner M, Kyle J, Hu Z, Landolfi R. Estimation of Skin and Ocular Damage Avoided in the United States through Implementation of the Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer. *ACS Earth Space Chem.* 2021 Aug 10;5(8):10.1021/acsearthspacechem.1c00183. doi: 10.1021/acsearthspacechem.1c00183. PMID: 34497969; PMCID: PMC8422883.
- Leijts MM, Esser A, Amann PM, Schettgen T, Gube M, Merk HF, Kraus T, Baron JM. Hyperpigmentation and higher incidence of cutaneous malignancies in moderate-high PCB- and dioxin exposed individuals. *Environ Res.* 2018 Jul;164:221-228.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2016. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 107.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361696/>
- Policlorobifenili (PCB): fonti ed effetti sulla salute - ISSalute Pubblicato: 19 Novembre 20
- Serreau R, Terbeche Y, Rigourd V. Pollutants in Breast Milk: A Scoping Review of the Most Recent Data in 2024. *Healthcare (Basel).* 2024 Mar 18;12(6):680. doi: 10.3390/healthcare12060680. PMID: 38540644; PMCID: PMC10970666.
- Fiedler H, Li X, Zhang J. Persistent organic pollutants in human milk from primiparae - correlations, global, regional, and national time-trends. *Chemosphere.* 2023 Feb;313:137484. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.137484. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36513202.
- Autier P, Boniol M, Doré JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: still a burning issue. *Int J Cancer.* 2007 Jul 1;121(1):1-5.
- Heerfordt IM, Philipsen PA, Wulf HC. A Handful of Sunscreen for Whole-Body Application. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1268:381-385.
- Moschetti A., Rana P., Pucci Romano M.C., Bonifazi E., Colao A., Bernasconi S., Manetti S., Uga E., Belloni Fortina A., Mordini B. 2024. Position Paper on the use of sunscreens. *Eur. J. Pediat. Dermatol.* 34 (1):54-7. 10.26326/2281-9649.34.1.257
- Annamaria Moschetti, Pierangela Rana, Maria Concetta Romano. Introduzione alla position paper sull'uso delle creme contenenti filtri solari . *Quaderni ACP Anno. 2024, Volume. 31, N. 1, Pag. 22-23.*

Alimentiamo la salute a tavola.

We feed/nourish health at the table.

Riassunto

Assistiamo ad un cambiamento culturale del cibo, perché le scelte alimentari del consumatore non riguardano solamente la nutrizione e la salute, ma anche l'ambiente, la cultura, l'economia, la tecnologia e la socialità. La tutela e la protezione del consumatore deve riguardare certamente la definizione di norme specifiche sul sistema di etichettatura ma deve estendersi anche a individuare regole precise su come fornire dette informazioni. Ma la moltiplicazione degli obblighi informativi non porta automaticamente ad una migliore protezione del consumatore. La tutela si estende anche al cosiddetto consumatore digitale. Stiamo assistendo ad una forte crescita degli acquisti dell'e-commerce di prodotti alimentari, in grande concorrenza con le vendite nei canali tradizionali. Possiamo ipotizzare anche una sorte di responsabilità del consumatore, che deve partecipare attivamente al processo di comprensione delle regole di informazione in etichetta degli alimenti, mostrandosi disponibile ad essere educato, a ricevere informazioni, a leggerle, a comprenderle. Spesso però le decisioni di acquisto e di consumo sono influenzate non dalla conoscenza della "qualità oggettiva" dell'alimento, ma dalla "qualità percepita" dal consumatore. La situazione è più complessa nel mondo di Internet, con fenomeni patologici di imitazione, usurpazione o evocazione soprattutto di alimenti ad Indicazione Geografica. Esistono al riguardo tecniche specifiche di lotta agli illeciti, a tutela del consumatore e del produttore onesto.

Gli alimenti a fini medici speciali sono una particolare categoria di alimenti, non di uso comune, destinati al nutrimento di pazienti affetti da determinate patologie. Negli anni, le autorità di molti Stati europei hanno sollevato dubbi circa la corretta immissione nel

mercato di prodotti presentati come alimenti a fini medici speciali, ritenendoli, invece, integratori alimentari o medicinali. Sul punto, recentemente, è intervenuta la Corte di giustizia dell'Unione europea fornendo chiarimenti sulla natura di tale speciale categoria di alimenti. Il presente contributo, dopo aver sinteticamente richiamato la disciplina applicabile agli alimenti a fini medici speciali, si soffermerà sulle novità apportate da due recenti sentenze delle Corti di giustizia concernenti l'interpretazione della loro definizione legale, la quale costituisce il principale punto di riferimento per l'identificazione di un prodotto come tale e quindi per l'applicazione ad esso delle pertinenti regole che differiscono, sotto molteplici profili, da quelle per gli altri prodotti alimentari e per i prodotti medicinali.

Secondo i dati dell'ISS, nel biennio 2020-2021 il 43% della popolazione adulta presentava eccesso ponderale, in particolare il 33% era in sovrappeso e il 10% obeso. L'eccesso ponderale è la conseguenza di un alterato stile di vita, basato su scarsa attività fisica ed alimentazione scorretta con eccesso calorico rispetto al dispendio. Purtroppo l'eccesso ponderale viene inteso come sola problematica estetica da molti, ma in realtà le complicanze ad esso correlate sono ben più serie e nell'ambito endocrinologico comprendono le patologie dismetaboliche come il diabete mellito tipo 2, le dislipidemie e l'ipertensione arteriosa (con il connesso rischio cardiovascolare) e disturbi connessi con l'alterazione degli ormoni sessuali (ipogonadismo e disfunzione erettile nel maschio, iperandrogenismo e sindrome dell'ovaio policistico nella donna).

Parole chiave: frodi alimentari, tutela del consumatore – responsabilità – vendite

ALFREDO RUSSO¹,
ANTONIO IADEROSA²,
PAMELA LATTANZI³,
FRANCESCA SILVETTI⁴,
GIANCARLO BALERCIA⁵,
LOREDANA BUSCEMI⁵,
SIMONE DOMENICO ASPRIELLO⁶

1. Capitano Alfredo Russo Comandante NAS di Ancona -

2. Antonio Iaderosa, dirigente MASAF – ICQRF Emilia Romagna e Marche - a.iaderosa@masaf.gov.it

3. Pamela Lattanzi, Prof.ssa ordinaria di diritto agrario e alimentare Dipartimento di giurisprudenza Università degli Studi di Macerata pamelalattanzi@unimc.it

4. Dr.ssa Francesca Silveti – Dirigente Medico c/o Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo AOU delle Marche - francesca.silveti@ospedaliriuniti.marche.it

Prof. Giancarlo Balercia - Direttore Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo AOU delle Marche e Ordinario di endocrinologia dell'Università Politecnica delle Marche - g.balercia@staff.univpm.it

5. Medico legale e Genetista Forense, PastPresident Genetisti Forensi Italiani UNIVPM

6. Ph.D. Dr. Simone Domenico Aspriello, Presidente ISDE Medici per l'Ambiente Pesaro e Urbino

Per corrispondenza: simonedomenico@yahoo.it

online, alimenti a fini medici speciali; integratori alimentari; medicinali, metabolismo, ormoni, dieta

Abstract

We are witnessing a cultural change in food, because consumer food choices do not only concern nutrition and health, but also the environment, culture, economy, technology and sociality. Consumer protection and protection must certainly concern the definition of specific rules on the labeling system but must also extend to identifying precise rules on how to provide this information. But the multiplication of information obligations does not automatically lead to better consumer protection. The protection also extends to the so-called digital consumer. We are witnessing strong growth in e-commerce purchases of food products, in great competition with sales in traditional channels. We can also hypothesize a sort of responsibility of the consumer, who must actively participate in the process of understanding the information rules on food labels, showing himself willing to be educated, to receive information, to read it, to understand it. However, purchasing and consumption decisions are often influenced not by knowledge of the "objective quality" of the food, but by the "perceived quality" of the consumer.

The situation is more complex in the world of the Internet, with pathological phenomena of imitation, usurpation or evocation especially of foods with Geographical Indications. In this regard, there are specific techniques for fighting crimes, to protect the consumer and the honest producer. Foods for special medical purposes are a special category of foodstuffs, not of common use, intended for the nutrition of patients suffering from certain diseases. Over the years, authorities in many European states have raised doubts about whether products presented as foodstuffs for special medical purposes are correctly placed on the market, believing them to be food supplements or medicines. On this point, the Court of Justice of the European Union has recently intervened, clarifying the nature of this special category of foodstuffs. This contribution, after briefly recalling the rules applicable to foods for special medical purposes, will focus on the innovations made by two recent judgments of the Court of Justice concerning the interpretation of their legal definition, which constitutes the main point of reference for the identification of a product as such and therefore for the application to it of the related rules, which differ, in many respects, from those for other foodstuffs and medicinal products. According to ISS data, in the two-year period 2020-2021, 43% of the adult population had excess weight, in particular 33% were overweight and 10% obese. Excess weight is the consequence of an altered life style, based on poor physical activity and incorrect nutrition with excess calories compared to expenditure. Unfortunately, excess weight is understood as a purely aesthetic problem, but the complications related to it are much more serious and in the endocrinological field they include dysmetabolic pathologies such as type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and arterial hypertension (with the associated cardiovascular risk) and disorders connected with the alteration of sexual hormones (hypogonadism and erectile dysfunction in males, hyperandro-

genism and polycystic ovary in women).

Keywords: *food fraud, consumer protection, liability, online sales, foods for special medical purposes; food supplements; medicinal products, metabolism, hormones, diet.*

■ Frode alimentare dall'antico Egitto ai nostri giorni

La frode alimentare è un crimine, una vera e propria piaga sociale che colpisce indistintamente tutti noi, se non altro che per poter vivere abbiamo bisogno di bere e mangiare, con conseguenze, in taluni casi, anche letali per i soggetti, che a loro insaputa, ne diventano vittime. Per tale ragione, questa abietta tipologia di reato deve essere combattuta con la massima incisività da parte degli organi preposti, che devono lavorare in perfetta sinergia al fine di debellare anche le benché minime condotte di adulterazione, sofisticazione, alterazione o contraffazione di alimenti, che mettano in pericolo la salute pubblica.

Abbiamo conoscenza di frodi alimentari che risalgono ai tempi dell'antico Egitto: i faraoni avevano imposto che le carni commestibili fossero certificate con delle bolle che ne attestassero la commestibilità. Infatti, non era raro che conigli, animali sacri per quella cultura, venissero macellati e venduti. La recidiva in tale frode alimentare era punita con la condanna a morte.

Punizioni fisiche erano in auge in India, nel IV secolo a.c., nei confronti di chi veniva colto ad ingannare gli acquirenti esponendo nella parte a vista frumento di buona qualità ed in quella sottostante altro di pessima. Nella Grecia antica, per arginare il problema frodi, erano state emanate delle norme ed il compito di farle rispettare era demandato a dei veri e propri vigili sanitari che pattugliavano i vari mercati. Ai tempi era diffusa l'adulterazione del vino con l'acqua o con altre sostanze. Successivamente anche Plinio il Vecchio nella *Naturalis Historia*, ci racconta delle frodi alimentari più diffuse nell'Impero Romano, fra cui quella dell'aggiunta di una sorta di talco alla farina che la rendeva più pesante. Pene severe erano altresì applicate a chiunque inquinasse gli acquedotti o utilizzasse strumenti di pesatura artefatti.

Nel mondo islamico le frodi alimentari venivano considerate come un peccato religioso vero e proprio. Dapprima un funzionario, successivamente suoi delegati direttamente nominati dall'Autorità Religiosa, si aggiravano nei mercati con il compito di accertare la genuinità dei cibi. Si hanno notizie che dal 1300 in poi, questa sorta di polizia religiosa/sanitaria, effettuava i controlli utilizzando reagenti e strumenti appositi fra cui una bilancia in grado di misurare con assoluta precisione i pesi specifici di alcuni alimenti, al punto da poter distinguere con assoluta certezza l'olio d'oliva da un banale olio di semi e smascherare in tal modo i truffatori.

E' con l'avvento della Rivoluzione Industriale che in alcuni Paesi, dapprima in Inghilterra e successivamente in Francia e in America, il fenomeno dell'adulterazione ali-

mentare inizia ad essere denunciato da alcuni chimici e scrittori tanto da provocare vere e proprie sollevazioni popolari. A seguito delle proteste, il parlamento inglese, dopo aver nominato una commissione d'inchiesta, nel 1860 emanò la prima Legge Inglese contro le frodi. In Italia le prime leggi sulla genuinità degli alimenti risalgono agli anni 1888, 1890, al 1901, al 1904, al testo unico delle leggi sanitarie del 1907 e al relativo regolamento del 1908. Altre riforme merceologiche furono emanate durante il ventennio fascista e rimasero in vigore fino al 1960.

Nel 1958 varie inchieste giornalistiche iniziarono a sollevare il problema della sicurezza alimentare e di conseguenza delle frodi. Venne denunciata la vendita di burro ottenuto tramite il grasso di balena, il commercio di olio di semi di te spacciato per olio di oliva, la vendita di pasta prodotta con grano tenero ed addensanti derivanti dal sangue dei macelli. Sino alla fine degli anni '50 la Legge autorizzava l'utilizzo di coloranti che erano noti cancerogeni.

Al fine di contrastare il fenomeno, il 15 ottobre del 1962, nacque il Nucleo Antisofisticazioni e Sanità dell'Arma dei Carabinieri nello stesso anno venne approvata la Legge 283 che riguardava la disciplina igienica dei prodotti normando la vendita degli alimenti e delle bevande.

Alla fine degli anni '70 le funzioni di controllo sulla produzione e vendita degli alimenti, che prima erano di competenza dei Medici, Veterinari Provinciali e Comunali, nonché dei Vigili Sanitari, passarono alle Unità Sanitarie Locali con i Servizi di Prevenzione. Ciò nonostante, nel 1986 si verificò la strage dovuta all'adulterazione del vino con il metanolo che causò la morte di 19 persone, le lesioni e l'intossicazione a diverse decine di soggetti alcuni dei quali persero anche la vista.

Ai nostri giorni il contrasto alle frodi alimentari vede impiegati tre dicasteri: quello della Salute, quello dell'Agricoltura, della Sovranità Alimentare e delle Foreste (MASAF) ed il Ministero delle Imprese e del Made in Italy. Sono coinvolte anche le Regioni ed i Comuni. Oltre all'Arma dei Carabinieri che impegna i NAS, il Nucleo Antifrodi Comunitarie ed i Forestali, specifici controlli sulla filiera alimentare vengono operati anche dalla Capitanerie di Porto, dalla Guardia di Finanza, dalle Agenzie delle Dogane, dall'Ispettorato Centrale per il controllo della qualità e Repressione Frodi, dalle Aziende Sanitarie Territoriali con gli Uffici di Prevenzione. Compito importante per l'acquisizione delle fonti di prova viene espletato dai laboratori dei vari Istituti Zooprofilattici del territorio, dalle varie ARPA e da tutti i laboratori accreditati.

■ Il rapporto consapevole del consumatore nell'acquisto di alimenti, e i riferimenti alla tutela nelle vendite on line

Il Coronavirus ci ha obbligati a rivedere molte delle nostre abitudini, comprese quelle alimentari spingendoci ad assumere un rapporto migliore con il cibo assunto

giornalmente; il **consumatore** è sempre più attento a ciò che acquista; ed è proprio il consumatore il soggetto principale che gli Organi di Controllo si prefissano di tutelare da pratiche commerciali fraudolente o ingannevoli. Assistiamo oggi ad un cambiamento culturale del cibo, perché le scelte alimentari che compiamo non riguardano solamente la nutrizione e la salute, ma anche l'ambiente, la cultura, l'economia, la tecnologia, la società e la socialità. Il vigente Reg. (UE) n. 1169/2011 non si limita infatti a dare definizioni in materia di etichettatura ma dispone regole sulla fornitura di informazioni ai consumatori, finalizzata al raggiungimento di un livello elevato di protezione della salute e degli interessi dei consumatori, ai quali le informazioni devono consentire la formazione di scelte consapevoli e "sicure". La tutela si estende anche al cosiddetto **consumatore digitale** (ovvero qualunque utente che accede ad una contrattazione online per scopi personali) che risulta il contraente debole nel rapporto che si instaura con il professionista e che quindi necessita di particolare tutela. Se è vero che tutte le indicazioni obbligatorie devono essere disponibili contestualmente alla fornitura, il concetto di disponibilità deve collegarsi anche a quello della leggibilità delle informazioni che in un sito web può a volte essere di difficile applicazione.

In Italia, benché in ritardo rispetto ad altre nazioni, stiamo assistendo ad una forte crescita degli acquisti dell'e-commerce di prodotti alimentari, in grande concorrenza con le vendite nei canali tradizionali. Il fenomeno sta aumentando per varie motivazioni, quali la comodità di ricevere la merce direttamente a casa, la fiducia nei pagamenti elettronici, i prezzi spesso più bassi rispetto ai negozi fisici, la possibilità di trovare prodotti di nicchia e di alta qualità, ecc. Questo nuovo mercato prevede necessariamente nuove tecniche investigative da parte degli Organi di Controllo. Il cambiamento delle modalità di accesso al mercato alimentare è, come si è detto, anche frutto di un profondo e dinamico cambiamento culturale del cibo. Sempre di più, il modo in cui produciamo, distribuiamo, consumiamo (o sprechiamo) il cibo ha un impatto enorme sulla qualità dell'ambiente naturale in cui viviamo. Parlare di cibo oggi quindi non può prescindere da un approccio di tipo olistico. Il legislatore europeo con il Reg. (UE) 2017/625 ha previsto per la prima volta un sistema dei controlli con un approccio sistemico, non è più «dai campi alla tavola», ma si estende al "ciclo della vita" nella sua interezza, al fine di garantire protezione, oltre che della salute umana, anche del benessere degli animali e della salute delle piante. In un modello di crescita sostenibile, sentiamo forte il bisogno di riportare l'attenzione sull'importanza del poter effettuare scelte consapevoli in campo alimentare, perché queste sono essenziali nel definire ciò che siamo, alla ricerca di un benessere che sia sì salute fisica, ma anche armonia con l'ambiente che ci ospita e con tutte le persone coinvolte nella filiera alimentare, oltre che piacere e convivialità. Ma scelte informate sono possibili solo se sapremo crescere persone informate.

L'alimento deve essere accompagnato da informazioni che devono essere "leali" e cioè non devono indurre in errore il consumatore su alcune caratteristiche del prodotto (natura, identità, proprietà, composizione, quantità, durata di conservazione, paese d'origine o luogo di provenienza, metodo di fabbricazione o di produzione); attribuire all'alimento effetti o proprietà che non possiede; suggerire che il prodotto possiede caratteristiche particolari quando tutti gli alimenti analoghi possiedono le stesse caratteristiche (in particolare evidenziando la presenza o l'assenza di determinati ingredienti o sostanze nutritive). Le informazioni devono essere precise, chiare e facilmente comprensibili e non devono attribuire all'alimento la proprietà di prevenire, trattare o guarire una malattia.

Si parla della tutela del consumatore in riferimento ad un ipotetico **consumatore medio**, un soggetto normalmente informato, attento alle informazioni che legge in etichette degli alimenti. Questa figura è ritenuta dal legislatore comunitario fragile e quindi da proteggere, tanto da imporre una moltiplicazione degli obblighi informativi da parte dell'operatore del settore alimentare; l'effetto è (a volte) una sovrabbondanza di ridondanti informazioni obbligatorie sull'etichettatura dell'alimento tale da creare una sorta di asimmetria informativa. A queste poi si aggiungono immancabilmente anche ulteriori informazioni volontarie che dovrebbero avere una funzione rassicurante e convincere l'acquisto dell'alimento offerto. Al di là degli acquisiti di tipo emotivo, la moltiplicazione degli obblighi informativi non porta quindi automaticamente ad una migliore protezione del consumatore, ma spesso lascia l'individuo da solo nel momento dell'acquisto davanti a scelte troppo complicate contribuendo alla creazione di una "responsabilità del consumatore". È evidente a questo punto un impegno del consumatore a partecipare attivamente a questo processo comunicativo, mostrandosi disponibile ad essere educato, a ricevere informazioni, a leggerle, a comprenderle. Potremmo individuare una sorta di concorso nel delitto di frode in commercio, che si configura anche a titolo di dolo eventuale: in altre parole, nei casi di consapevole accettazione del rischio di acquistare prodotti alimentari manifestamente irregolari, si partecipa inevitabilmente alla realizzazione di un illecito profitto. La responsabilità per la messa in commercio di alimenti sofisticati o comunque illeciti è in primo luogo dell'OSA (Operatore del Settore Alimentare responsabile delle informazioni sugli alimenti), ma si estende anche al venditore/distributore, dalla GDO fino alla piattaforma online. L'art. 8 comma 3 del Reg. (UE) n. 1169/11 ci conferma che *'gli operatori del settore alimentare che non influiscono sulle informazioni relative agli alimenti non forniscono alimenti di cui conoscono o presumono, in base alle informazioni in loro possesso in qualità di professionisti, la non conformità alla normativa in materia di informazioni sugli alimenti applicabile e ai requisiti delle pertinenti disposizioni nazionali'*.

Un esempio classico sono le informazioni nutrizionali

che dovrebbero costituire un importante mezzo per effettuare scelte consapevoli e appropriate alle proprie necessità nutrizionali: si tratta di informazioni sulla **"qualità oggettiva"** dell'alimento, ma sappiamo che il concetto della **"qualità percepita"** dal consumatore determina concretamente il valore attribuito al prodotto e quindi determina l'acquisto. Sempre più frequentemente le decisioni di acquisto e di consumo sono influenzate dalla ricerca di certezze sugli effetti benefici attesi nel lungo periodo, oltre che nell'aspettativa di una vita più lunga. In questo percorso ben si inserisce la crescita degli acquisti di alimenti biologici.

Il "consumatore medio", come detto, è un concetto di tipo statistico, in relazione a fattori sociali, culturali e linguistici; si suppone poi l'esistenza di gruppi di consumatori particolarmente vulnerabili per età, malattia o istruzione, oltre che disomogenei per gusti, abitudini e preferenze. Pertanto, nel processo di valutazione che devono svolgere gli Organi di Controllo deputati alla difesa del consumatore e del mercato, una pratica commerciale è ritenuta sleale, e di conseguenza vietata, se essa falsa o si presume che possa falsare in modo rilevante il comportamento economico del consumatore medio al quale essa è diretta o del membro medio del gruppo, qualora la pratica commerciale sia diretta ad un particolare gruppo di consumatori (es: alimenti per l'infanzia o consumatori con specifiche patologie). Mi domando, a titolo esemplificativo, se il consumatore sia realmente capace di discernere tra le differenti informazioni in etichetta di *"senza zuccheri"*, *"senza zuccheri aggiunti"* e *"leggero-light"*.

Negli ultimi decenni, e soprattutto in Italia, si è fatta strada l'idea che la qualità di un alimento non possa essere indipendente dall'**origine territoriale** dello stesso. L'informazione sull'origine geografica è importante nel momento dell'acquisto di un alimento, tanto che alcuni studiosi ritengono che detta informazione svolga un ruolo decisivo anche nell'atto del consumo; come se la conoscenza che un prodotto proviene da un certo luogo, rinomato per la qualità della sua produzione, nel momento dell'assaggio lo faccia percepire come migliore. Il concetto di tipicità, peculiare dei popoli del mediterraneo e degli italiani in particolare, lega l'alimento al luogo di produzione e di trasformazione; ricordiamo che questo concetto è alla base dei disciplinari di produzione delle Indicazioni Geografiche (DOP/IGP). Anche da questo punto di vista, alla domanda "che cosa è un alimento?" non basta più la definizione del Reg. (CE) 178/02 ovvero *"qualsiasi sostanza o prodotto trasformato, parzialmente trasformato o non trasformato, destinato ad essere ingerito, o di cui si prevede ragionevolmente che possa essere ingerito, da esseri umani"*.

Altro aspetto da analizzare e da studiare anche da parte degli Organi di Controllo è la constatazione che la crescita degli acquisti di alimenti in **e-commerce** spinge le aziende produttrici a proporre siti web quale sistema alternativo, più comodo e sicuro di presentare i propri

prodotti alimentari, raggiungendo nuovi consumatori altrimenti impossibili da intercettare, specialmente sui mercati esteri. Le modalità di vendita avvengono attraverso la mediazione di marketplace (piattaforme digitali come Amazon, Alibaba, EBay) o piattaforme per il food delivery, oppure mediante il sito aziendale con la vendita direttamente all'acquirente oppure infine per opera di sistemi di comunicazione diretta al consumatore in internet, quali WhatsApp, Facebook, ecc.

L'attività di controllo sull'e-commerce, in Italia e all'estero, rappresenta uno dei punti di forza dell'ICQRF (Ispettorato centrale della tutela della qualità e della repressione frodi dei prodotti agroalimentari - Organo tecnico di controllo del MASAF Ministero dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste). Questa attività specifica, vanto del sistema di controllo dell'Italia, è focalizzata in particolar modo sulla ricerca proattiva sul web di: usurpazioni / evocazioni / imitazioni per usi commerciali scorretti delle DOP e IGP italiane; indicazioni ingannevoli sull'etichettatura dei prodotti alimentari, relative ad una falsa origine italiana del prodotto (cosiddetto fenomeno dell'*Italian sounding*). L'Italia vanta il maggior numero di indicazioni geografiche (IG) a livello europeo. Si tratta di un primato non solo numerico, ma anche economico e rappresenta un fattore chiave della crescita del made in Italy. La protezione delle IG è un elemento strategico dell'economia italiana, ma la difficoltà di controllo degli Organi preposti risiede nell'ampia casistica comportamentale che si riscontra in Internet, con atti di concorrenza sleale fra imprenditori in danno dei consumatori. Detti comportamenti risultano dalla attribuzione ai propri prodotti di caratteristiche e qualità che non hanno, associandoli ad altre produzioni che possiedono le qualità e le caratteristiche vantate. **Usurpazione, imitazione ed evocazione** sono le patologie a cui far riferimento, ma la più infida è certamente l'evocazione che consiste in una pratica commerciale scorretta capace di suscitare nel consumatore l'idea che quel prodotto abbia le stesse caratteristiche e qualità del prodotto a IG o che sia esso stesso prodotto a IG. Tra le strategie vincenti di contrasto alle contraffazioni on line, da alcuni anni e con risultati eccellenti, sono stati stipulati programmi specifici di collaborazione tra l'ICQRF e le principali piattaforme mondiali di vendita on line di alimenti (eBay, Amazon, Alibaba e Rakuten). Proteggiamo le Indicazioni Geografiche come **diritti di proprietà intellettuale** sui generis, possedendo essenzialmente particolari qualità, caratteristiche o reputazione attribuibili alla loro origine geografica e al metodo di produzione. Il Reg. (UE) N. 1151/2012 infatti afferma che "la qualità e la varietà della produzione agricola, ittica e dell'acqua coltura dell'Ue rappresentano un punto di forza e un vantaggio competitivo importante per i produttori dell'Unione e sono **parte integrante del suo patrimonio culturale** e gastronomico vivo".

Per noi il cibo è cultura!

■ Gli alimenti a fini medici speciali

Gli alimenti a fini medici speciali (in proseguo AFMS) sono una particolare categoria di alimenti, non di uso comune, destinati al nutrimento di pazienti affetti da determinate patologie.

La qualificazione di un alimento come tale è da qualche anno oggetto delle richieste di chiarimento di molte autorità nazionali incaricate di verificarne la corretta immissione sul mercato dei loro Stati, sussistendo dubbi sul fatto che, per certi AFMS, la natura più appropriata sia, invece, quella di integratore alimentare o medicinale.

Recentemente, in merito, è intervenuta anche la Corte di giustizia dell'Unione europea che con due importanti pronunciamenti (sentenza del 27 ottobre 2022, causa C-418/21, *Orthomolpharmaseutische Vertriebs GmbH c. VerbamdSpzialerWettbewerb eV*, in seguito caso *Orthomol*; sentenza del 2 marzo 2023, causa C-760/21, *Kwizda Pharma GmbH c. Landershautmann von Wie*, in seguito caso *Kwizda Pharma*) ha fornito elementi utili a chiarire gli aspetti che consentono di distinguere gli AFMS dagli altri alimenti, ivi compresi gli integratori alimentari, e dai medicinali.

Il presente contributo, dopo aver sinteticamente richiamato la disciplina applicabile agli AFMS, si soffermerà sulle novità apportate dalle due sentenze delle Corti di giustizia concernenti l'interpretazione della loro definizione legale, la quale costituisce il principale punto di riferimento per l'identificazione di un prodotto come tale e quindi per l'applicazione ad esso delle regole concernenti questi alimenti che differiscono, sotto molteplici profili, da quelle per gli altri prodotti alimentari e per i prodotti medicinali.

Deve rammentarsi infatti che, in generale, la non corretta qualificazione di un prodotto (ad esempio, come AFMS anziché come integratore alimentare) produce effetti negativi su diversi piani: si dà vita a situazioni di concorrenza sleale tra gli operatori economici (ad esempio, le differenze delle regole tra alimenti e medicinali si traducono in oneri economici che variano a seconda della gravosità delle procedure da seguire per la prima immissione nel mercato o per il monitoraggio o la vigilanza post-immissione) e si arreca nocumento alla protezione dei consumatori (che hanno aspettative diverse a seconda di ciascun prodotto qui considerato), oltretutto, eventualmente, alle finanze di uno Stato (solo alcune tipologie di prodotti sono ammessi al regime di rimborsabilità a carico del sistema sanitario nazionale), inoltre si minaccia la libera circolazione delle merci (in particolare nei casi in cui uno stesso prodotto sia diversamente qualificato negli Stati membri) e, più in generale, si attenta alla certezza del diritto, distorcendo le definizioni legali identificative delle diverse categorie merceologiche e ingenerando confusione sulla loro applicazione¹.

Gli AFMS: definizione e disciplina

Gli alimenti a fini medici speciali trovano, oggi, la loro

disciplina nel contesto normativo concernente i c.d. alimenti destinati a gruppi specifici della popolazione, introdotto dal reg. (UE) n. 609/2013, che, all'art. 2, par. 2, lett. g), definisce un AFMS come «un prodotto alimentare espressamente elaborato o formulato e destinato alla gestione dietetica di pazienti, compresi i lattanti, da utilizzare sotto controllo medico; è destinato all'alimentazione completa o parziale di pazienti con capacità limitata, disturbata o alterata di assumere, digerire, assorbire, metabolizzare o eliminare alimenti comuni o determinate sostanze nutrienti in essi contenute o metaboliti, oppure con altre esigenze nutrizionali determinate da condizioni cliniche e la cui gestione dietetica non può essere effettuata esclusivamente con la modifica della normale dieta».

Il reg. (UE) n. 609/2013 detta delle norme generali in merito alla loro composizione e alla comunicazione, successivamente con il reg. delegato (UE) 2016/128 sono state dettate regole più dettagliate².

Gli AFMS sono classificabili in tre categorie a seconda che la loro composizione sia standard o specificamente adattata dal punto di vista nutritivo a una malattia, un disturbo o uno stato patologico e a seconda che tale alimento costituisca o meno l'unica fonte di nutrimento per le persone cui sono destinati.

La loro formulazione deve essere fondata su principi attendibili di medicina e scienza della nutrizione; mentre il loro consumo, secondo le istruzioni del produttore, deve essere sicuro, vantaggioso ed efficace nel rispondere alle specifiche esigenze nutrizionali delle persone a cui essi sono destinati, in base a dati scientifici generalmente riconosciuti.

La disciplina speciale introduce regole specifiche anche in merito al profilo informativo, prevedendo l'obbligatorietà della dichiarazione nutrizionale, il divieto di fornire le indicazioni nutrizionali e sulla salute disciplinate dal reg. (CE) n. 1924/2006 e l'aggiunta di informazioni complementari a quelle obbligatorie previste dal reg. (UE) n. 1169/2011 per tutti gli alimenti, tra cui si ricorda la dicitura «Indicato per la gestione dietetica di...», laddove i puntini sono completati dal nome della malattia, del disturbo o dello stato patologico per cui il prodotto è indicato (lett. e), art. 7). È inoltre opportuno ricordare che il riferimento alla gestione dietetica per malattie, disturbi o stati patologici a cui sono destinati gli AFMS non deve essere considerato un'attribuzione di proprietà relativa alla prevenzione, al trattamento o alla cura di una malattia umana, trattandosi di un'attribuzione vietata dall'art. 9 del reg. (UE) n. 609/2013, il quale non consente il ricorso ad alcun *medicinal claim*, ovvero sia a informazioni che facciano riferimento alla proprietà di prevenire, trattare o guarire una malattia umana. Tale divieto è previsto anche dal reg. (UE) n. 1169/2011 per qualsiasi alimento, ivi compresi gli integratori alimentari, la cui disciplina lo richiama e prevede che ne possano essere vantate le proprietà benefiche solo rispettando le rigide regole stabilite dal reg. (CE) n. 1924/2006.

Solo gli alimenti conformi al reg. delegato (UE)

2016/128 possono essere immessi sul mercato come AFMS, previa notifica delle informazioni figuranti sull'etichetta all'autorità competente di ogni Stato membro in cui il prodotto in questione è commercializzato (in Italia, il Ministero della salute), salvo che uno Stato membro esoneri l'operatore del settore alimentare da quest'obbligo nel contesto di un sistema nazionale che garantisca un controllo ufficiale efficace del prodotto in questione.

Con la *Comunicazione sulla classificazione degli alimenti a fini medici speciali del 2017*² la Commissione ha fornito orientamenti per assistere sia le autorità competenti nello svolgimento dei loro compiti sia le parti interessate nella commercializzazione di questi prodotti. Anche il Ministero della salute italiano ha pubblicato degli orientamenti; essi sono contenuti nelle *Linee guida sugli alimenti a fini medici speciali (AFMS)* (da ultimo revisionate in data 20 settembre 2023)³.

L'interpretazione della definizione di AFMS da parte della Corte di giustizia UE

Nelle due citate pronunce, la Corte di giustizia riconosce, in breve, che l'alimento a fini medici speciali, ai sensi dell'art. 2, par. 2, lett. g), del reg. (UE) n. 609/2013, pur essendo un alimento, non è un prodotto alimentare ordinario in quanto non è rivolto alla popolazione generale o a taluni sottogruppi della popolazione (ad esempio «gestanti, donne in post-menopausa, anziani, bambini nell'età della crescita, adolescenti, persone con differenti livelli di attività e altre persone», così considerando n. 10 del reg. (UE) n. 609/2013). Da un lato, esso costituisce l'alimentazione completa o parziale dei pazienti affetti da una malattia, un disturbo o uno stato patologico determinati; dall'altro, è espressamente elaborato o formulato per soddisfare le esigenze nutrizionali particolari derivanti da tale malattia, disturbo o stato patologico (esempio, sindrome dell'intestino corto, fenilchetonuria, fibrosi cistica). Esso, pertanto, ha una particolare funzione nutrizionale in quanto «espressamente elaborato o formulato» proprio per soddisfare delle specifiche esigenze nutrizionali di determinati pazienti⁴.

Conseguentemente l'AFMS differisce sia dai medicinali (disciplinati dalla dir. 2001/83/CE, recepita dal d.lgs. 219/2006) sia dagli integratori alimentari (disciplinati dalla dir. 2002/46/CE, recepita dal d.lgs. 169/2004). Infatti, le definizioni legali di questi tre prodotti si escludono a vicenda⁵.

Dai primi, differisce in quanto gli alimenti a fini medici speciali, a differenza dei medicinali la cui definizione fa leva sulle proprietà terapeutiche o profilattiche di questo prodotto (v. art. 1, punto 2, della dir. 2001/83/CE) «non consentono [...] di combattere una malattia, un disturbo o uno stato patologico» (punto 39, caso *Orthomol*), anzi, precisa la Corte, «se un paziente trae un beneficio generale dal consumo di un prodotto in quanto le sostanze che lo compongono contribuiscono a prevenire, attenuare, o guarire una malattia, allora tale

prodotto non mira a nutrire tale paziente, bensì a curarlo, prevenire una patologia o anche a ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica che depone per una qualificazione diversa da alimento a fini medici speciali» (punto 41, caso *Orthomol*).

Dai secondi differisce poiché, pur essendoci delle somiglianze tra le due tipologie di prodotto, tanto che «i loro usi poss[on]no sovrapporsi» (punto 83, caso *Kwizda Pharma*), potendo anche gli integratori alimentari «rispondere a esigenze nutrizionali specifiche», come alcuni AFMS (v. punto 84, caso *Kwizda Pharma*), sussistono comunque delle fondamentali differenze relativamente alle finalità di consumo (mediche nel caso degli AFMS), ai destinatari (esclusivamente i pazienti nel caso degli AFMS) e alle esigenze nutrizionali che soddisfano, le quali, solo nel caso degli AFMS, «non possono essere soddisfatte esclusivamente con la modifica della dieta normale, mentre gli integratori alimentari, poiché completano la dieta normale, ne fanno integralmente parte» (punto 87, caso *Kwizda Pharma*).

La Corte di giustizia inoltre precisa il significato di alcuni elementi chiave della definizione di AFMS, come il concetto di «*modifica [esclusivamente] della normale dieta*». Esso comprende «sia le situazioni in cui una modifica dell'alimentazione è impossibile o pericolosa per il paziente, sia quelle in cui per il paziente è molto difficile soddisfare le proprie esigenze nutrizionali con alimenti comuni» (punto 52, caso *Kwizda Pharma*).

Si tratta dunque di circostanze che devono essere appurate caso per caso, avvalendosi degli elementi che la Corte indica quale riferimento, ovvero: le caratteristiche della malattia o del disturbo in questione, le difficoltà causate dalla sola modifica della normale dieta e, in particolare, la possibilità concreta di accedere agli alimenti necessari, le modalità di consumo di tali alimenti e la loro praticità (v. punto 51, caso *Kwizda Pharma*).

Altro concetto importante oggetto dell'attenzione della Corte è quello di «*gestione dietetica*» che «ricomprende le esigenze – causate da una malattia, un disturbo o uno stato patologico – il cui soddisfacimento è indispensabile al paziente sotto l'aspetto nutrizionale» (punto 52, caso *Kwizda Pharma*). I giudici di Lussemburgo, inoltre, precisano che dati i diversi tipi di «gestione dietetica» cui possono essere destinati gli AFMS, come emerge dalla loro definizione che include, oltre alla digestione, anche l'assunzione, l'assimilazione, la metabolizzazione o ancora l'eliminazione (v. punto 45, caso *Kwizda Pharma*), la suddetta nozione non può essere circoscritta al solo soddisfacimento mediante la digestione (durante o in seguito ad essa) del fabbisogno in sostanze nutrienti, in quanto la definizione di AFMS prende in considerazione tutte le fasi del processo nutrizionale.

Inoltre, viene precisato il concetto di «*sostanza nutriente*», per la cui definizione si ritiene applicabile anche nel contesto degli AFMS la nozione di «sostanza nutritiva»

fornita dal reg. (UE) n. 1169/2011, art. 2, par. 2, lett. s), secondo cui tale concetto «comprende le proteine, i carboidrati, i grassi, le fibre, il sodio, le vitamine e i minerali elencati in allegato a tale regolamento, nonché le sostanze che appartengono o sono componenti di una di tali categorie».

Infine, si precisa il significato dell'espressione «*da utilizzare sotto il controllo medico*».

Sebbene per la Corte tale concetto non possa essere considerato una condizione necessaria per la qualificazione di un alimento come AFMS, in quanto altrimenti essa «dipenderebbe da circostanze aleatorie e indipendenti dal fabbricante del prodotto di cui trattasi, che si concretizzano, a valle di una siffatta qualificazione, attraverso l'uso di detto prodotto» (punto 69, caso *Kwizda Pharma*), essa lo ritiene comunque un requisito che le autorità nazionali sono tenute a verificare nell'accertamento del rispetto della pertinente disciplina.

Più precisamente, la Corte afferma che il fatto che l'AFMS sia venduto in farmacia non è di per sé sufficiente a ritenere soddisfatto tale requisito (v. punto 73, caso *Kwizda Pharma*) che, invece, pretende un'effettiva supervisione da parte di un operatore sanitario sia in una fase iniziale, cioè a «monte della vendita» dell'AFMS, essendo necessaria una sua raccomandazione di consumo, eventualmente, ma non obbligatoriamente, una prescrizione, sia durante il consumo dell'alimento, cosicché possano esserne valutati gli effetti sulle esigenze nutrizionali specifiche del paziente (v. punto 75, caso *Kwizda Pharma*).

La raccomandazione da parte di tali soggetti è particolarmente importante proprio perché la normativa (considerando n. 4 del reg.(UE) 2016/128) precisa che la composizione degli AFMS «può variare sostanzialmente a seconda, tra l'altro, della specifica malattia, del disturbo o dello stato patologico per la cui gestione dietetica il prodotto è previsto, dell'età dei pazienti e del luogo in cui ricevono l'assistenza sanitaria, nonché dell'uso previsto del prodotto» (punto 76, caso *Kwizda Pharma*), cosicché «una siffatta raccomandazione consente di garantire che (...) l'uso di alimenti a fini medici speciali sia (...) vantaggioso ed efficace nel rispondere alle specifiche esigenze nutrizionali delle persone alle quali sono destinati» (punto 78, caso *Kwizda Pharma*) e non privo di effetti, o addirittura, rischioso per le persone che lo consumano (v. punti 79-80, caso *Kwizda Pharma*).

Conclusioni

Le due pronunce della Corte di giustizia hanno fornito una preziosa risposta alla necessità di fare chiarezza sulla definizione di alimento a fini medici speciali, contribuendo così alla corretta qualificazione di un prodotto come AFMS e precisando le differenze tra questa particolare categoria di alimenti e gli integratori alimentari nonché i medicinali.

Le due pronunce, inoltre, hanno riconosciuto in capo

agli operatori sanitari una speciale responsabilità nella somministrazione di questi alimenti, che si traduce in una supervisione sia nella fase iniziale che nella fase del consumo al fine di garantirne la sicurezza e l'efficacia. Di Pamela Lattanzi. This work has been funded by the European Union - Next Generation EU under the Italian Ministry of University and Research (MUR) National Innovation Ecosystem grant ECS00000041 - VITALITY - CUP D83C22000710005.

■ Metabolismo, ormoni e alimentazione

L'obesità rappresenta un disordine di salute che incrementa notevolmente il rischio di sviluppare patologie croniche ed è associata ad una riduzione dell'aspettanza di vita dai 5 ai 20 anni. Purtroppo la prevalenza dell'obesità sta incrementando a livello globale, e anche l'Italia segue questa tendenza con un aumento di quasi il 30% della popolazione adulta obesa negli ultimi 3 decenni⁶. Secondo le ultime stime disponibili il 9% di tutti i decessi a livello mondiale può essere attribuito ad obesità e sovrappeso⁷. PASSI* e PASSI d'Argento*, due sistemi di sorveglianza in sanità pubblica sul modello della *Behavioural Risk Factor Surveillance*, stimano nel biennio 2020-2021 che il 43% della popolazione adulta è in eccesso ponderale, ovvero il 33% è in sovrappeso e il 10% è obeso². In ambito endocrinologico l'obesità si connette con lo sviluppo di complicanze complesse come diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, steatosi epatica, dislipidemie, sindrome metabolica, osteoporosi, irsutismo, amenorrea, ipogonadismo, disfunzione erettile, iperan-

drogenismo e sindrome dell'ovaio policistico (Fig.1)⁸.

Obesità e dismetabolismo. L'obesità può peggiorare l'insulinoresistenza, incrementando il rischio di sviluppare sindrome metabolica, diabete mellito e anche eventi cardiovascolari. Nonostante la stretta associazione sia oramai dimostrata da molto tempo, il meccanismo specifico con cui l'obesità si collega ad insulino resistenza e rischio cardiometabolico non è ancora chiaro. Fattori genetici e comportamentali come il contesto ambientale, comprendente la cattiva alimentazione e lo stile di vita sedentario, concorrono tutti a questa associazione⁸. Nella pratica clinica una relativamente nuova categoria di farmaci sta prendendo piede nel trattamento dell'obesità ed è quella delle incretine. In particolare questi peptidi hanno dimostrato efficacia non solo nel calo ponderale ma anche nel controllo del disordine metabolico connesso all'obesità e nel ridurre il rischio cardiovascolare. Tra i farmaci disponibili Semaglutide, un agonista del recettore del GLP-1, inizialmente utilizzato per la perdita di peso e il diabete, è emerso come una svolta nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. Lo studio SELECT ha valutato l'impatto di Semaglutide sugli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), osservando una significativa riduzione del 20% del rischio di MACE per coloro che ricevevano semaglutide. Questo cambiamento segna un approccio trasformativo alla gestione dell'obesità e alla prevenzione delle malattie cardiovascolari⁹. Una nuova molecola a breve disponibile anche in Italia è la Tirzepatide. La tirzepatide è un peptide acilato progettato per attivare i

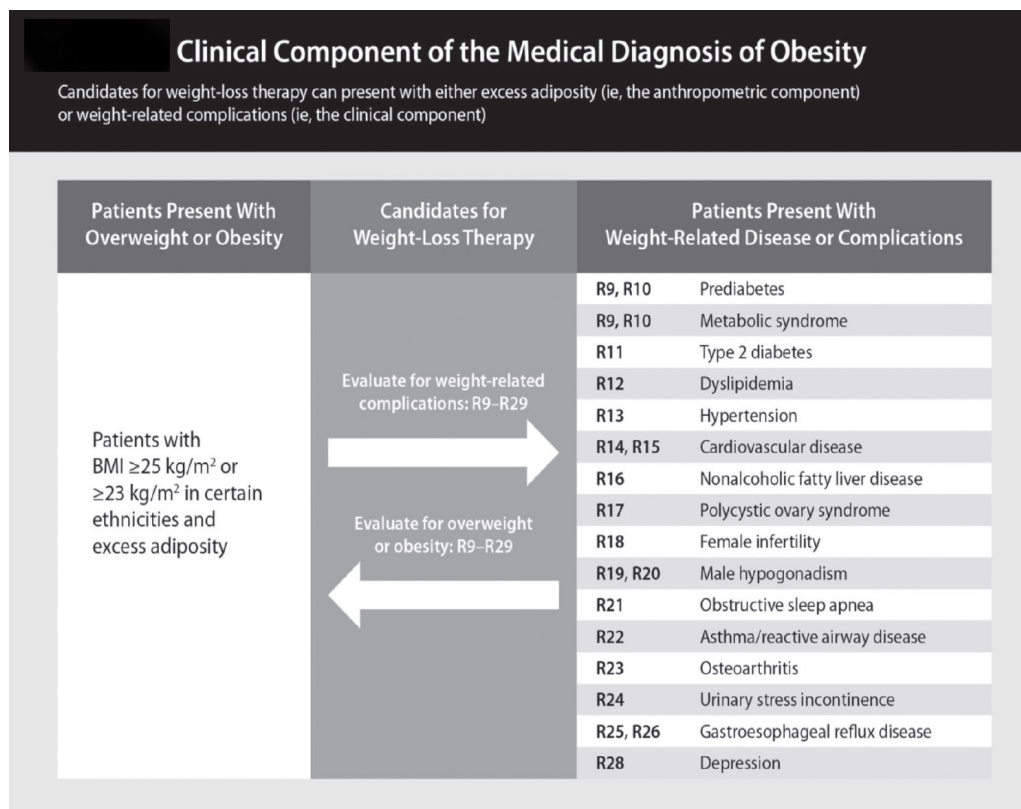


Fig.1: From AACE/ACE Obesity CPG, *EndocrPract.* 2016;22(Suppl 3)

recettori GIP e GLP-1, mediatori chiave della secrezione di insulina che sono espressi anche nelle regioni del cervello che regolano l'assunzione di cibo. Cinque studi clinici condotti su soggetti affetti da diabete di tipo 2 (SURPASS 1-5) hanno dimostrato che tirzepatide alla dose di 5-15 mg a settimana riduce sia l'HbA1c (da 1,24 a 2,58%) che il peso corporeo (5,4-11,7 kg) in quantità senza precedenti per un singolo agente¹⁰.

Obesità e fertilità femminile. La prevalenza della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) in varie popolazioni del mondo varia dal 4 al 18%, a seconda dei criteri diagnostici utilizzati. Esistono varie teorie sulla patogenesi della PCOS, una che vede ipersecrezione di LH con conseguente ipersecrezione di androgeni, una che si concentra su un difetto di ormonogenesi ovarica e surrenalica con conseguente iperandrogenismo ed anovularietà ed infine una che prevede insulinoresistenza ed iperinsulinemia con conseguente inibizione della SHBG e quindi aumento della quota libera di androgeni. Dal 30 al 75% delle donne affette da PCOS presenta anche obesità, con distribuzione prevalentemente centripeta. Seppure la PCOS possa affliggere anche donne normopeso, c'è da considerare che la percentuale di PCOS tra le donne obese è maggiore, che l'obesità centripeta è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di PCOS e che il rischio di sindrome metabolica nelle donne con PCOS è maggiore che nella popolazione sana. Gli studi clinici dimostrano che le donne obese con PCOS hanno rischio cardiovascolare, dismetabolismo ed alterazione della fertilità maggiori rispetto alle donne normopeso con PCOS¹¹. Indipendentemente dalla diagnosi di PCOS infine, recenti studi dimostrano che la probabilità del concepimento spontaneo diminuisce di circa il 5% per ogni aumento di 1 punto del BMI oltre il valore di 29 kg/m². Il meccanismo attraverso il quale l'obesità contribuisce all'infertilità può essere multifattoriale. Ad esempio la leptina, che è elevata nell'obesità, è implicata nelle disfunzioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e può modificare la produzione ormonale ovarica in risposta alle gonadotropine, alterando lo sviluppo follicolare ed inducendo anovularità ed infertilità³.

Obesità e fertilità maschile. Secondo le recenti linee guida per l'obesità dell'*American Association of Clinical Endocrinologist*, tutti gli uomini che hanno un aumento della circonferenza vita o sono affetti da obesità andrebbero valutati per escludere ipogonadismo e viceversa, tutti i soggetti affetti da ipogonadismo andrebbero esaminati per escludere/diagnosticare obesità o incremento della circonferenza vita. Gli esatti meccanismi responsabili della riduzione del testosterone nei pazienti obesi sono molteplici e non del tutto chiariti. Sicuramente è stato dimostrato che l'iperinsulinemia connessa all'incremento della quota di tessuto adiposo ed insulinoresistenza si associa a soppressione dei livelli circolanti di testosterone, inoltre l'insulina stessa e la leptina esercitano una azione soppressiva sulla steroidogenesi gonadica alterando l'ampiezza della pulsilità dell'LH. Infine, l'aromatizzazione del testosterone

in estradiolo a livello del tessuto adiposo determina livelli elevati di estradiolo sierico contribuendo all'inibizione del sistema ipotalamo-ipofisi-gonadi e diminuendo quindi la produzione di testosterone⁸. Il trattamento dell'ipogonadismo negli uomini con aumento della circonferenza della vita o obesità dovrebbe includere la perdita di peso. In particolare una perdita di peso superiore al 5-10% si associa a miglioramento significativo del testosterone sierico.

Concludendo l'obesità e lo stile di vita malsano, caratterizzato da scarsa attività fisica e introito alimentare eccessivo e sbilanciato, correlano con patologie importanti quali il diabete mellito tipo 2, l'ipertensione arteriosa la sindrome metabolica inoltre aumentano il rischio cardiovascolare e possono condurre ad infertilità sia nell'uomo che nella donna. L'approccio terapeutico all'obesità quindi non può prescindere da una educazione alimentare/sportiva, ma nei casi più gravi di obesità o nei casi obesità complicata da patologie dismetaboliche o della sfera sessuale, abbiamo a disposizione l'aiuto di una nuova categoria di farmaci, le incretine. Le linee guida AACE ci guidano nella scelta terapeutica più idonea per il singolo paziente (Fig.2)⁸.

Ricordiamo la famosa affermazione nel 1862 del filosofo Ludwig Feuerbach "*Noi siamo quello che mangiamo*". E' ormai scientificamente accertato che gli individui hanno un genoma unico, un insieme di informazioni genetiche depositate nella sequenza del DNA che influenza la loro risposta al cibo. Questo determina che ciascun individuo risponda all'alimentazione diversamente dagli altri. La genomica nutrizionale, che comprende la nutrigenetica e la nutrigenomica, esplora l'interazione tra la componente genetica, la dieta e le relative ricadute sulla salute di un individuo. La nutrigenetica studia l'impatto della variazione genetica individuale alla risposta di un individuo ai nutrienti alimentari, mentre la nutrigenomica indaga il modo in cui i componenti della dieta influenzano la regolazione e l'espressione dei geni. Lo scopo della nutrigenomica, in particolare, è quello di creare diete personalizzate basate sul profilo metabolico unico di un individuo, sul microbioma intestinale e sul corredo genetico per prevenire le malattie e promuovere la salute. La nutrigenomica ha il potenziale per rivoluzionare il campo della nutrizione combinando la praticità di un'alimentazione personalizzata con la conoscenza dei fattori genetici alla base della salute e della malattia. Pertanto, la nutrigenomica offre un approccio promettente per migliorare i risultati sanitari (in termini di prevenzione delle malattie) attraverso strategie nutrizionali personalizzate basate sulle caratteristiche genetiche e metaboliche di un individuo. Ad ogni modo mangiare con piacere, consapevolezza e in buona compagnia, respirando correttamente, masticare bene, preparare cibi genuini, meglio se a km 0, seguire un regime dietetico adatto alle proprie esigenze e a volte anche un sano digiuno intermittente possono essere in sintesi, alcune delle regole d'oro per mantenersi in salute a tavola.

DIAGNOSIS AND MEDICAL MANAGEMENT OF OBESITY				
DIAGNOSIS		COMPLICATION-SPECIFIC STAGING AND TREATMENT		
Anthropometric Component (BMI kg/m ²)	Clinical Component	Disease Stage	Chronic Disease Phase of Prevention	Suggested Therapy (based on clinical judgment)
< 25 < 23 in certain ethnicities waist circumference below regional/ethnic cutoffs		Normal weight (no obesity)	Primary	+ Healthy lifestyle: healthy meal plan/ physical activity
25–29.9 23–24.9 in certain ethnicities	Evaluate for presence or absence of adiposity-related complications and severity of complications	Overweight stage 0 (no complications)	Secondary	+ Lifestyle therapy: Reduced-calorie healthy meal plan/physical activity/ behavioral interventions
≥ 30 ≥ 25 in certain ethnicities	<ul style="list-style-type: none"> Metabolic syndrome Prediabetes Type 2 diabetes Dyslipidemia Hypertension Cardiovascular disease 	Obesity stage 0 (no complications)	Secondary	<ul style="list-style-type: none"> Lifestyle therapy: Reduced-calorie healthy meal plan/physical activity/ behavioral interventions Weight-loss medications: Consider if lifestyle therapy fails to prevent progressive weight gain (BMI ≥ 27)
≥ 25 ≥ 23 in certain ethnicities	<ul style="list-style-type: none"> Nonalcoholic fatty liver disease Polycystic ovary syndrome Female infertility Male hypogonadism Obstructive sleep apnea Asthma/reactive airway disease 	Obesity stage 1 (1 or more mild to moderate complications)	Tertiary	<ul style="list-style-type: none"> Lifestyle therapy: Reduced-calorie healthy meal plan/physical activity/ behavioral interventions Weight-loss medications: Consider if lifestyle therapy fails to achieve therapeutic target or initiate concurrently with lifestyle therapy (BMI ≥ 27)
≥ 25 ≥ 23 in certain ethnicities	<ul style="list-style-type: none"> Osteoarthritis Urinary stress incontinence Gastroesophageal reflux disease Depression 	Obesity stage 2 (at least 1 severe complication)	Tertiary	<ul style="list-style-type: none"> Lifestyle therapy: Reduced-calorie healthy meal plan/physical activity/ behavioral interventions Add weight-loss medication: Initiate concurrently with lifestyle therapy (BMI ≥ 27) Consider bariatric surgery: (BMI ≥ 35)

a. All patients with BMI ≥ 25 have either overweight or obesity stage 0 or higher, depending on the initial clinical evaluation for presence and severity of complications. These patients should be followed over time and evaluated for changes in both anthropometric and clinical diagnostic components. The diagnoses of overweight/obesity stage 0, obesity stage 1, and obesity stage 2 are not static, and disease progression may warrant more aggressive weight-loss therapy in the future. BMI values ≥ 25 have been clinically confirmed to represent excess adiposity after reevaluation for muscularity, edema, sarcopenia, etc.

b. Stages are determined using criteria specific to each obesity-related complication; stage 0 = no complication; stage 1 = mild to moderate; stage 2 = severe.

c. Treatment plans should be individualized; suggested interventions are appropriate for obtaining the sufficient degree of weight loss generally required to treat the obesity-related complication(s) at the specified stage of severity.

d. BMI ≥ 27 is consistent with the recommendations established by the US Food and Drug Administration for weight-loss medications.

Fig. 2: From AACE/ACE Obesity CPG, *EndocrPract.* 2016;22(Suppl 3)

Bibliografia

- Lattanzi P. I prodotti di frontiera. Il caso degli «integratori alimentari botanici», Napoli, 2019.
- Commissione europea. Comunicazione della Commissione sulla classificazione degli alimenti a fini medici speciali(2017/C 401/01).
- Ministero della Salute Direzione generale igiene, sicurezza alimenti e nutrizione Ufficio 4.Linee guida sugli alimenti a fini medici speciali (AFMS)https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2794_allegato.pdf.
- Russo L. Gli alimenti destinati ad una alimentazione particolare (c.d. “dietetici”). Trattato di diritto alimentare italiano e dell’Unione europea, Borghi P, Canforal, Di Lauro A, Russo L (a cura di), Il ed., Milano, 2024: 817-820.
- Lattanzi P. La definizione di alimento a fini medici speciali al vaglio della Corte di giustizia. *Rivista di diritto agrario* 2024, 1.
- Margherita d’Errico 1, Milena Pavlova 2, Federico Spandonaro. *Eur J HealthEcon.* 2022 Mar;23(2): 177-192.doi: 10.1007/s10198-021-01358-1
- Maria Masocchia, Valentina Minardia, Benedetta Contolia, Giada Minellib, Valerio Mannob, Luigi Cobellisc, Donato Grecod. *BolLEpidemiol Naz* 2023;4(1):1-8. doi: 10.53225/BEN_059
- W. Timothy Garvey et al AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. AACE/ACE Obesity CPG, *EndocrPract.* 2016;22(Suppl 3)
- HamzaIrfan. *CurrProblCardiol*2024 Jan;49(1 Pt A):102060. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102060
- Michael A. Nauck, David A. D’Alessio. *CardiovascDiabetol.* 2022; 21: 169.doi: 10.1186/s12933-022-01604-7
- van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al.Obesityaffects spontaneous pregnancy chances in subfertile,ovulatorywomen. *HumReprod.* 2008;23(2): 324-328.

Autonomia differenziata

Il 19 giugno scorso, il Parlamento ha approvato la Legge 26/06/2024 n. 86 “Disposizioni per l’attuazione dell’autonomia differenziata delle regioni a statuto ordinario ai sensi dell’articolo 116, terzo comma, della costituzione”, basata sul disegno di legge Calderoli. Prima di entrare, brevemente, nello specifico, ritengo necessario fare un piccolo richiamo alla storia del nostro SSN, nato nel 1978 con l’introduzione della Legge 833/78, che al primo comma dell’art. 1 recita: “La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell’individuo e interesse della collettività mediante il servizio sanitario nazionale”.

Si tratta, dunque, della istituzione di un servizio le cui caratteristiche fondamentali e continuamente ricordate in tutte le sedi ed in tutte le occasioni sono quelle di essere universale, equo e solidale.

Continuando a leggere, alla lettera a) del c. 2 dell’art. 2, si dice che il SSN persegue “il superamento degli squilibri territoriali nelle condizioni socio-sanitarie del paese”.

Il SSN ha dunque superato i 45 anni di età, e oggi più che mai è necessario tutelarlo per salvaguardarne, appunto, universalità, equità e solidarietà.

In questi 45 anni numerosi sono stati i governi centrali che si sono succeduti, di diverso colore politico nessuno escluso, a volte governi tecnici; sui quali si sono inserite amministrazioni regionali spesso di orientamento differente rispetto al governo nazionale, e altrettanto frequentemente molto diverse fra loro; stesso discorso per le province ed i comuni.

Sarà per questo, o forse per altri motivi, ma a mio giudizio ancora dobbiamo vedere governi, nazionali o locali, che abbiano lavorato con successo sul superamento degli squilibri territoriali.

Fatto sta che nel corso degli ultimi

trent’anni tutte le amministrazioni hanno concorso al defianziamento della sanità pubblica, defianziamento che ha raggiunto la vetta di circa 34 miliardi.

E che la spesa sanitaria rispetto al PIL, lungi dal raggiungere livelli ragionevolmente prossimi a quelli degli altri grandi Paesi europei, si è attestata intorno ad un gap di circa 3 punti percentuali rispetto a Francia e Germania.

È facile, da parte della politica, scaricare la responsabilità sulla fazione opposta con la consueta formula dell’avete governato più voi che noi, oppure -come dopo le elezioni- rivendicare di aver vinto tutti ovvero che hanno perso gli altri.

La verità vera, come ho già detto, è che hanno governato tutti, e che tutti hanno rappresentato l’opposizione.

In estrema sintesi, 45 anni di SSN sono serviti a perdere finanziamenti per 34 miliardi ma non a raggiungere “il superamento degli squilibri territoriali nelle condizioni socio-sanitarie del paese”.

Intanto, nel 2001, era intervenuta la riforma del titolo V° della Costituzione, che ha novellato l’articolo 116, segnatamente il terzo comma, con l’introduzione dell’autonomia differenziata.

Ecco, la riforma del titolo V° è stata davvero quanto di peggio mi potessi aspettare, almeno per la sanità. Si tratta solo della mia personalissima opinione, tuttavia suffragata da dati oggettivi ed oggettivamente difficili da negare. La creazione di tanti SSR quante sono le Regioni, proprio in conseguenza della possibilità di accedere alla legislazione concorrente, ha consentito a ciascuna regione di andare per conto suo, cosicché i cittadini italiani sono assistiti diversamente in funzione della loro residenza anagrafica. Questo, sinceramente, non mi piaceva prima, figuriamoci ora.

LORENZO DROANDI
Presidente Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo

corrispondenza:
chirurgi@omceoar.it

D'altra parte, non sorprende che un Ministro della Repubblica presenti un DDL per applicare quanto previsto dalla Costituzione. Può piacere o non piacere, ma non sorprende.

L'autonomia differenziata, prevista dal terzo comma dell'art. 116 della Costituzione, è il riconoscimento, da parte dello Stato, dell'attribuzione a una regione a statuto ordinario, che ne faccia espressa richiesta, di autonomia legislativa sulle materie di competenza concorrente (e anche in tre casi di materie di competenza esclusiva dello Stato). Non solo. Insieme alle competenze, le regioni possono anche trattenere il gettito fiscale, che non sarebbe più distribuito su base nazionale a seconda delle necessità collettive. Aspetto, anche questo, critico ancorché previsto dall'art. 119 [“I Comuni, le Province, le Città metropolitane e le Regioni hanno autonomia finanziaria di entrata e di spesa, nel rispetto dell'equilibrio dei relativi bilanci, e concorrono ad assicurare l'osservanza dei vincoli economici e finanziari derivanti dall'ordinamento dell'Unione europea.

I Comuni, le Province, le Città metropolitane e le Regioni hanno risorse autonome. Stabiliscono e applicano tributi ed entrate propri, in armonia con la Costituzione e secondo i principi di coordinamento della finanza pubblica e del sistema tributario. Dispongono di partecipazioni al gettito di tributi erariali riferibile al loro territorio”.]

L'art. 117 della Costituzione, poi, enumera le materie per le quali lo Stato ha legislazione esclusiva al secondo comma, mentre il terzo comma prevede ed enumera le materie di competenza concorrente. Tralasciando tutto il resto, interessa qui rilevare che la tutela della salute

è tra le materie di competenza concorrente, mentre è di competenza esclusiva dello Stato la “determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale” (lettera m comma 2 art. 117).

Uno dei nodi fondamentali è proprio questo dei livelli essenziali di prestazione (L.E.P.), che nei decenni trascorsi dalla riforma del titolo V° non si è ancora riusciti a definire.

Dal momento che l'autonomia potrà essere concessa a richiesta della Regione, appare di tutta evidenza che l'entità dei finanziamenti (cioè “livelli essenziali delle prestazioni”) andrebbe stabilita prima delle richieste di autonomia, in modo tale da avere chiaro di quante risorse ha bisogno ogni regione richiedente.

La Legge 86/2024 attribuisce delega al Governo a determinare, entro ventiquattro mesi dall'entrata in vigore della legge, i livelli essenziali delle prestazioni, mentre il trasferimento delle funzioni attinenti a materie riferibili ai LEP può essere deliberato soltanto successivamente alla determinazione dei livelli e relativi costi.

Il Ddl Calderoli non prevedeva questo, ma è stato modificato anche in conseguenza di richiami, da parte di settori della maggioranza, alla necessità di perseguire universalità, equità, giustizia sociale e solidarietà.

Ben vengano queste modifiche. Ma, allora, perché i dubbi? Per quanto mi riguarda, si tratta di un dubbio storico.

La storia ci insegna che, in Italia, i decreti attuativi spesso hanno gestazioni ben più lunghe del previsto o prescritto. Stiamo ancora aspettando i decreti attuativi della Legge 3/2018, meglio nota come Legge Lorenzin. Se tanto mi da tanto...

Autonomia differenziata e salute

Differentiated autonomy and health■ **Problematiche affrontate**

Il 23 gennaio 2024 (definito “il martedì nero della Repubblica Italiana”) è stato approvato alla Camera dei Deputati il DL Calderoli che introduce nell’ordinamento istituzionale della Repubblica Italiana il principio dell’Autonomia Differenziata, sviluppando quanto già previsto nel Titolo V della Costituzione in materia di competenze delle regioni, già oggetto di modifica costituzionale con la legge 3/2001.

Il DL Calderoli introduce la possibilità per le regioni a statuto ordinario di avocare la piena competenza, assumendone la gestione, di 23 materie - tra cui sanità, lavoro, ambiente,... - utilizzando a tal fine il gettito fiscale di ciascuna regione, con la previsione di un meccanismo di salvaguardia basato sui Livelli Essenziali delle Prestazioni (LEP) che saranno emanati dal Governo entro due anni dalla approvazione della legge e che per la Sanità sono già stati anticipati dalla approvazione dei Livelli Essenziali di Assistenza.

La discussione in Senato del DL Calderoli è stata calendarizzata per il 29 aprile con un serrato programma dei lavori il che ne fa prevedere l’approvazione entro il mese di maggio 2024.

La presentazione del disegno di legge ha dato luogo ad un acceso dibattito sui suoi molteplici effetti e si sono attivati a livello nazionale diverse forze politiche, comitati ed associazioni che si sono associati in una unione di scopo che ha preso il nome di Comitati per il ritiro di ogni autonomia differenziata, l’unità della Repubblica e l’uguaglianza dei diritti (canale you tube @NoadogniAD), producendo:

a) seminari on line volti ad analizzare gli impatti non solo in sanità, tra cui:
- “Autonomia Differenziata e Ambiente” del 16 novembre con Gaetano Benedet-

to (WWF);

- “Autonomia Differenziata e Premierato”, con Gaetano Azzariti, il 4 dicembre 2023;

- “Autonomia differenziata e Salute” con Gian Luigi Trianni e Gianni Tognoni il 18 gennaio 2024;

- “Donne e autonomia differenziata: nessun problema?”, giovedì 15 febbraio;

- “L’Autonomia Differenziata fa male anche al NORD”, Convegno Nazionale del 24 febbraio a Milano in cui si è parlato di livelli essenziali delle prestazioni, contratti e privatizzazioni;

b) una nutrita serie di 28 manifestazioni culminate nella organizzazione a Napoli il 16 marzo di una manifestazione nazionale che ha visto la presenza di migliaia di cittadini, con un ruolo forte delle regioni del SUD Italia che temono un ulteriore ampliamento delle disuguaglianze nella salute e nell’assistenza per effetto della sua approvazione.

In questa sede ci si propone di fornire una prima sintesi delle valutazioni emergenti nel dibattito politico sugli effetti di tale legge descrivendone gli impatti potenziali sul funzionamento del SSN e sul diritto alla salute.

■ **Materiali e metodi**

Per cogliere gli effetti potenziali di tale disegno di legge sul diritto alla salute e sul funzionamento del SSN si è scelto di fare riferimento a:

- eventi seminariali dedicati a illustrarne gli effetti potenziali, tra cui il seminario on line su “Autonomia differenziata e salute” (la cui intera registrazione è disponibile su canale you tube @Noadogni AD) del 19 gennaio 2024 organizzato dai Comitati per il ritiro di ogni autonomia differenziata, l’unità della Repubblica e l’uguaglianza

CARLO ROMAGNOLI

Medico igienista

Per corrispondenza:
surfcasting.dakhla@gmail.com

za dei diritti, che ha fornito approfondite analisi sugli effetti dell'approvazione del DL Calderoli sul diritto alla salute, grazie ai due interventi centrali di Gian Luigi Trianni di Medicina Democratica e di Gianni Tognoni della Fondazione Basso, nonché ad altri 9 più sintetici contributi forniti da un gruppo selezionato di sindaci del Nord, Centro e Sud Italia, sindacalisti di categoria e della CGIL, operatori sanitari e della società civile;

- elaborazioni di società scientifiche come GIMBE, che hanno prodotto valutazioni ad hoc di cui qui sarà preso in esame il report "L'autonomia differenziata in sanità" del 22 marzo 2024¹.

■ Risultati

Di seguito vengono presentate sintetiche analisi di contenuto dei materiali di cui si è parlato nella sezione precedente.

A) Interventi tenuti al Seminario "Autonomia Differenziata e salute": principali punti chiave e la titolarità di chi li ha espressi.

A.1) Le principali modificazioni istituzionali comportate dalla AD

- La AD rappresenta il punto di arrivo della riforma del Titolo V della Costituzione approvata nei primi anni 2000 e nonostante fosse chiara la relazione tra le due controriforme, 20 anni sono passati invano, senza che nulla venisse fatto a sinistra per porre rimedio a questo processo eversivo che modifica in profondità la forma Stato consegnandoci un confuso e dannoso passaggio ad uno stato federale, con ciò disarticolando sostanzialmente gli assetti costituzionali (C Paglione Sindaco Capracotta).

- Si tratta di una controriforma eversiva degli art 3, 4 e 5 della Costituzione dato che da martedì 23 gennaio in poi la Repubblica non garantirà più i diritti fondamentali in modo unitario indipendentemente dal luogo di nascita né rimuoverà i fattori che ne ostacolano il godimento effettivo (GL Trianni MedDem; Finiguerra Sindaco Cassinetta di Lugagnano Mi).

- AD pone fine all'unità nazionale (C Paglione Sindaco Capracotta)

- AD aggraverà lo spopolamento dei piccoli comuni un fenomeno nazionale su cui si è già pronunciato l'ANCI dato che il personale sanitario che già ora è presente in modo insufficiente in molti territori periferici, si ridurrà ulteriormente in quanto richiamato dai maggiori compensi nelle regioni più ricche (C Paglione Sindaco Capracotta);

- Lombardia, Veneto ed Emilia Romagna che sono già pronte ad applicare la AD sono specificamente autorizzate a farlo fin da subito, il che crea immediatamente una condizione differenziale tra territori nazionali, con regioni che non sono pronte ad imboccare questa via, non hanno le capacità amministrative per le loro pic-

cole dimensioni o in quanto rifiutano di farlo dati gli effetti penalizzanti (GL Trianni Med Dem).

A.2) Gli effetti sul servizio sanitario nazionale e sulla salute di chi in Italia vive e lavora

- La AD amplia le disuguaglianze nel diritto alla salute, già ora inaccettabili se si considerano le differenze nella speranza di vita, nella speranza di vita in salute e nella equità di accesso alle cure efficaci tra regioni del Sud e Regioni del Centro Nord (GL Trianni Med Dem, G Tognoni Fond. Basso; C.Palermo ANAAO; F Palmeggiano FP CGIL; C Paglione Sindaco Capracotta, F Cordiano Pres Cons, Com.);

- AD funzionale alla ulteriore privatizzazione del SSN già strangolato finanziariamente e funzionalmente attraverso una serie di lacci e laccioli inseriti in Legge finanziaria, Decreto milleproroghe ed ora dall'approvazione del DL Calderoli, sui cui effetti risulta solo "di facciata" l'emendamento fatti approvare da Fratelli di Italia per garantire risorse alle regioni svantaggiate dalla AD tra regioni (GL Trianni Med Dem);

- l'approvazione della AD determina nel SSN una fase prolungata di malattia **la cui terapia può essere efficace solo facendo del "martedì nero" il punto di partenza per azioni collettive di resistenza, antagonismo e opposizione, fino all'annullamento della controriforma**, una battaglia di lungo periodo (G Tognoni Fond. Basso);

- l'approvazione della AD sottrae la sanità, che pure era stata prevista come centrale tra i diritti costituzionalmente garantiti, dall'area dei diritti e ne fa parte della gestione economica con segnandola "all'area dell'Amministrazione" cui va sottratta (G Tognoni Fond. Basso);

- la diversità dei bilanci effettivamente disponibili nelle varie regioni per tutelare la salute produce effetti sulla salute delle persone che va messa al centro nel fornire e leggere i dati sulle attività del Servizio Sanitario -esempio liste di attesa di x giorni in una determinata regione- in effetti sulla salute delle persone: quante persone con malattie gravi si vedono negato l'accesso alle prestazioni efficaci? (G Tognoni Fond. Basso);

- le regioni diventano Agenzie della privatizzazione e smantellamento del SSN (GL Trianni MD);

- i livelli essenziali di assistenza (LEA) introdotti in sanità dal 2003 e aggiornati nel 2017 sono garantiti in modo sostanzialmente diverso nelle varie regioni italiane, con forti dislivelli tra sud e Nord Italia nel godimento effettivo dell'equità di accesso alle cure efficaci (Trianni Md, Gianni Tognoni Fond. Basso);

- l'applicazione dei LEA dal 2003 ad oggi nonostante l'aggiornamento del 2017 non ha contribuito alla perequazione dell'equità di accesso tra regioni del Nord, del Centro e del Sud Italia (Flamini Forum diritto alla salute);

- l'introduzione della AD determinerà effetti negativi sulla salute anche se si realizzasse uno stralcio della sanità dalle materie delegate alle regioni ordinarie come chiesto da GIMBE, in quanto tra le 23 materie delegate ve ne sono molte (es. lavoro, ambiente, istruzione, ecc) che sono potenti determinanti di salute (GL Trianni Med Dem);

- il numero chiuso nell'accesso all'istruzione universitaria per i medici va criticato sia sul piano concettuale in quanto offesa all'intelligenza dei nostri giovani (Cordiano Pres. Consiglio comunale Cinquefondi) sia perché garantisce condizioni di non "concorrenza" tra i medici soprattutto di base (A Madera, medico chirurgo che fa "privato puro"); su questo tema l'ANAAO, in quanto sindacato di categoria, dissente sostenendo, dati alla mano che nei prossimi 10 anni andranno in pensione circa 110-115 mila medici mentre ne saranno formati circa 140.000 per cui per il suo sindacato la pleora medica va evitata, mentre la carenza in prospettiva riguarda la dotazione di personale infermieristico e del comparto (C Palermo ANAAO);

- enfatizzando la concorrenza tra le regioni, l'assistenza ai residenti rappresenta un costo, quella ai migranti per motivi di salute un guadagno (A Madera medico chirurgo che fa "privato puro")

- sicuramente la AD attiverà una migrazione di personale sanitario verso le regioni più ricche con spoliamento di personale qualificato in quelle più povere e conseguente riduzione quali quantitativa della loro capacità di assistenza sanitaria (C Palermo ANAAO);

- AD privatizza e disarticola la contrattazione sindacale e peggiorerà la contrattazione sanitaria, creando gabbie salariali date le diverse disponibilità economiche degli enti regionali (C Palermo ANAAO; F Palmeggiano FP CGIL);

- la privatizzazione neoliberista è in effetti iniziata nel 1992 con la creazione delle aziende sanitarie da parte di De Lorenzo e si è poi approfondita con la apertura ai fondi integrativi introdotta dalla Bindi nel 1999, temi affrontati nel documento nazionale della FP CGIL "La salute che vogliamo" (reperibile on line) (F Palmeggiano FP CGIL); sul tema F Cordiano, Pres. Consiglio Comunale Cinquefondi) ricorda che l'inserimento di fondi ed assicurazioni nella contrattazione collettiva è stato operato dalla CGIL di Landini al quale secondo Palmeggiano la FP CGIL sta chiedendo di introdurre opportune correzioni;

- la programmazione sanitaria negli ultimi 20 anni è stata sostanzialmente sbagliata a causa dell' analfabetismo istituzionale e costituzionale e della pochezza della classe politica che ha diretto il Paese (E Donti Cittadinanza Attiva Lazio);

- insistere sulla privatizzazione dei servizi sanitari no-

nostante l'evidenza disponibile sulla maggiore mortalità che affligge i pazienti da loro trattati è un indicatore di irrazionalità dei decisori nonché la prefigurazione del maggiore rischio di morte che attende i cittadini che vi si rivolgeranno (F Cordiano Pres. Cons. Com. Cinquefondi);

B) Report della fondazione Gimbe su autonomia differenziata, DDL Calderoli e salute

Riportiamo qui i punti e le criticità salienti di quanto elaborato da GIMBE¹ con particolare riferimento agli effetti sulle diseguaglianze di salute e di assistenza.

"..... Lo stato verifica annualmente lo stato di attuazione dei LEA: dalle tabelle risulta che nelle prime dieci posizioni non vi sono regioni del Sud; solo nel 2020 si aggiunge la Puglia e nel 2021 si aggiungono Abruzzo e Basilicata. Anche i LEA (come i LEP) sono stati introdotti col Titolo V nel 2001: forse nella testa di qualche legislatore dovevano garantire l'uniformità delle prestazioni su tutto il territorio, ma non è andata così. Le disparità nell'erogazione delle cure non sono state sanate, ma si sono anzi aggravate. Non si può nemmeno dire che le ricognizioni che vengono annualmente fatte siano precise nel rispecchiare lo stato di salute delle popolazioni, perché l'Alto-Adige/Sudtirolo che non è tra le regioni virtuose, può vantare un buon stato di salute della sua popolazione. Il mancato rispetto dei LEA, soprattutto al Sud è dovuto alla penuria di servizi sanitari e risorse sia umane che finanziarie.

Nel 2022 l'aspettativa di vita alla nascita era di 82,6 anni (media nazionale). Gli estremi tra le regioni si avevano, nella Provincia autonoma di Trento con 84,2 anni e in regione Campania con 81 anni: un gap quindi di 3,2 anni. In tutte le 8 Regioni del Mezzogiorno l'aspettativa di vita è inferiore alla media nazionale, indice della bassa qualità dei servizi sanitari regionali, della difficoltà di accesso agli stessi, della scarsa diffusione di interventi di prevenzione primaria e secondaria e della mancanza di risorse.

La mobilità sanitaria da Sud verso Nord. A fronte del cattivo stato delle strutture del sud aumentano i pazienti che emigrano per farsi curare al Nord. Nel periodo 2010-2021 tutte le Regioni del Sud ad eccezione del Molise (Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Puglia, Sardegna e Sicilia) hanno accumulato complessivamente un saldo negativo pari a € 13,2 miliardi, mentre il saldo attivo lo hanno presentato proprio le tre Regioni che hanno già richiesto le maggiori autonomie. Nel 2021 su € 4,25 miliardi di valore della mobilità sanitaria, il 93,3% della mobilità attiva si concentrava in Emilia-Romagna, Lombardia e Veneto, mentre il 76,9% del saldo passivo gravava su Calabria, Campania, Sicilia, Lazio, Puglia e Abruzzo

Pazienti che richiedono l'assistenza domiciliare integrata (ADI). In quasi tutto il paese le attività ADI non corrispondono alla richiesta, che ovviamente è destinata ad aumentare perché saremo sempre più anziani. Entro marzo 2023 avrebbero dovuto essere assistiti in ADI 296 mila pazienti over 65, ma la scadenza è slittata

di 12 mesi per le grosse differenze regionali nella capacità di erogare l'assistenza domiciliare, a cominciare dal Centro-Sud. Per assistere almeno il 10% della popolazione over 65 in ADI il PNRR si è posto allora l'obiettivo di aumentare il numero delle persone prese in carico passando da 296 mila pazienti a oltre 808 mila. Tale obiettivo è difficilissimo da raggiungere al Centro-Sud. Mentre infatti, Emilia-Romagna, Toscana e Veneto per raggiungere il target 2026 devono aumentare i pazienti ADI rispettivamente del 35%, del 42% e del 50%, al Centro-Sud i gap sono abissali: la Campania deve incrementarli del 294%, il Lazio del 317%, la Puglia del 329% e la Calabria addirittura del 416%.

Problemi nell'attuazione della Missione Salute del PNRR. Data la situazione di disuguaglianza delle regioni del centro-sud rispetto al Nord, che si aggraverà con l'AD il PNRR incontrerà parecchie difficoltà di attuazione nei 21 sistemi sanitari regionali, per la carenza di personale infermieristico, per la diversa capacità organizzativa e di intervento delle regioni, per la diversa dotazione di partenza delle strutture - Case di Comunità, Centrali Operative Territoriali, Ospedali di Comunità - di cui, tra l'altro, è prevista la ulteriore riduzione. Anche perché questo governo e il DDL Calderoli non hanno previsto di utilizzare il PNRR, per perseguire il riequilibrio territoriale e il rilancio del Sud.

In sintesi, secondo Cartabellotta presidente GIMBE: "L'autonomia differenziata non potrà mai ridurre le disuguaglianze in sanità, perché renderà le Regioni del Centro-Sud sempre più dipendenti dalle ricche Regioni del Nord, le quali a loro volta rischiano di non essere più in grado di far fronte alle richieste dei propri cittadini e di quelli in mobilità. Ovvero, l'autonomia differenziata non solo porterà al collasso della sanità del Mezzogiorno, ma darà anche il colpo di grazia al SSN, causando un disastro sanitario, economico e sociale senza precedenti. Stiamo di fatto rinunciando alla più grande conquista sociale del Paese e ad un pilastro della nostra democrazia solo per un machiavellico 'scambio di cortesie' nell'arena politica tra i fautori dell'autonomia differenziata e i fiancheggiatori del presidenzialismo. Due riforme che, oltre ogni ragionevole dubbio, spaccheranno l'unità del Paese Italia".

■ Discussione

Le schematiche note con cui ho cercato di riportare la ricchezza del dibattito prodotto nel seminario su "Autonomia Differenziata e Salute" promosso dai Comitati contro ogni AD e nel Report GIMBE, si propongono di produrre informazione in primo luogo sulla profonda eversione che caratterizza in questa fase l'azione di capitale finanziario e classe media.

Sul piano dell'analisi politica strutturale occorre osservare che l'Autonomia Differenziata rappresenta il portato (mai definitivo perché al peggio non c'è mai fine...) delle distorsioni legate all'incapacità di classe media e capitale finanziario di garantire l'interesse generale, preferendo dare sviluppo a interessi particolari: "prima" gli italiani, i francesi, gli inglesi, ect..." è lo slogan che

l'estrema destra sventola dagli anni Ottanta e che ormai è diventato patrimonio delle istituzioni. Le politiche di preferenza nazionale, rivolte teoricamente solo ai non italiani (immigrati, ma anche ai cittadini europei di origine non occidentale, in particolare ai musulmani) si stanno a loro volta convertendo in politiche premiali per le regioni ricche a scapito di quelle povere, proponendo quella che Etienne Balibar definisce "ipotesi coloniale generalizzata" e "colonizzazione del centro", creando in ogni stato il suo Sud in cui esercitare politiche di differenziazione² che sono politiche sostanzialmente razziste.

Secondo Gilles Deleuze e Felix Guattari "...quando il capitalismo ha completato la conquista, la divisione e la colonizzazione del mondo geografico - diventando così planetario - comincia a ricolonizzarlo o a colonizzare il proprio centro", creando "terzi mondi interni"³.

L'ipotesi della colonizzazione generalizzata è diversa dal concetto di neocolonialismo, che si limita a definire le nuove modalità del colonialismo, ma traccia il divario Nord/Sud in quanto tale anche nei paesi del Centro in quanto inizia a "colonizzare" anche la composizione di classe dei Paesi del Nord perché il lavoro deve tornare a essere "servile"⁴.

La via maestra disegnata nella legge istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale per perequare le disuguaglianze di salute e di assistenza tra Nord e Sud Italia, ovvero il Piano Sanitario Nazionale, appare pienamente disarticolata, facendo sì che le misure previste in finanziaria siano caratterizzate da parzialità ed episodicità e non possano avere effetti strutturali sul degrado del diritto alla salute, così come, stanti gli attuali livelli di presenza del privato convenzionato, della spesa Out of Pocket delle famiglie e lo sviluppo della spesa intermedia da Fondi e assicurazioni sanitarie grazie agli accordi contrattuali, gli aumenti dei finanziamenti per la sanità si configurano come supporto al trasferimento a questo settore di importanti quote di fondi e quindi come supporto allo stabilizzazione della privatizzazione in sanità.

I cambiamenti nella forma Stato sono rilevanti e impattano sicuramente gli scenari su cui i cittadini si troveranno a produrre resistenza e antagonismo secondo le indicazioni di Gianni Tognoni nel seminario analizzato ed a proporre soluzioni per garantire il diritto alla salute mentre le regioni del Nord prenderanno il largo e lasceranno indietro il resto d'Italia, perché secondo la sciagurata valutazione di Sabino Cassese è giusto che "chi ha le gambe per correre più veloce, lo faccia".

Bibliografia

- 1) GIMBE Report_Osservatorio_GIMBE_2024_02_Autonomia_differenziata_in_sanita-1.pdf .
- 2) Balibar E Equaliberty, political essays. Duke University Press 2014 pag 316
- 3) Deleuze G e Guattari F: Millepiani. Castelvecchi 1980, p. 645
- 4) Lazzarato M Hacia una nueva guerra civil mundial? Ciudad Autonoma de Buenos Aires, Tinta Limon 224, pp 288, 2024.

Colpa professionale medica e rischi in sanità: valutazione dei rischi e trasferimento assicurativo.

Medical professional negligence and risks in healthcare: risk assessment and insurance transfer.

Nel corso dell'interessante seminario di studio tenutosi lo scorso giovedì 5 Ottobre presso la sede dell' Ordine dei Medici di Napoli, il dott. Ruffolo ha aperto il convegno evidenziando che oggi si parla molto di carenza di medici nel SSN, di fuga di medici all'estero, di problematiche assicurative sia delle strutture ma anche degli specialisti, in particolar modo degli anestesisti, ginecologi, chirurghi, senza escludere le tassazioni e le trattenute Empam che sono aumentate successivamente alla carenza di medici, nonché le interferenze politiche.

Tali problematiche sono state messe in correlazione con l'approvazione della **Legge . 8 marzo 2017, n. 24 (c.d legge Gelli - Bianco)**. Il legislatore ha inteso porre argine agli aspetti disfunzionali relativi al rapporto fiduciario che dovrebbe essere alla base del rapporto medico-paziente, che rischiavano di inficiare la qualità e l'affidabilità delle cure prestate in ambito sanitario; tale normativa disciplina gli obblighi risarcitori e i relativi procedimenti giudiziari, civili e penali, nei casi sempre più frequenti di **medical malpractice**.

Il moderatore del convegno, il magistrato dott. **Sergio Zeuli** ha evidenziato che la riforma si è anche posta l'obiettivo di superare i problemi interpretativi della precedente legge (**cd Balduzzi**), ed in particolare facendo chiarezza sulla distinzione tra colpa lieve e colpa grave, sulla configurabilità della colpa grave a fronte del rispetto delle linee guida, alla rilevanza delle cosiddette buone pratiche, all'applicazione della responsabilità contrattuale e della responsabilità extra-contrattuale .

E' stato sottolineato dall'**Avv. Maurizio Hazan** che l'intervento riformatore possa aver peggiorato il quadro rispet-

to alla legge Balduzzi, aumentando gli spazi di discrezionalità giudiziaria e, inversamente, riducendo le certezze degli operatori sanitari, soprattutto laddove si è inteso superare la distinzione tra colpa lieve e colpa grave in riferimento alle linee guida.

Nel suo interessante ed apprezzato intervento il Magistrato **Dott. Ciro Capasso** ha sottolineato che la Legge Gelli-Bianco prova a dissipare i dubbi interpretativi; in essa viene sostenuta un'implementazione del sistema delle linee guida: si prevede che i sanitari devono attenersi alle indicazioni ivi contenute (*salve le specificità del caso concreto*) .

A riprova della indubbia complessità giuridica della RC-MEDICA ci si è soffermati sulla interpretazione di alcune sentenze della Cassazione Penale in tema di responsabilità medica, la cui più interessante ai fini della Responsabilità Medica è stata la seguente :

In presenza di due alternative terapeutiche, il medico è tenuto a scegliere la soluzione meno pericolosa per la salute del paziente, con la conseguenza che egli è responsabile, in caso di complicazioni, e nonostante l'osservanza delle regole dell'arte, per imprudenza, ove adotti l'alternativa più rischiosa. (Cass. Pen. Sez. 4, n. 12968 del 12/11/2020, dep.06/04/2021)

Ma il dato caratterizzante il Convegno è stato l' intervento interdisciplinare da parte sia del chirurgo **Prof. Carlo De Werra** il quale ha illustrato le problematiche sanitarie e le cause riferite al verificarsi di una Infezione (SSI) e di una complicanza in ambito chirurgico, che l'intervento assai apprezzato per la consueta chiarezza espositiva del **Prof. Luigi Pastorelli** che ha illustrato la filosofia dell' approccio e la specifi-

PASQUALE RUFFOLO

già Ordinario INT-Napoli, Presidente ISDE-Pompei, Specialista in Chirurgia Toraco-Polmonare, in Chirurgia Oncologica ed in Endocrinochirurgia

corrispondenza:
nino.ruffolo100@gmail.com

cià della propria Metodica **LER-Law Engineering Risk** applicata a tale ambito sanitario, la quale permette di ottenere una significativa riduzione della frequenza di accadimento di un evento avverso.

Il Prof. Pastorelli ha sottolineato come tale metodica **LER-Law Engineering Risk** integri non solo l'approccio classico all'Analisi dei Rischi in quanto rappresenta non solo un efficace supporto ad una più efficace identificazione e gestione dei rischi, ma permette un efficace trasferimento assicurativo dei suddetti rischi. Tale aspetto del trasferimento assicurativo del rischio sanitario è stato considerato assai interessante da parte dei partecipanti al Convegno, i quali hanno chiesto delucidazioni ed esempi pratici al Prof. Pastorelli, il quale ha illustra-

to anche le ragioni per le quali il settore assicurativo si era ritirato dal settore sanitario, e ha citato alcuni esempi di applicazione di tale analisi dei rischi in Svizzera ed in Francia, nella consapevolezza che conoscere l'ambito e l'esperienza sovranazionale sarà sempre più importante per gli operatori sanitari. Ciò anche in relazione al massivo fenomeno del cosiddetto turismo sanitario (ovvero la sempre maggiore presenza di cittadini di Paesi europei, ma principalmente di Paesi extra-UE che vengono a curarsi nel in Italia) che sta creando delle conseguenze importanti, sia a livello economico che giuridico. Il convegno si è concluso con la domanda finale rivolta non solo ai relatori, ma anche ai colleghi presenti in aula: Quali interventi sono necessari per far sì che la sanità italiana possa riprendersi? Nessuno dei presenti è intervenuto.

Nuovi OGM, vecchie idee

*New GMOs, old ideas***Riassunto**

La Commissione UE ha proposto di deregolamentare le piante ottenute con le NGT, *New Genomic Techniques* (in Italia dette TEA, Tecniche di Evoluzione Assistita), dette anche “nuovi OGM”. Se passerà la proposta, le piante NGT potranno essere rilasciate senza valutazione dei rischi ecologici e sanitari, né tracciabilità né etichettatura. Ciò porrebbe fine al principio di precauzione, inoltre porterebbe a: contaminazione genetica dell’agricoltura e della biodiversità europea, maggiori costi per i coltivatori causa il brevetto sulle varietà editate, accresciuta dipendenza dalle *corporation* dell’agribusiness, impossibilità per i cittadini di conoscere la qualità dei loro cibi. Tale scelta irreversibile sta passando nel silenzio dei media e senza dibattito scientifico. I risultati sperimentali rivelano l’intrinseca non-precisione dell’editing, e la sua sostanziale non-equivalenza con la mutazione naturale. Queste tecniche sono inoltre basate su un modello ancora riduzionista, che non tiene conto delle interazioni evolutive DNA-ambiente.

Parole chiave: nuovi OGM, deregolamentazione, editing genomico, effetti non voluti on- e off-target, riduzionismo genetico

Abstract

The EU Commission has proposed to deregulate plants obtained by NGT, New Genomic Techniques (in Italy called TEA, Tecniche di Evoluzione Assistita), also known as “new GMOs”. If the proposal passes, these plants could be released without environmental and health risk assessment, traceability or labeling. This would end the precautionary principle; moreover, it would lead to: genetic contamination of European agriculture and biodiversity, increased costs for growers due to the patenting of edited varieties,

increased dependence on agribusiness corporations, and inability for citizens to know the quality of their food. This irreversible choice is passing in media silence and without scientific debate. Experimental results reveal the inherent non-precision of editing, and its substantial non-equivalence with natural mutation. These techniques are also based on a still reductionist model, which doesn’t take into account evolutionary DNA-environment interactions.

Keywords: *new GMOs, deregulation, genome editing, unintended on- and off-target effects, genetic reductionism*

■ La proposta di deregolamentare le piante ottenute con le Nuove Tecniche Genomiche

Forse stanno per fare il loro ingresso nei campi e sulle mense d’Europa gli organismi prodotti con le Nuove Tecniche Genomiche (NGT, *New Genomic Techniques*, fondamentalmente editing genomico e secondariamente cisgenesi; in Italia sono dette anche TEA, Tecniche di Evoluzione Assistita), spesso denominati “i nuovi OGM”. Se sarà approvato in via definitiva il regolamento proposto dalla Commissione europea¹ nel luglio 2023, le piante prodotte con le NGT saranno de-regolamentate, cioè sottratte alla attuale normativa che regola il rilascio deliberato di Organismi Geneticamente Modificati (OGM) (Direttiva 2001/18²). A quel punto, le piante editate potranno essere immesse nell’ambiente e sul mercato senza un’adeguata valutazione dei rischi ecologici e sanitari, e non saranno soggette agli obblighi di tracciabilità né di etichettatura valevoli per gli OGM.

Una tale scelta - alla quale i singoli stati membri dell’UE non avrebbero più il

DANIELA CONTI

Scienze Biologiche,
autrice del blog www.nuovabiologia.it

corrispondenza:
danielaconti4@gmail.com

diritto di opporsi - avrebbe conseguenze irreversibili per l'intero sistema agroalimentare e per tutta la biodiversità d'Europa. Tra i danni prevedibili, in primo luogo v'è la probabile contaminazione genetica degli ecosistemi e di tutta l'agricoltura, sia biologica che convenzionale, soprattutto un domani che queste piante fossero coltivate su grandi estensioni di territorio. La contaminazione sarebbe accompagnata da possibili strascichi giudiziari, legati alle pretese di risarcimento da parte delle multinazionali per "uso illegale" dei loro semi brevettati. Poi v'è l'aumento dei costi per i coltivatori delle varietà proprietarie (negli USA il costo delle sementi OGM è aumentato nel tempo del 450%), e l'aggravarsi della dipendenza dalle grandi *corporation* sementiere e dai giganti dell'agribusiness. Infine, ma non certo ultima, v'è la totale impossibilità per i cittadini di conoscere la reale qualità degli alimenti che consumano. Tutto ciò a fronte di promesse miracolistiche sui nuovi OGM, promesse che ad oggi nessuno è in grado di garantire che si realizzeranno davvero.

Nonostante la gravità delle possibili conseguenze, la proposta di deregolamentazione sta passando nel quasi totale silenzio dei media e nell'assenza - questa sì totale - di un vero dibattito scientifico. L'"informazione" si riduce a una narrazione rassicurante per cui non si tratterebbe di OGM, ma di organismi ottenuti con tecniche in grado di riprodurre così fedelmente la mutazione naturale, che i loro prodotti possono essere ritenuti equivalenti alle piante naturali e perciò stesso **sicuri a priori**.

Sulla base di questi assunti, la Commissione ha proposto alcuni criteri per distinguere i prodotti delle NGT in due categorie, la prima delle quali - NGT 1 - sarebbe riconosciuta totalmente equivalente alle piante naturali, e perciò esente dalla valutazione dei rischi ambientali e sanitari, e dagli obblighi di tracciabilità ed etichettatura previsti dalla normativa vigente. Il primo criterio perché una pianta editata rientri nella categoria NGT 1 è che nel suo DNA non vengano modificati più di 20 nucleotidi (come è noto, basta la mutazione di un singolo nucleotide per avere una proteina alterata). I criteri successivi ammettono poi delezioni, inserzioni e inversioni di segmenti di DNA di qualunque lunghezza. Questi criteri sono stati denunciati come totalmente ascientifici da centinaia di [scienziati](#)³. Secondo la stima dell'Agenzia federale tedesca per la Protezione dell'Ambiente, ben il 94% delle piante oggi ottenute con le NGT ricadrebbe nella categoria 1.

■ Le parole d'ordine smentite dai dati sperimentali

Il nodo della questione è dunque definire se i prodotti delle Nuove Tecniche Genomiche siano o meno Organismi Geneticamente Modificati. La proposta della Commissione UE tendenzialmente stravolge l'impianto della Direttiva 2001/18 imperniata su una definizione di OGM - confermata da due sentenze della Corte di Giustizia europea - fondata sul processo tecnologico per ottenere l'organismo modificato, e non sulla somi-

glianza (supposta equivalenza) fra il prodotto finale e l'organismo naturale di partenza. Trattandosi di tecniche di ingegneria genetica sia per i "vecchi" sia per i "nuovi" OGM, dirimere la questione non è semplice. Qui può essere utile rivedere, in estrema sintesi, le principali differenze fra l'editing genomico e le tecniche di ingegneria genetica che l'hanno preceduto.

La differenza principale consiste nel fatto che gli OGM di prima generazione si ottengono (ancora oggi) mediante transgenesi, cioè inserendo sequenze di DNA estraneo (= di una specie diversa) in posizioni casuali del genoma della specie da modificare, non esistendo in esso loci corrispondenti. L'editing genomico - la NGT più diffusa - è una tecnica di cisgenesi: il suo obiettivo non è inserire sequenze di DNA estraneo, ma di intervenire sul DNA entro specie, o specie affini, mediante la mutagenesi mirata di sequenze prescelte dal ricercatore. (Tutto questo almeno in teoria, come vedremo fra poco.) Questa è precisione nella scelta del bersaglio. Nella quasi totalità delle applicazioni sulle piante, l'editing utilizza il sistema a due componenti CRISPR/Cas9, scoperto nei batteri. La prima componente consiste in un RNA controllato dalle sequenze CRISPR (evolutive conservate), detto RNA guida, costruito in laboratorio con sequenza complementare alla sequenza genica da modificare. La seconda componente dell'editing è una nucleasi chiamata Cas (= proteina associata a CRISPR), che esiste in varie forme, ma la più usata per editare le piante è Cas9, che taglia entrambi i filamenti del DNA.

L'RNA guida trasporta sulla sequenza da editare la proteina Cas9, che qui giunta provoca nel DNA una rottura a doppio filamento. A questo punto intervengono i meccanismi di riparazione del DNA insiti nella cellula (nelle piante prevale il tipo detto ricongiunzione non-omologa delle estremità), meccanismi che sono per loro natura imprecisi. Cioè le rotture nel DNA sono riparate con l'inserzione o la delezione casuale di nucleotidi. Ne consegue che i geni così editati spesso non sono più funzionali e si parla di "knock out" genico; in molti esperimenti è proprio questo il risultato che il ricercatore vuole ottenere. Tuttavia, i processi riparativi casuali del DNA spesso danno origine a sequenze anomale imprevedibili, che possono portare a proteine sconosciute dai possibili [effetti dannosi](#)^{4,5}.

Le parole d'ordine con cui si giustifica l'assunto che le piante NGT non sarebbero OGM - ovvero la pretesa precisione dell'editing mediante CRISPR/Cas e la supposta equivalenza fra editing e mutazione naturale - non reggono alla prova dei risultati sperimentali. E' bene ricordare che i rischi generati dall'applicazione alle piante dell'editing con CRISPR/Cas sono stati ufficialmente denunciati anche dall'[ENSSER](#)⁶ (European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility) e dall'Agenzia nazionale francese ANSES⁷ (Agenzia nazionale per la sicurezza sanitaria dell'alimentazione, dell'ambiente e del lavoro). A tutte queste voci la Commissione e il Parlamento europei non hanno dato ascolto, né i mezzi di comunicazione di massa hanno dato spazio.

Sempre riguardo all'asserita precisione del sistema CRISPR/Cas, occorre ricordare che sebbene la mutagenesi sia 'mirata' a una sequenza genica prescelta, ciò non vuol dire che l'operazione sia anche 'precisa', né che il ricercatore ne abbia il totale controllo. Questa intrinseca imprevedibilità dipende dalla sensibilità del sistema, in particolare di Cas, al contesto genomico e chimico in cui agisce. Perciò la nucleasi può tagliare il DNA in più punti, anche fuori bersaglio. Un gran numero di lavori sperimentali dimostra l'alta frequenza degli effetti non voluti dell'editing con CRISPR/Cas. Qui mi limiterò a citare due sole voci bibliografiche particolarmente significative (molte altre sono reperibili ad esempio negli articoli del mio blog www.nuovabiologia.it). In un lavoro su cellule umane⁸ pubblicato su Nature nel 2021, un gruppo di ricerca di Harvard usa il termine **cromotripsi** (greco, "fare a pezzi i cromosomi") per descrivere gli effetti inattesi dell'editing con CRISPR/Cas a livello della sequenza bersaglio (effetti non voluti on-target). Il risultato è la creazione di anomalie cromosomiche che si trasmettono alle generazioni successive.

Gli effetti imprevedibili dell'editing a livello di sequenze fuori bersaglio (effetti non voluti off-target) sono così frequenti e gravi da aver indotto persino ASSOBIO-TEC e CREA, in Italia i principali fautori dell'uso delle piante editate in agricoltura, a dichiarare nel loro POSITION PAPER SULLE NGT⁹: "Ne consegue che la possibilità di generare mutazioni off-target sollevi questioni di sicurezza".

A proposito della pretesa equivalenza fra le tecniche NGT e la mutazione naturale, occorre ricordare che l'editing ha il potenziale di agire, con possibili effetti non voluti, anche sulle regioni del genoma altamente conservate nel corso dell'evoluzione, ovvero protette contro le mutazioni in quanto assolvono funzioni fondamentali. Mentre alcuni ricercatori caldeggiavano l'applicazione dell'editing¹⁰ a queste regioni del DNA per attingere a una variabilità **inaccessibile** alle tecniche di mutagenesi convenzionali, altri vi si oppongono sottolineando il rischio di produrre combinazioni genetiche insolite, mai passate al vaglio della selezione naturale. Quindi l'assunto dell'equivalenza tra piante naturali e varietà prodotte con CRISPR/Cas è del tutto ascientifico e arbitrario; accettarlo porterebbe solo a dire addio al **principio di precauzione**, che fin qui ha retto la legislazione ambientale europea, resistendo ai continui attacchi delle multinazionali.

■ L'insostenibile persistenza del riduzionismo genetico

Come abbiamo visto, il sistema CRISPR/Cas soffre, per le sue stesse proprietà intrinseche, di una reale non-precisione e di una sostanziale non-equivalenza con la mutazione naturale. Ma soffre anche di un limite ancora più fondamentale, comune a tutta l'ingegneria genetica: si fonda su una visione riduzionista del vivente e del DNA, visione che oggi si dimostra del tutto insufficiente a spiegare il fenomeno 'vita'.

L'ingegneria genetica vecchia e nuova, cioè la transge-

nesi al pari dell'editing, continuano a insistere nel modificare la sequenza di basi del DNA, vista come l'unico determinante delle caratteristiche fenotipiche di un organismo. Ma dalle ricerche degli ultimi vent'anni emerge un quadro di tutt'altra complessità. Tanto che il numero di agosto 2024 de Le Scienze aveva in copertina il titolo: "Il nuovo codice della vita", illuminando il fatto che la narrazione in auge sul vivente è parziale e superata.

In questi ultimi vent'anni, mentre l'epigenetica andava chiarendo i processi molecolari da cui dipendono le complesse dinamiche adattative della cromatina¹¹, gli studi nell'ambito del progetto ENCODE arricchivano il quadro della regolazione epigenetica dell'espressione genica analizzando gli RNA derivanti dagli elementi funzionali del DNA che non codificano per proteine (il 98,5% della molecola, un tempo definito *junk* DNA). Ne è risultato un quadro estremamente complesso (con ancora molte zone oscure) di incessanti interazioni regolative fra il sistema epi/genetico (DNA + RNA + proteine) della cellula, i collettivi cellulari dell'organismo e l'ambiente esterno. Oggi è certo che da tali relazioni in continuo divenire dipendono il normale funzionamento, il fenotipo e le capacità di adattamento di ogni organismo.

La postura riduzionista porta l'ingegneria genetica a mantenere la visione tradizionale di "gene", quale sequenza di DNA legata da corrispondenza univoca a un determinato carattere. Secondo questa nozione semplicistica e non rispondente alla complessità reale, il gene è un'unità informativa autonoma, cioè indipendente da influenze esterne, che contiene tutta l'informazione per un dato carattere fenotipico, inscritta nella sua sequenza di basi. Ma oggi sappiamo che non vi è corrispondenza univoca tra sequenza del DNA e carattere fenotipico. Da una parte perché più "geni", distribuiti su tutto il genoma, possono contribuire come "reti geniche" a uno stesso carattere fenotipico. E dall'altra parte, perché da una stessa sequenza di basi possono derivare molteplici varianti proteiche - quindi una grande variabilità fenotipica - a seconda della regolazione epigenetica dell'espressione genica, in base alle esigenze dettate dall'ambiente.

Nel confronto con questo complesso quadro interattivo da cui emerge la coevoluzione delle specie, il miglioramento genetico prodotto con le tecniche d'ingegneria genetica - editing compreso - ancora basato sulla vecchia nozione di gene isolato da ogni contesto evolutivo, appare a dir poco lacunoso. Mentre l'italico acronimo TEA si rivela un ossimoro privo di senso biologico.

■ La visione coevolutiva manca all'editing delle piante

Nella visione scientifica più aggiornata, l'organismo è un sistema integrato frutto di reti interconnesse a livello micro e della loro interazione con il flusso incessante di relazioni ecologiche a livello macro. Perciò l'insisten-

za nel modificare la sequenza del DNA per ottenere organismi migliorati secondo i nostri desideri, non può che portare a soluzioni - bene che vada - temporanee. Infatti una volta in campo, fuori dalle condizioni controllate del laboratorio che le isolano da un contesto davvero evolutivo, le piante editate saranno soggette a ogni tipo di interazione nell'ecosistema del campo. Le piante editate per resistere a un patogeno, ad esempio, innescheranno adattamenti evolutivi in quel patogeno, che per sopravvivere dovrà mutare. Molto probabilmente per le piante editate si verificherà ciò che oggi si osserva per gli OGM resistenti agli erbicidi. Questi hanno stimolato l'evoluzione di erbe infestanti resistenti, per cui si è instaurato un circolo vizioso: si producono sempre nuovi OGM che cumulano resistenze a sempre più erbicidi diversi, per far fronte a infestanti che continuano a sviluppare altrettante resistenze plurime, con gravi effetti tossici su ambiente e salute. In questa infinita gara fra agenti patogeni che mutano e piante editate che devono essere "aggiornate", le uniche a guadagnare sono le industrie produttrici che traggono profitto da un'inevitabile "obsolescenza programmata" delle loro varietà (oltre che dei loro diserbanti).

Anche la resistenza alla siccità, che in Italia ha giustificato l'ingresso in campo a fini sperimentali delle piante modificate con l'editing genomico, trova nella biodiversità già ora esistente risorse straordinarie, e tuttavia trascurate dalla tendenza dominante in agronomia. Fa parte anche del sapere tradizionale e della cultura contadina la conoscenza che le piante hanno la capacità di reagire agli stress modificando il fenotipo in modo da adattarsi alle condizioni ambientali sfavorevoli. Oggi sappiamo che ciò avviene tramite mutazioni epigenetiche. Fenomeni come la memoria dello stress e la sua trasmissione ereditaria¹², attraverso il seme ma anche tramite talee e innesti, sono noti e scientificamente provati da decenni. Nel suo bellissimo libro *Le piante immunizzate*¹³, il fitopatologo Ruggero Osler propone d'individuare, prediligere e valorizzare le piante immunizzate naturalmente, le quali, già passate al vaglio della selezione naturale, hanno acquisito resistenze indotte divenute stabili e trasmissibili. La biodiversità ci offre soluzioni davvero sostenibili e durature ai problemi di fragilità e vulnerabilità a stress e malattie tipici delle varietà commerciali. (Queste conoscenze aprono anche panorami affascinanti, tutti da esplorare, sugli aspetti della vita vegetale che alcuni studiosi definiscono 'cognitivi').

Ma questa ricchezza non interessa all'ingegneria genetica. Nonostante sia evidente quanto siamo ancora ignoranti circa i 'meccanismi' fondamentali della vita, essa insiste a modificare i viventi in base a un paradigma superato. Difficile dire in che misura tale ostinazione dipenda dal sogno di controllare la vita, vecchio quanto il genere umano, e in che misura dipenda dall'intreccio sempre più stretto fra il riduzionismo genetico e l'apparato industriale, fondato sul brevetto del vivente, che ne sfrutta le tecnologie. Se però vogliamo

ristabilire l'armonia col pianeta, è prioritario mandare in soffitta la ancora troppo diffusa credenza che tutto sta scritto nel DNA.

Bibliografia

1. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:52023PC0411>
2. <https://eur-lex.europa.eu/EN/legal-content/glossary/genetically-modified-organisms-gmo.html>
3. Open Letter: Serious concerns about the EU Commission proposal on New Genomic Techniques. 19/11/2023. <https://newgmo.org/2023/11/19/open-letter-serious-concerns-about-the-eu-commission-proposal-on-new-genomic-techniques/>
4. <https://nuovabiologia.it/organismi-modificati-con-lediting-genomico-ogm-o-non-ogm/>
5. Smits, A.H., Ziebell, F., Joberty, G. et al. Biological plasticity rescues target activity in CRISPR knock outs. *Nat Methods* 16, 1087–1093 (2019). <https://www.nature.com/articles/s41592-019-0614-5>
6. Position statement of ENSSER (European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility) on the CRISPR/Cas gene editing technique in agriculture and horticulture, January 2023. <https://ensser.org/wp-content/uploads/2023/02/ENSSER-CRISPR-position-statement.pdf>
7. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). AVIS relatif aux méthodes d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux et des enjeux socio-économiques associés aux plantes obtenues au moyen de certaines nouvelles techniques génomiques (NTG). Janvier 2024. <https://ressources.semencespaysannes.org/veille/fiche-veille-4182.html>
8. Leibowitz M. J., Papathanasiou S., Doerfler P.A. ,et al. Chromothripsis as an on-target consequence of vecchie idee CRISPR-Cas9 genome editing. *Nat Genet.* 2021 Jun; 53(6): 895–905. <https://www.nature.com/articles/s41588-021-00838-7>
9. Gruppo Di Lavoro Congiunto Cluster CL.A.N., Federchimica Assobiotec, Crea. POSITION PAPER: Nuove Tecniche Genomiche "Genome Editing E Cisgenesl" (Ovvero TEA Tecniche Di Evoluzione Assistita). marzo 2023. <https://www.crea.gov.it/documents/20126/0/Position+Paper++Gene+editing+240123.pdf/69dd2a09-c599-105e-177f-cdee388a1465?t=1678806057923>
10. Taagen, E.; Bogdanove, A.J.; Sorrells, M.E. Counting on crossovers: Controlled recombination for plant breeding. *Trends Plant Sci.* 2020, 25, 455–465. [https://www.cell.com/trends/plant-science/fulltext/S1360-1385\(19\)30342-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1360138519303425%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/plant-science/fulltext/S1360-1385(19)30342-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1360138519303425%3Fshowall%3Dtrue)
11. Su questo argomento, vedere anche D. Conti. Il paradigma DNA-centrico vs. La complessità biologica: una spiegazione troppo semplice. *Il Cesalpino* n. 58, 2023. IL PDF è qui: <https://www.omceoar.it/archivio-edizioni-pdf>
12. Molinier J., Ries G., Zipfel C., Hohn B. Transgeneration memory of stress in plants. *Nature*, 2006;442:1046–1049. doi: 10.1038/nature05022. <https://www.nature.com/articles/nature05022>
13. Osler R.. *Le piante immunizzate*. Forum – Editrice Universitaria Udinese, 2021.



CORSO ECM

Medicina di genere e ambiente

Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Viale Giotto 134 - 13 aprile 2024

Promosso da Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri di Arezzo

Con il patrocinio di

Associazione Italiana Donne Medico, Fondazione ISPRO, Gruppo Italiano Salute e Genere –

GISEG, Associazione Medici per l'Ambiente - ISDE Italia

Istituto di Scienze dell'Atmosfera e del Clima – CNR

Provider FNOMCEO

5,2 crediti ECM

- 09.00 **Saluti**, *Lorenzo Droandi, Presidente dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo*
- 09.15 *Introduzione, Romizi*
Moderazione:
Maria Teresa Maurello, Commissione Ambiente OdM Arezzo
Teresa Grani, Commissione Medicina di Genere OdM Arezzo
- 09.30 **Medicina di genere ed indicatori specifici**, *Annamaria Moretti, presidente società internazionale di Medicina di Genere IGM; presidente nazionale società scientifica Medicina di Genere GISeG.*
- 10.00 **Medicina di genere e ambiente: un utile confronto**, *Luciana Bovone, Segretaria nazionale Associazione Italiana Donne Medico, responsabile aggiornamento dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Milano*
- 10.30 **Dimensioni di genere nell'epidemiologia ambientale**, *Cristina Mangia, Istituto di Scienze dell'Atmosfera e del Clima, CNR*
- 11.00 **Medicina di genere e ambiente di lavoro: qualche riflessione sui tumori occupazionali nelle donne**, *Lucia Miligi, presidente Fondazione ISPRO*
- 11.30 Tavola rotonda - **Genere e ambiente: che fare?**
Introduce e modera: Letizia Proserpi, ISDE Italia
Luciana Bovone, Cristina Mangia, Lucia Miligi, Annamaria Moretti
- 12.45 **Discussione**

■ Ambiente e medicina di genere, un utile confronto

• **Luciana Bovone**

Da tempo si studiano le differenze che la biologia (Sesso) e le caratteristiche socioeconomiche e culturali (Genere) influiscono sul nostro stato di salute e malattia.

Gli impatti del cambiamento climatico minacciano la nostra vita e sopravvivenza; la maggior parte degli studi scientifici sul tema Ambiente/Salute non valutano però le diverse conseguenze nei due generi -femminile e maschile-; fanno eccezioni gli studi sugli Interferenti Endocrini, sostanze che possiamo assorbire per via orale, respiratoria e cutanea e che, modificando il sistema endocrino, possono influenzare diverse funzioni vitali, ma soprattutto la maternità e la vita futura del nascituro.

Le ingiurie climatiche colpiscono in modo importante i paesi industrializzati, ma non fanno eccezione quelli in via di sviluppo che più dipendono dalle risorse naturali locali per il proprio sostentamento: dove manca la sicurezza alimentare ci sono anche poche possibilità di ricevere una visita medica, e la disuguaglianza di genere colpisce massimamente la salute delle donne; qui l'accesso ad adeguata assistenza è precario, le esigenze di salute riproduttiva (contraccezione, assistenza pre-gravidanza e prenatale, maternità) sono negate, e qualsiasi disastro che ne limiti l'accesso aggraverà ulteriormente i risultati.

La Review sull'*International Journal of Gynaecology and Obstetrics* feb.23' descrive l'ampia morbilità e mortalità femminile derivate dall'impatto diretto delle ondate di calore, inquinamento atmosferico e particolato, i rischi in gravidanza (disturbi ipertensivi più frequenti, parto pretermine e ritardi di crescita nei feti e nei bambini), problemi di salute mentale (eco-anxiety, depressione, suicidio e demenza), tutti i tipi di violenza cui le donne sono drammaticamente sottoposte e per le quali il loro impegno per approvvigionare la famiglia di acqua e cibo o le migrazioni forzate hanno reso ulteriormente vulnerabili.

E' ormai acclarato che la nostra salute correla con la salute del Pianeta: auspicabile che i decisori politici lo comprendano e acquisiscano consapevolezza dell'importanza di attuare interventi che limitino la progressione dei cambiamenti climatici, perdita di biodiversità, degrado del suolo: rischi per la Terra, ma anche per Noi!

■ Dimensioni di genere nell'epidemiologia ambientale

• **Cristina Mangia**

Negli studi di epidemiologia ambientale, il processo che va dalla presenza di un rischio ambientale alla determinazione degli esiti sanitari in una popolazione o in gruppi sensibili si compone di vari passaggi, ognuno dei quali può essere influenzato dalle differenze tra uomini e donne. Queste differenze possono derivare sia dal sesso, ossia da fattori fisiologici e biologici, sia dal genere, legato ai ruoli sociali e culturali che condizionano l'esposizione ai rischi. Distinguere tra sesso e genere è fondamentale per garantire la qualità delle ricerche e delle politiche sanitarie.

In sintesi, le differenze di genere possono avere un impatto diretto sull'esposizione a un rischio ambientale, come ad esempio quello della presenza di contaminanti o del verificarsi di ondate di calore. Uomini e donne svolgono attività lavorative diverse e dividono in modo diseguale il lavoro domestico non retribuito, esponendosi a rischi distinti. Ad esempio, le donne sono maggiormente esposte ai prodotti chimici per pulizie o cottura in ambito domestico, aumentando il loro rischio complessivo. Al contrario, in caso di ondate di calore, gli uomini, spesso impiegati in lavori all'aperto, possono essere maggiormente esposti. Anche a parità di esposizione, uomini e donne possono reagire in modo diverso a causa di differenze biologiche che influenzano il metabolismo delle sostanze tossiche, i danni agli organi specifici o la risposta a incrementi di temperatura. L'interazione tra sesso e genere incide anche sulla percezione del rischio, il riconoscimento delle malattie e l'accesso alle cure. La letteratura scientifica dimostra che molte patologie si manifestano in modo diverso tra i sessi, con sintomi spesso trascurati nelle donne, rendendo più complessa l'attribuzione di un effetto specifico all'esposizione. Inoltre, l'accesso alle cure varia tra uomini e donne, aggravando le disuguaglianze. Per affrontare queste complessità, è essenziale che gli studi epidemiologici considerino le differenze di sesso e genere fin dalle prime fasi del disegno e delle domande di ricerca, superando la semplice stratificazione dei dati tra maschi e femmine a valle di uno studio.

■ Medicina di genere e ambiente di lavoro: qualche riflessione sui tumori occupazionali nelle donne.

• **Lucia Miligi**

Il ruolo del sesso e del genere come modificatori delle più comuni cause di malattia e di morte è stato ampiamente esplorato e discusso in letteratura. Per quanto riguarda i tumori l'incidenza è generalmente più alta negli uomini rispetto alle donne queste differenze sono state attribuite in parte al sesso, che potrebbe incidere nella biologia dei tumori, in parte al genere. Tra le differenze di genere che possono influenzare l'occorrenza dei tumori troviamo anche quelle di origine occupazionale.

Diversi studi in letteratura hanno fornito misure sulla stima della frazione attribuibile dei tumori a causa di esposizioni professionali tra l'8% ed il 2%, le stime variano se si considerano uomini (14-3%) e le donne (2-1%). La valutazione sulle donne è comunque una questione controversa e può essere stata in parte determinata dalla non

completa conoscenza dei tumori professionale nelle donne. Infatti emerge da alcuni studi che, nonostante l'avanzamento nell'inclusione delle donne negli studi sui tumori occupazionali più recenti, permangono ancora differenze non solo nel numero di studi in cui le donne vengono incluse, ma anche nel presentare analisi più approfondite (es. la relazione dose risposta dato il basso numero di donne incluse negli studi). Differenze sono state osservate anche per quanto riguarda i tumori ad alta frazione eziologica come il mesotelioma o i tumori naso sinusali come osservato dai registri di sorveglianza nazionali (ReNAM e ReNaTUns) da cui emerge un alto numero di casi tra le donne valutati con esposizione ignota. Oppure la poca conoscenza sui possibili fattori di rischio lavorativi associata al tumore della mammella che è il tumore più frequente nelle donne (es. turni di lavoro notturni).

La mancanza di dati sulle donne è preoccupante dato il possibile aumento del numero di donne nella forza lavoro anche in comparti inusuali, il possibile aumento della percentuale di donne che svolgono lavori con esposizioni potenzialmente pericolose, per il fatto che le informazioni sul rischio cancerogeno provengono soprattutto da studi condotti sugli uomini, non adeguati a descrivere il rischio tra le donne. Rispetto all'esposizione inoltre la differente distribuzione nelle donne nei comparti produttivi rispetto agli uomini può comportare esposizioni diverse ed anche modalità diverse con cui si realizzano. Tale fenomeno delle diversità sul piano lavorativo tra donne e uomini, che rappresenta una sistematica variabilità per genere, può essere definito un bias di genere e dovrebbe essere considerato nel disegno dello studio già nella fase di progettazione.

■ Genere e ambiente: che fare?

• *Letizia Proserpi*

L'importanza della Medicina di Genere nel contesto della biodiversità umana e dell'approccio alla salute è stata da sempre messa in secondo piano - dalla ricerca scientifica fino all'approccio diretto ai pazienti - facendo emergere oggi l'urgenza di un approccio più inclusivo, equo e su misura per ogni individuo, al fine di poter raggiungere standard di cura migliori e che rispettino l'obiettivo di una Salute Planetaria.

Una revisione qualitativa delle pratiche mediche e dei modelli di salute oggi più utilizzati in Occidente ha evidenziato come la medicina sia stata storicamente sviluppata a partire da studi su soggetti maschili cisgender, escludendo sistematicamente donne, persone di altri generi e identità. Per affrontare questa mancanza, si propone l'adozione di un approccio sistemico che prenda in considerazione non solo le differenze biologiche legate al sesso, ma anche fattori socioeconomici, culturali e ambientali. L'analisi intersezionale si basa sul far emergere diverse caratteristiche che si sommano tra loro, come ad esempio genere, etnia, disabilità e che portano ad un esponenziale rischio di disuguaglianze e discriminazioni. Questo tipo di analisi può essere utilizzata per studiare l'impatto che le disuguaglianze hanno sulle opportunità di accesso e di qualità delle cure sanitarie. Lo stesso approccio può essere utilizzato andando alla radice con uno sguardo rivolto al percorso di formazione medica, che ha seguito fino ad ora una visione antropocentrica ed eurocentrica, limitando l'educazione e la formazione dei futuri professionisti. A titolo di esempio, Chidiebere Ibe, studente di medicina nigeriano, è stato il primo illustratore medico a rappresentare un libro di anatomia con immagini di persone nere, portando alla luce la limitatezza della formazione medica eurocentrica.

L'approccio tradizionale ha condotto a cure inadeguate per molti individui, soprattutto donne, persone transgender e appartenenti a minoranze etniche. Le disuguaglianze di genere si traducono in una minore qualità dell'assistenza sanitaria e in una maggiore esposizione a diagnosi e terapie errate. D'altro canto, l'inclusione delle variabili di genere nelle pratiche cliniche ha dimostrato di migliorare la qualità delle cure erogate, aumentando la sicurezza e l'efficacia delle terapie.

La cultura delle discriminazioni ha radici estremamente profonde nella nostra società e sradicarla è un'ardua impresa. Un approccio alla cura che miri ad essere equo ed inclusivo deve partire da questa consapevolezza per preparare i/le professionisti/e della salute a lavorare con complessità e dinamicità invece che con la staticità e standardizzazione. Questa visione è necessaria quando si affrontano questi temi, per non risolvere i problemi secondo il modello del business as usual raggiungendo false soluzioni che rischiano di reiterare errori del passato, tutelando piccole parti di popolazione ma esacerbando la vulnerabilità delle altre. In quest'ottica risulta fondamentale perseguire anche in medicina l'equità di genere e non l'uguaglianza. Quest'ultima, infatti, si presuppone di trattare tutti allo stesso modo, indipendentemente dalle circostanze o dalle esigenze individuali, affondando le radici nell'idea che siamo tutti uguali. Suggestisce, tuttavia, anche l'esistenza di condizioni in cui tutti hanno le stesse possibilità di successo e accesso alle cure, a prescindere dal genere e/o da altre forme di oppressione. L'equità, invece, si propone di affrontare le esigenze e le sfide specifiche dei diversi contesti socio-sanitari, culturali e ambientali per raggiungere pari opportunità con risorse e sostegno diversi. L'equità nella salute mira a garantire che tutti abbiano accesso alle risorse di cui hanno bisogno per vivere in salute.

La medicina del futuro deve adottare un approccio inclusivo, che riconosca le diversità individuali e promuova l'equità di genere nelle cure. L'integrazione delle variabili di genere nella ricerca medica e nelle pratiche cliniche può ridurre le disparità sanitarie, fornendo cure personalizzate e appropriate per ogni individuo, migliorando così l'equità e l'accesso ai servizi sanitari per tutte le popolazioni e mirando al raggiungimento di una Salute Planetaria.

■ Conclusioni

Medicina di genere e ambiente

Nel 1991 la dottoressa Bernardine Healy, cardiologa americana e Direttrice del National Institute of Health, pubblica in un editoriale sul *New England Journal of Medicine* il lavoro "The Yentl syndrome", dove veniva evidenziato una differente gestione della patologia coronarica nei due sessi, con un numero ridotto di interventi diagnostici e terapeutici effettuati sulle donne rispetto agli uomini, e con un conseguente approccio clinico-terapeutico differente.

È da questo importante lavoro che nasce la Medicina di genere che si occupa delle differenze biologiche, socio-economiche e culturali e della loro influenza sullo stato di salute e di malattia, rappresentando un punto d'interesse fondamentale per il Servizio Sanitario Nazionale. La Medicina di Genere o Genere-Specifica non è una nuova branca della medicina ma una declinazione della stessa in cui vengono prese in considerazione le differenze tra i due sessi come innovazione di fronte a malattia e cura.

Oggi il concetto di Medicina di genere è notevolmente evoluto ed è passato dalla considerazione dei parametri biologici (sesso, età etnia, comorbidità, reazione a farmaci) alla valutazione, sicuramente più complessa, di indicatori di contesto quali condizioni sociali, economiche, culturali, religiose, ambientali e delle relative fonti di informazione indispensabili per una raccolta di dati utili allo sviluppo di sistemi sanitari. La conoscenza dei dati disaggregati per genere è fondamentale per valutare i rischi e i bisogni del cittadino, l'accesso ai percorsi di cura e gli outcome delle malattie al fine di definire specifiche strategie per garantire un trattamento appropriato a seconda delle differenze sia in ambito di prevenzione che di percorso diagnostico-terapeutico. La pandemia da SARS-COV2, che ha colpito la popolazione mondiale, ha evidenziato quanto sia fondamentale sostenere la salute nel contesto globale e come la programmazione delle politiche sanitarie, in ottica di genere, deve essere orientata alla considerazione di parametri sociali ed economici.

Va aggiunto che nel 2018 l'OMS parla per la prima volta, nella sua programmazione 2018\2019, di genere come elemento discriminante per la salute e definisce la medicina di genere: "le differenze tra uomini e donne in termini di salute non sono solo legate alle caratteristiche biologiche ed alle loro funzioni riproduttive ma anche a fattori ambientali, sociali, culturali e relazionali definiti nel termine Genere" considerando che non sempre il sesso biologico coincide col genere che è un fenomeno autoperceptivo e socioperceptivo.

La medicina di genere è emersa come una disciplina, una declinazione della medicina che esamina, in tutte le branche mediche, le differenze nell'epidemiologia, nella fisiopatologia, nelle manifestazioni cliniche, nella

progressione della malattia e nella risposta al trattamento. Sesso e genere possono essere considerati modificatori delle principali cause di morte e morbilità. Le influenze genetiche, epigenetiche e ormonali del sesso biologico influenzano la fisiologia e la malattia così come i costrutti sociali di genere influenzano il comportamento della comunità, dei medici e dei pazienti nel sistema sanitario e interagiscono con la patobiologia. L'obiettivo finale è che medici e ricercatori possano considerare il sesso e il genere nel loro approccio alla diagnosi, alla prevenzione e al trattamento delle malattie come un passo necessario e fondamentale verso la medicina di precisione, con una centralità del paziente, a beneficio della salute degli uomini e delle donne

Tra i diversi aspetti di cui la medicina di genere si occupa un significativo determinante di salute è quello relativo all'esposizione ambientale. L'OMS, in un documento di recente pubblicazione, descrive le disuguaglianze riferibili all'ambiente quali condizioni urbane, abitative e di lavoro, e conclude che le popolazioni socialmente svantaggiate sono quelle più esposte a rischi ambientali con conseguenti diseguità di salute. Infatti lo sviluppo urbano indirizzato in una direzione sostenibile e la valutazione delle differenze di genere nelle prospettive ambientali gioca un ruolo sicuramente rilevante.

Sono note le conseguenze degli inquinanti ambientali sulla salute delle donne e sulla loro funzione riproduttiva.

Ad esempio, i principali effetti dell'inquinamento ambientale sulla salute riproduttiva femminile includono infertilità, ovaio policistico, endometriosi, fibromiomas uterina, menopausa precoce, alterazioni della funzionalità tiroidea, diabete gravidico, ipertensione, pre-eclampsia, azione obesogena, ritardi nello sviluppo neurologico, telarca, ginecomastia, pubertà precoce, pubertà ritardata e un aumento del peso/altezza durante la pubertà. Ma anche alcuni tipi di tumore quale quello della mammella femminile, che è il tumore più frequente nelle donne, è stato associato all'inquinamento atmosferico anche se gli studi disponibili non sono del tutto conclusivi. Ne consegue che diventa sempre più importante il ruolo della prevenzione primaria ambientale dato gli impatti diversi sullo stato di salute legato al genere.

Considerando i cambiamenti climatici e considerando l'impatto dei grandi eventi catastrofici le donne ed i bambini sono quelli che pagano il prezzo più alto, assistiamo ad un impatto asimmetrico delle problematiche ambientali sulla componente femminile della popolazione. Le donne sono soggetti più deboli dal punto di vista socioeconomico e come tali risentono maggiormente delle conseguenze delle crisi ambientali.

Ad es. nel terzo mondo le donne sono le responsabili dell'apporto idrico e del raccolto della legna ed in periodi di siccità hanno un maggior carico di lavoro e sono costrette ad allontanarsi maggiormente andando così soggette a violenza ed a contrarre malattie. Sono spesso le responsabili dell'agricoltura per il sostentamento familiare con tutte le conseguenze legate alle

crisi ambientali.

Il degrado ambientale ha inoltre degli impatti diversi sugli uomini e sulle donne. Le caratteristiche fisiche, i livelli di vulnerabilità economica, i ruoli ed i comportamenti nella società sono tutti fattori che contribuiscono a generare risposte ed esperienze diverse tra i generi. Come sono anche diverse le risposte tra donne che vivono in ambienti urbani od agricoli (OCSE2022).

Le donne sono le più penalizzate per questo parità di genere e sostenibilità ambientale sono due facce della stessa medaglia. L'uguaglianza di genere e gli obiettivi della sostenibilità ambientale sono strettamente collegati e si rafforzano reciprocamente. Questo collegamento è riconosciuto nell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite e negli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile.

Altro aspetto importante nel nesso tra parità di genere ed ambiente è riconoscere che le donne sono particolarmente coinvolte nelle situazioni di emergenza climatica e ambientale, sono storicamente protagoniste nelle migrazioni, sono più attente, più consapevoli dell'importanza delle crisi climatiche e più disponibili a modificare i propri comportamenti e che un coinvolgimento più equo delle donne nei processi decisionali è essenziale. Molti studi hanno evidenziato una diversa sensibilità delle donne rispetto agli uomini sui problemi ambientali (Eurispes 2022).

Nel contesto della COP 28, l'organizzazione "Women in Global Health" ha sottolineato il forte legame tra cambiamenti climatici, salute ed equità di genere, evidenziando il ruolo centrale delle donne nell'affrontare le emergenze climatiche e ambientali e la necessità di un coinvolgimento più equo delle donne nei processi decisionali.

Peculiarità di genere coinvolgono il mondo del lavoro come espresso da INAIL in una recente pubblicazione (INAIL 2024) "Con riferimento alla valutazione dei rischi in ottica di genere, ad oggi si rilevano difficoltà attuative e, più in generale, carenza di metodologie standardizzate. Infatti, occorre tenere conto che non solo uomini e donne possono essere esposti a rischi diversi nei vari comparti di lavoro, ma possono rispondere in maniera diversa alla stessa esposizione a un determinato rischio. A ciò va aggiunto, inoltre, che alcuni rischi necessitano di essere ulteriormente indagati, proprio al fine di raggiungere una tutela delle persone esposte più efficace e specifica".

Un altro grande capitolo è quello relativo alle malattie autoimmuni, fortemente influenzato da meccanismi epigenetici, che riguarda il sesso femminile quasi in maniera esclusiva. Ma anche in queste patologie si osserva comunque una pratica clinica in cui le donne vengono sottoposte a visite, diagnosi e protocolli terapeutici per lo più studiati e confezionati sul e per il sesso maschile.

È ampiamente documentato inoltre a livello nazionale ed internazionale come il reddito ed il livello di istruzione possano condizionare i dati di mortalità e la tipo-

logia delle relative cause.

Recenti studi, che hanno raccolto informazioni in merito alla gestione della salute nella popolazione di alcuni paesi svantaggiati, dimostrano che le crisi economiche hanno portato ad una significativa riduzione di prestazioni erogate soprattutto nel sesso femminile. Fra gli indicatori di genere un ruolo decisamente rilevante riveste la valutazione del rapporto tra povertà e mortalità: il livello di mortalità per stessa patologia, è molto più elevato nelle realtà economicamente svantaggiate e con bassi livelli socio-culturali.

La definizione di corretti indicatori di genere ed una attenta valutazione di essi nella pratica clinica, è fondamentale anche per la costruzione di un percorso assistenziale condiviso fra medico, operatori sanitari e paziente e per la programmazione di linee di indirizzo di tipo normativo e di governance, utili per il miglioramento della qualità dell'assistenza

Negli ultimi tempi si parla sempre più spesso di intelligenza artificiale, cioè di quelle risorse tecnologiche-informatiche che possono aiutare la ricerca, anche in campo medico, a individuare cure mirate, vaccini specifici, devices moderni, medicine più efficaci in relazione ai bisogni del paziente.

L'esperienza della pandemia di COVID-19 ha evidenziato l'importanza di poter contare su un adeguato impiego delle tecnologie più avanzate, su elevate competenze digitali, professionali e manageriali, su nuovi processi per l'erogazione delle prestazioni e delle cure e su un più efficace collegamento fra ricerca, analisi dei dati, cure e programmazione sanitaria.

La digitalizzazione e la medicina di genere sono due tra i più importanti fattori sui quali si basa la modernizzazione nel Sistema Sanitario e saranno obiettivi sempre più strategici delle strutture sanitarie.

Oggi i sistemi sanitari internazionali devono affrontare sfide importanti legate alla sostenibilità dell'assistenza sanitaria, sia da un punto di vista economico che in relazione alla qualità dei servizi sanitari erogati in termini di miglioramento dell'efficacia, della sicurezza, dell'appropriatezza clinica e organizzativa. È necessario quindi sollecitare le istituzioni a sviluppare programmi per la promozione della salute e prevenzione delle malattie, investire nei sistemi di assistenza primaria, trasferire l'assistenza sanitaria su territorio potenziando le cure ambulatoriali e domiciliari più accessibili e meno costose, con una particolare attenzione al rapporto tra indicatori di genere e sostenibilità sociale.

Rischi per la salute da campi elettromagnetici a radiofrequenza: un bicchiere mezzo pieno o mezzo vuoto?

Radiofrequency electromagnetic fields: a glass half full or half empty?

FIORELLA BELPOGGI^o,
FAUSTO BERSANI^{*},
AGOSTINO DI CIAULA[#]
MARIA GRAZIA PETRONIO[^]
^oBiologa, Emerita Direttrice Scientifica Istituto Ramazzini (Bologna)
^{*}Fisico, Membro Comitato Scientifico ISDE Italia (Rimini)
[#]Medico, Medicina Interna universitaria "A. Murri" - AOUC Policlinico Bari
[^]Medico, già Direttore ff UOC Igiene e Sanità Pubblica Az.USL Toscana Centro.

Per corrispondenza:
belpoggif@ramazzini.it

Riassunto

Le compagnie di telecomunicazioni di tutto il mondo stanno implementando la rete wireless di quinta generazione (5G) ed entro pochi anni subentrerà il 6G. Questa innovazione è destinata a rappresentare su scala globale un cambiamento sociale senza precedenti. Avremo case, imprese, autostrade, città e auto "intelligenti", a guida autonoma. Ogni persona sulla Terra avrà accesso immediato alle comunicazioni wireless ad altissima velocità e a bassa latenza da qualsiasi punto del pianeta, anche nelle foreste pluviali, nel mezzo dell'oceano e nell'Antartico.

Nonostante il diffuso negazionismo, l'evidenza che le radiazioni a radiofrequenza (RFR) siano dannose per gli organismi viventi è chiara. E' stata acquisita la prova clinica di insorgenza di rari tumori del sistema nervoso centrale e periferico attraverso studi sull'uomo; prove sperimentali hanno dimostrato la correlazione fra RFR e alcuni rari tipi di tumori delle cellule del sistema nervoso centrale e periferico, gli stessi degli studi epidemiologici; sono stati evidenziati danni al DNA, a cellule e sistemi di organi in un'ampia varietà di piante e animali; tutti i dati sono stati pubblicati su importanti riviste peer-reviewed in più di 10.000 articoli. Recentemente però Karapidis et al, del gruppo di lavoro OMS sui campi elettromagnetici generati RFR), hanno pubblicato un lavoro di systematic review della letteratura epidemiologica, affermando che nell'uomo esiste una scarsa certezza di pericolosità, e che quindi le RFR possono essere considerate sicure. Quindi le radiofrequenze sono o non sono cancerogene? Ci chiediamo: il bicchiere è mezzo pieno o mezzo vuoto a seconda di chi lo guarda? Pare proprio di sì, eppure stiamo parlando di metodo scientifico! E anche di salute pubblica, i quali, entrambi, presupporrebbero il ricor-

so alla prudenza nell'uso del telefono e nella diffusione massiva degli impianti.

Parole chiave: radiofrequenze, OMS, studi epidemiologici

Abstract

Telecommunications companies around the world are implementing the fifth generation wireless network (5G) and within a few years will take over 6G. This innovation is set to represent unprecedented social change on a global scale. We will have self-driving "smart" homes, businesses, highways, cities and cars. Every person on Earth will have instant access to ultra-fast, low-latency wireless communications from anywhere on the planet, including in rainforests, the middle of the ocean and the Antarctic.

Despite widespread denial, the evidence that radio frequency (RFR) radiation is harmful to living organisms is clear. Clinical evidence of rare central and peripheral nervous system tumours has been obtained through human studies; experimental studies have shown the correlation between RFR and some rare types of rare central and peripheral nervous system cell tumours, the same as epidemiological studies; DNA damage, cell and organ systems in a wide variety of plants and animals have been found; all data has been published in leading peer-reviewed journals in more than 10,000 articles. Recently, however, Karapidis et al., of the WHO working group on electromagnetic fields generated by RFR, published a systematic review of epidemiological literature, stating that there is little certainty of danger in humans, and therefore the RFRs can be considered safe. So, are RFR carcinogenic or not? We ask ourselves: is the glass half full or half empty depending on who is watching it? It seems that yes, and yet we are talking about scientific method! And also public health, both of which would presuppose

the use of caution in the use of the telephone and the mass diffusion of implants.

Keywords: radiofrequencies, OMS, epidemiological studies

■ Introduzione

Secondo una revisione sistematica della letteratura commissionata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) "L'esposizione ai campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF-EMF) del telefono cellulare probabilmente non aumenta il rischio di cancro al cervello degli adulti". Tuttavia - concludono gli Autori - esiste una minore certezza circa l'impatto dell'esposizione alle RF sui bambini e sugli adulti in ambienti professionali¹.

La revisione, condotta da Ken Karipidis (Agenzia australiana per la radioprotezione e la sicurezza nucleare, ARPANSA) e altri autori, pubblicata sulla rivista "Environment International", ha considerato più di 5.000 studi pubblicati tra il 1994 e il 2022 ma solo 63 studi sono stati inclusi nell'analisi finale. Secondo i risultati di tale revisione, "Per l'esposizione a RF-EMF vicino alla testa, dovuta all'uso di **telefoni cellulari**, vi sono prove moderate di certezza che queste non aumentino il rischio di glioma, meningioma, neurinoma acustico, tumori ipofisari e tumori delle ghiandole salivari negli adulti, o di tumori cerebrali pediatrici".

"Per l'esposizione RF-EMF in campo vicino alla testa, dovuta all'uso di **telefoni cordless**, la certezza che non possa aumentare il rischio di glioma, meningioma o neuroma acustico, è scarsa. Per l'esposizione a RF-EMF a campo lontano dal corpo intero da trasmettitori fissi (**antenne** di trasmissione o stazioni base), vi sono prove di moderata certezza che non aumentino il rischio di leucemia infantile e prove di bassa certezza che non possano aumentare il rischio di tumori cerebrali pediatrici. Non sono stati considerati ammissibili per l'inclusione nella ricerca diversi studi sull'esposizione degli adulti a RF-EMF attraverso le antenne" hanno affermato gli Autori.

E ancora: "Per l'**esposizione professionale** a RF-EMF, esiste una bassa certezza che non possano aumentare il rischio di cancro al cervello/glioma, ma non ci sono stati studi inclusi che riguardassero neoplasie leucocitarie". Gli autori dell'articolo affermano, inoltre, che: "La valutazione delle prove relative ai tumori cerebrali pediatrici in relazione all'esposizione da trasmettitori delle stazioni radiobase deve essere interpretata con cautela, dato il numero ridotto di studi. Avvertenze interpretative simili si applicano alla valutazione delle prove del rapporto tra glioma/cancro al cervello ed esposizione professionale a radiofrequenze, a causa delle differenze nelle fonti di esposizione e delle misurazioni del campo RF-EMF nei pochi studi inclusi nella revisione".

■ Discussione

In conclusione, la certezza sulla validità dei risultati risulta essere scarsa, moderata o bassa: perché allora affermare che l'esposizione ai campi elettromagnetici a radiofrequenza del telefono cellulare probabilmente non aumenta il rischio di cancro al cervello degli adulti²?

Affermazioni conclusive più prudenti avrebbero potuto semplicemente constatare che la tipologia di studi considerati (studi epidemiologici spesso con caratteristiche di semplici studi ecologici) non può consentire di raggiungere conclusioni certe sulla relazione causale tra l'esposizione a questa particolare forma di inquinamento e il rischio di sviluppare il cancro.

In un comunicato stampa, Karipidis ha affermato che la decisione, che risale a più di una decina di anni fa, da parte dell'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) di classificare l'esposizione alle RF come possibile cancerogeno per gli esseri umani "è stata in gran parte basata su prove limitate di studi osservazionali sull'uomo. La nostra revisione sistematica degli studi osservazionali nell'uomo si basa su un insieme di dati molto più ampio rispetto a quello esaminato dalla IARC, poiché comprende anche studi più recenti e più completi, quindi, possiamo essere più sicuri che l'esposizione alla radiofrequenza della tecnologia senza fili non rappresenta un pericolo per la salute umana."

È tuttavia opportuno notare che la revisione di Karipidis et al. ha considerato solo studi epidemiologici mentre la IARC aveva anche preso in considerazione studi sperimentali e su modelli animali, che sono stati completamente ignorati.

Una considerazione non da poco, in quanto successivamente alla valutazione IARC sono stati pubblicati autorevoli e solidi studi su modelli animali (soprattutto da parte del NPT in USA e, in Italia, da ricercatori dell'Istituto Ramazzini) che hanno rafforzato le evidenze scientifiche alla base della relazione causale tra esposizione ad elettromagnetismo ad alta frequenza e insorgenza di cancro.

Escludere da un'analisi di tale rilevanza sociale i risultati degli studi sulla cancerogenicità animale significa non solo offrire uno scenario molto parziale delle evidenze disponibili, ma anche, soprattutto, generare incertezza. Si rafforza in tal modo la convinzione anti-etica che le valutazioni epidemiologiche basate sulla "conta" dei casi di cancro nell'uomo (anche se approssimativa e condizionata da numerosi fattori possibili di confondimento) sarebbe l'unico modo di dimostrare la cancerogenicità di fattori ambientali. Assunto, questo, estremamente pericoloso, in quanto equivale ad accettare che effetti potenzialmente dannosi dell'elettromagnetismo ad alta frequenza possono essere determinati solo a posteriori, dopo che il danno si è già verificato. Inoltre, nonostante l'unica evidenza che emerge chiaramente dall'analisi di Karipidis et al. sia la mancanza di certezze sulle relazioni tra esposizione a RF-EMF e

cancro, gli autori dell'articolo non hanno sentito il bisogno di esprimere alcun parere sulla corretta gestione del problema alla luce di tali incertezze, ai fini della prevenzione primaria per la salute della popolazione. In questo caso l'unica affermazione sensata e possibile sarebbe stata quella del ricorso alla prudenza, soprattutto nei confronti di quei soggetti maggiormente vulnerabili come bambini e donne in gravidanza, almeno sino a quando ulteriori e più solide evidenze epidemiologiche non saranno disponibili.

Infine, all'inizio di quest'anno un gruppo consultivo della IARC ha nuovamente raccomandato che l'Agenzia rivaluti la classificazione delle radio frequenze come priorità.

Non è dunque affatto chiaro il perché l'OMS abbia costituito un gruppo di lavoro su RF-EMF invece di accelerare il processo di valutazione della IARC, Agenzia che è stata preposta proprio dalla stessa OMS a condurre la valutazione dei diversi agenti diffusi nell'ambiente di vita e di lavoro.

Il finanziamento per la revisione commissionata dall'OMS, è stato fornito da WHO, ARPANSA Australia, Ministero della Salute della Nuova Zelanda e Istituto Superiore di Sanità italiano.

Molti scienziati sostenitori di limiti più severi sulle emissioni wireless hanno espresso dubbi sui risultati della revisione OMS. Joel Moskowitz, direttore del Centro per la salute della famiglia e della comunità presso la scuola di sanità pubblica presso l'Università della California a Berkeley, ha detto che lui e altri sono arrivati a "conclusioni molto diverse" nella revisione 2020 di 46 studi caso-controllo sull'uso del telefono cellulare e il rischio di tumore. "Anche se nessuna recensione scientifica è perfetta, credo che la nostra revisione del 2020 sull'uso del cellulare e il rischio di tumore è meno tendenziosa e resisterà alla prova del tempo meglio della nuova revisione commissionata dall'OMS," ha dichiarato Moskowitz, creatore del sito saferemr.com.

Anche Fiorella Belpoggi, componente del Comitato Scientifico di ISDE-Italia, allora direttrice scientifica dell'Istituto Ramazzini di Bologna, nel rapporto che ha redatto per la Commissione Europea nel 2021 ha scritto²:

Utilizzando PubMed e il database EMF Portal, e applicando alla nostra ricerca la metodologia di Scoping Review, abbiamo trovato 950 articoli sulla cancerogenicità di RF-EMF negli esseri umani (di cui 155 inclusi nella revisione) e 911 articoli su studi sperimentali sui roditori, per un totale di 1861 studi. Per quanto riguarda gli studi sulla riproduzione/sviluppo, abbiamo trovato 2834 articoli per l'epidemiologia e 5052 per studi sperimentali sui roditori, per un totale di 7886 studi. Dalla presente rassegna della letteratura e dalle considerazioni sopra riportate, giungiamo alle seguenti conclusioni:

Cancro negli esseri umani

Frequenze 1: da 450 a 6000 MHz

Esistono prove limitate di cancerogenicità delle radiazioni RF negli esseri umani. Aggiornando i risultati della

valutazione generale della IARC del 2011 fino al 2020, sono state nuovamente osservate associazioni positive tra l'esposizione alle radiazioni a radiofrequenza da telefoni wireless sia per il glioma (tumore del cervello) che per il neurinoma acustico, ma l'evidenza umana è ancora limitata.

Frequenze 2: da 24 a 100 GHz

Non sono stati effettuati studi adeguati sugli effetti delle frequenze più elevate.

Cancro negli animali da esperimento

Frequenze 1: da 450 a 6000 MHz

Negli animali da esperimento esistono prove sufficienti della cancerogenicità delle radiazioni RF. Nuovi studi successivi alla valutazione IARC del 2011 hanno mostrato un'associazione positiva tra RF-EMF e tumori del cervello e delle cellule di Schwann del sistema nervoso periferico, lo stesso tipo di tumori osservati anche in studi epidemiologici.

Frequenze 2: da 24 a 100 GHz

Non sono stati effettuati studi adeguati sulle frequenze più elevate.

Devra Davis, fondatrice e presidente emerita dell'Environmental Health Trust, ha dichiarato: "L'industria farmaceutica si basa sugli studi animali per prevedere e prevenire gli effetti avversi nell'uomo. Tuttavia, l'attuale revisione dell'OMS si basa unicamente su una selezione di studi sull'uomo. Essi ignorano il numero crescente di studi sperimentali in colture cellulari animali e umane, e in modelli animali esposti e controllati a lungo termine utilizzando metodi all'avanguardia, come fa il US National Toxicology Program (NTP), che ha evidenziato 'prove chiare' di cancro negli animali quando testati ed esposti a livelli RF-EMF cui anche la popolazione del globo può essere oggi esposta." Altrettanto si può affermare della ricerca condotta dall'Istituto Ramazzini di Bologna, che con dosi ancora più basse (50 V/m) ha osservato l'aumento degli stessi tipi di tumore, quelli del cervello e quelli delle cellule di Schwann del sistema nervoso periferico, gli stessi osservati dal National Toxicology Program americano (NTP) e negli studi epidemiologici.

I dubbi sul lavoro di Karipidis et al., in merito alla possibilità di trarre conclusioni più rassicuranti sul rischio cancro da esposizione a RF-EMF, sono dovuti al fatto che si tratta di una *systematic review* solo dell'epidemiologia.

Diversamente la IARC, nel definire i criteri per le valutazioni di cancerogenicità degli agenti chimici e fisici, precisa che gli stessi sono basati su tre tipi di indagini: sperimentali, epidemiologiche e meccanicistiche³.

La IARC è l'agenzia istituita proprio dall'OMS per far fronte al pericolo di avere nell'ambiente di vita e di lavoro sostanze cancerogene e per fornire alle agenzie regolatorie gli strumenti scientifici su cui basare le scelte e le strategie per limitare l'uso e il consumo di sostanze sospette o sicure cancerogene. Non era quindi necessario né conveniente, per vari ordini di ragioni,

non ultimo quello di tipo economico, che la stessa OMS promuovesse gruppi di lavoro alternativi alla IARC sul tema della cancerogenicità delle radiofrequenze. Inoltre, l'interpretazione perentoriamente tranquillizzante delle conclusioni dello studio di Karipidis et al. da parte di tutti i media (in palese contrasto con i risultati dello studio stesso ed in assenza di un intervento chiarificatore da parte delle istituzioni preposte), ultima quella di Venerdì di Repubblica del 1 ottobre 2024 (*Niente tumori dall'uso dei cellulari*), potrebbe indurre sia un utilizzo più "disinvolto" dei cellulari e dei cordless da parte della popolazione in generale e persino da parte dei bambini sia una legittimazione per i gestori per opporsi a qualsiasi provvedimento limitativo e prudenziale da parte delle amministrazioni locali.

Ovviamente questo potrebbe avere conseguenze negative significative in termini di sanità pubblica (anche qualora dovesse definitivamente emergere che il rischio di cancro legato alle RF è un rischio basso) in virtù dell'elevatissimo numero di esposti.

Infine, secondo l'*Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency (ARPANSA)*, sponsor dello studio di Karipidis et al., i risultati di questa revisione sistematica sono in linea con le ricerche precedenti condotte dall'ARPANSA, da cui emergerebbe che, nonostante l'uso della tecnologia wireless sia aumentato notevolmente negli ultimi 20 anni, non si è registrato alcun aumento nell'incidenza dei tumori al cervello".

Anche questa affermazione, purtroppo, è parziale e fuorviante. Da una lettura dei dati su scala mondiale dal database Our World in Data⁴ si evince un aumento statisticamente significativo della percentuale, riferita alla popolazione, dei decessi per tumori al cervello/SNC.

A livello mondiale l'aumento relativo della percentuale nel 2019 rispetto al 1990 è stato del 20%. Ripetendo l'analisi limitatamente agli USA – paese ad alta penetrazione tecnologica – e considerando il periodo dal 1980 (anno di nascita della tecnologia cellulare 1G) al 2021 (anno di entrata in funzione del 5G) lo scarto relativo della percentuale, rispetto all'inizio del periodo, cresce fino al 35%. In entrambi i casi i risultati, sotto il profilo statistico, sono altamente significativi (probabilità di errore inferiore allo 0,05%).

■ Conclusioni

Quindi le radiofrequenze sono o non sono cancerogene? Ci chiediamo: il bicchiere è mezzo pieno o mezzo vuoto a seconda di chi lo guarda? Pare proprio di sì, eppure stiamo parlando di metodo scientifico! E anche di salute pubblica, i quali, entrambi, presupporrebbero il ricorso alla prudenza nell'uso del telefono e nella diffusione massiva degli impianti.

Come emerge anche da questo studio di Karipidis, ci troviamo, infatti, di fronte ad un tipico caso di mancanza di certezza, per il quale sia la letteratura scientifica di settore sia la UE imporrebbero l'applicazione del

Principio di precauzione.

L'esposizione, invece, sta aumentando, in contrasto con qualsiasi criterio di semplice buon senso, ed ai "vecchi" rischi derivanti dalla telefonia cellulare 3G e 4G si stanno rapidamente sommando quelli della rete 5G e dell'IoT ("Internet of Things"), con tutti i dubbi sui possibili effetti sanitari, sul monitoraggio e sulla normativa che una forma così complessa di tecnologia comporta. Davvero peccato che gli autori non abbiano sentito la necessità di ribadire, a fine lavoro, questo concetto e che con l'utilizzo di una serie di litoti (per le quali si afferma negando) quale ad es. "*Per quanto riguarda l'esposizione della testa ai campi elettromagnetici RF-EMF in campo vicino derivanti dall'uso del telefono cordless, vi erano scarse prove certe che ciò non potesse aumentare il rischio di glioma, meningioma o neurinoma acustico*", abbiano forse dato adito a quel fenomeno che nel calcio si chiama "no-look" per cui si lancia lo sguardo verso una direzione, portando il pallone esattamente in quella opposta.

Bibliografia

1. Karipidis et al. The effect of exposure to radiofrequency fields on cancer risk in the general and working population: A systematic review of human observational studies – Part I: Most researched outcomes. *Environment International* 191, 2024.
2. EPRS | European Parliament. Research Service, Scient. Foresight Unit (STOA), PE 690.012 – 5G and Health. Belpoggi F. et al. July 2021 [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/690012/EPRS_STU\(2021\)690012_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/690012/EPRS_STU(2021)690012_EN.pdf)
3. IARC Preamble https://monographs.iarc.who.int/cards_page/preamble-monographs/
4. <https://ourworldindata.org/cancer>



ORDINE PROVINCIALE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DI AREZZO

Viale Giotto 134 – 52100 Arezzo - Tel. 0575/22724 – Fax 0575/300758 e –
mail: chirurgi@omceoar.it – pec: segreteria.ar@pec.omceo.it
Sito web: www.omceoar.it

Il Futuro della Ricerca Scientifica Oggi ***Aspetti scientifici, regolatori, giuridici, bioetici, filosofici***

Arezzo, 14 giugno 2024

Presso Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo Viale Giotto, 134
Promosso da Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

In collaborazione con “Oltre la Sperimentazione Animale – OSA”
2603-420881

5 crediti ECM per Medici e Odontoiatri
Con iscrizione obbligatoria

Programma

09.30 **Saluti:** L. Droandi, Presidente Ordine dei Medici Arezzo

R. Romizi, Coordinatore Commissione ECM Ordine dei Medici di Arezzo

Introduce e modera, M.C. Digiaco, Medico Chirurgo, Presidente OSA

10.00 **Alla luce delle nuove conoscenze il modello animale si può considerare ancora il gold standard?**

G. Tamino, Biologo, Comitato Scientifico ISDE Nazionale

10.30 **Metodi innovativi human based – Analisi retrospettiva dell’impatto della Ricerca**

M. Cassotta, Biologa Ambientale, Biotecnologa

F. Pistollato, Biologa, Humane Society International.

11.10 **L’impegno delle istituzioni a guidare la transizione verso la completa eliminazione dei test sugli animali**

C. Rovida, Chimica, Tossicologa, CAAT Europe Germany

11.40 **Aspetti giuridici dell’uso del modello animale nella ricerca scientifica. Riflessioni sull’articolo 9 della Costituzione**

M. C. Giussani, Avvocata, Commissione Diritto degli esseri Animalia Ordine Avvocati Milano, portavoce Animal Law Italia

12.10 **Animali non umani utilizzati a fini scientifici. Per un approccio Etico alla didattica e alla sperimentazione**

F. Manti, Professore di Etica Sociale e Filosofia Morale presso l’università di Genova

12.40 **Oltre la scienza nichilista: la Ricerca come visione del mondo**

Roberto Mucelli, Psicologo Clinico, Filosofo.

13.10 **Buffet**

13.50 **Confronto/dibattito tra docenti e discenti guidato da un conduttore**

Conduttore: Digiaco M.C

Docenti: G. Tamino, C. Rovida, M. Cassotta, F. Pistollato, M.C. Giussani, F. Manti, R. Mucelli.

15.40 **Questionari ECM**

16.00 **Fine dei lavori**

Il modello animale non può essere il “gold standard” della ricerca biomedica.

The animal model cannot be the “gold standard” of biomedical research.

Riassunto

Negli studi sperimentali il modello animale è stato assunto come “gold standard” solo sulla base di un’ipotesi di poter estrapolare i dati ottenuti sugli animali all’uomo, ipotesi mai verificata. Per contro esistono diverse evidenze e dati di letteratura che possono far supporre, semmai, l’infondatezza dell’assunzione sopracitata. Di conseguenza le potenziali alternative non vengono impiegate perché i risultati non affidabili degli esperimenti sugli animali sono usati come gold standard, cioè standard di riferimento. Ciò significa che ogni nuovo metodo, ogni nuovo test viene validato confrontandolo con i risultati poco attendibili ottenuti dalla sperimentazione su animali, anche se tale pratica non è mai stata validata.

Parole chiave: sperimentazione animale, gold standard, ricerca human based

Abstract

In experimental studies, the animal model has been assumed as the “gold standard” only on the basis of a hypothesis of being able to extrapolate the data obtained on animals to humans, a hypothesis that has never been verified. On the other hand, there are several evidences and literature data that can suggest the groundlessness of the aforementioned assumption. Consequently, potential alternatives are not used because the unreliable results of experiments on animals are used as the gold standard, i.e. reference standards. This means that every new method, every new test is validated by comparing it with the unreliable results obtained from animal testing, even if this practice has never been validated.

Key words: animal testing, gold standard, human based research

■ Introduzione

Com’è ben noto, in campo medico e biologico il “gold standard” indica quale sostanza, farmaco, tipologia d’esame, trattamento medico o chirurgico sia il più affidabile.

Le sperimentazioni utilizzate negli studi tossicologici, nella ricerca di nuovi farmaci e di nuovi dispositivi medici rappresentano il gold standard nella valutazione di efficacia di un intervento sanitario preventivo, terapeutico o riabilitativo, ma per questi studi sperimentali è stato assunto come standard di riferimento la sperimentazione sugli animali, i cui risultati dovrebbero essere predittivi per quanto può verificarsi in condizioni analoghe nell’uomo. Ma questo assunto non trova fondamento nei dati di letteratura, come ampiamente spiegato in miei precedenti articoli^{1,2}.

■ La scarsa validità del modello animale

Va ricordato che la sperimentazione animale trae origine da una visione meccanicista e riduzionista della natura, che assimila, come ipotizzava Cartesio, uomini ed animali a macchine e, in quest’ottica, l’animale-macchina diviene un modello per l’uomo-macchina. Questa logica dovrebbe fondarsi su precise corrispondenze tra uomo e animali; ogni biologo sa invece che gli animali sono, come tutti gli organismi viventi, sistemi complessi e non macchine e che animali diversi possono presentare alcune caratteristiche anatomiche e fisiologiche simili o uguali, ma molte altre in parte o del tutto diverse.

Qualunque dato ottenuto sull’animale può risultare identico, simile o completamente diverso a livello umano e, anche se “a posteriori” verificiamo una certa percentuale di coincidenza dei dati, tuttavia “a priori” non sappiamo se

GIANNI TAMINO

Comitato Scientifico ISDE Italia

Per corrispondenza:
gtamin@tin.it

un farmaco o una sostanza saranno utili, innocui o tossici per l'uomo. E' dunque l'uomo, su cui è obbligatorio provare qualunque farmaco o terapia, la vera "cavia", e la prova sull'animale è solo l'alibi per rendere accettabile una sperimentazione sull'uomo, altrimenti eticamente discutibile.

Queste considerazioni hanno trovato spazio, già vari anni fa, in un articolo della rivista 'Scientific American', pubblicato in Italia da 'Le Scienze'³. Scrivono, infatti, N. D. Barnard e S. R. Kaufman: "Gli animali vengono prevalentemente utilizzati in laboratorio come 'modelli': mediante manipolazione genetica, interventi chirurgici o iniezione di sostanze estranee, i ricercatori producono in essi patologie che costituiscono un modello delle condizioni umane. Questo paradigma della ricerca è però irto di difficoltà. Le pressioni evolutive hanno prodotto sottili, ma significative, differenze tra le specie. Ogni specie ha molteplici sistemi di organi che hanno interazioni complesse. Uno stimolo applicato a un particolare sistema di organi perturba l'insieme delle funzioni organiche secondo modalità spesso imprevedibili. Questa incertezza mina gravemente la possibilità di estrapolare i dati ottenuti con un animale ad altre specie animali, uomo compreso.....

I 'modelli' animali sono, nel migliore dei casi, una buona imitazione delle condizioni umane, ma nessuna teoria può essere approvata o respinta sulla base di un'analogia. Cionondimeno, quando si discute sulla validità di teorie contrapposte in medicina e biologia, si citano spesso come prova gli studi condotti su animali. In un contesto di questo tipo, gli esperimenti sugli animali servono, in primo luogo, come accorgimento retorico. E, utilizzando differenti tipi di animali in differenti protocolli, gli sperimentatori possono trovare prove a sostegno di qualunque teoria. Per esempio, si sono utilizzati esperimenti sugli animali sia per provare sia per negare il ruolo cancerogeno del fumo."

Per quanto riguarda i farmaci, la non predittività di dati ottenuti su animali è ben nota da tempo al mondo scientifico. Già nel 1953 Sir Howard Florey⁴, uno degli scopritori della penicillina, affermò: "Fu una fortuna che nelle prove iniziali di tossicità impiegammo topi, perché se avessimo impiegato le solite cavie avremmo concluso che la penicillina è tossica, e probabilmente non avremmo superato le difficoltà di produrre la sostanza per provarla sull'uomo". Si pensi poi, ad esempio, all'ischemia cerebrale: David Wiebers e collaboratori⁵ della "Mayo Clinic", descrissero nel 1990 uno studio in cui si dimostrava che 25 composti in grado di ridurre i danni di tale malattia in vari roditori, gatti e altri animali non risultavano efficaci sull'uomo.

Anche per lo studio dei tumori valgono ragionamenti analoghi: "I tumori dei topi, dei ratti, dei polli e delle cavie sono sostanzialmente diversi da quelli dell'uomo, diverso il loro modo di formarsi, diverso è il loro modo di accrescersi, diverso è il loro modo di metastatizzare (prof. U. Veronesi, nel suo famoso libro "Un male curabile"⁶; "I cancri da laboratorio non hanno nulla a che vedere con quelli naturali dell'uomo" (prof. Sabin in una conferenza tenuta nel giugno del 1978 a Napoli). Analogamente molti farmaci e terapie antitumorali sono risultati efficaci sui roditori, ma non sugli esseri umani.

Più recentemente, alcuni scienziati del gruppo di Pandora Pound⁷ hanno scritto: "E' opinione diffusa, sia tra il pubblico che in ambiente medico, che la ricerca sugli animali contribuisca a curare le malattie nell'uomo, tuttavia, tale ipotesi non è suffragata da sufficienti prove. Sono pochi i metodi disponibili per valutare la rispondenza e rilevanza clinica della ricerca sugli animali e pertanto il contributo medico (distinto da quello scientifico) di quest'ultima rimane incerto. Prove non sostanziali e affermazioni infondate sono spesso addotte come giustificazione della ricerca sugli animali, come quando si dichiara che la sua necessità "è ovvia", o che "la sperimentazione sugli animali è un valido metodo di ricerca che si è dimostrato tale negli anni". Simili asserzioni sono inadeguate come prove in un ambito di ricerca tanto controverso. Noi riteniamo che ci sia bisogno di una analisi sistematica dei metodi di ricerca attuali e futuri".

La stessa Pandora Pound⁸ tornata sull'argomento 10 anni dopo, sempre sul British Medical Journal, affermando che se gli studi sugli animali producono risultati inaffidabili, qualsiasi sofferenza subita dagli animali perde la sua giustificazione morale perché il loro uso non può assolutamente contribuire al beneficio clinico. Ciò non ostante, ogni anno solo in Italia sono oltre 600 mila gli animali usati in laboratorio, oltre 12 milioni nell'Unione Europea, per testare farmaci, prodotti chimici, pesticidi, detersivi ecc. (dati ottenuti in base alla direttiva 2010/63/UE).

■ La sperimentazione animale non può essere considerata "gold standard"

Nel 2010 la SIF, Società Italiana di Farmacologia⁹ riportava: "oggi nessuna sperimentazione clinica di un nuovo farmaco può essere autorizzata se la molecola in questione non è stata prima testata in vitro e sull'animale. Il gold standard della sperimentazione animale è un randomized controlled trial, che distribuisca un adeguato numero di animali (idealmente con caratteristiche omogenee) in un gruppo trattato che verrà confrontato con un gruppo non trattato o sottoposto a trattamento standard. In un campione rappresentativo di animali, la significatività statistica, pur non essendo chiaramente una prova definitiva, costituisce una forte evidenza che il trattamento funziona e che quindi può essere testato sugli esseri umani. I modelli sperimentali basati sul ricorso a specie animali diverse dall'uomo rimangono un caposaldo della moderna ricerca farmacologica."

Ma da tempo alcuni test su animali sono stati messi in discussione per la loro scarsa affidabilità, come nel caso di vari test di tossicità, come la DL 50 o il draize test, test che a torto si pensa non siano più utilizzati.

In tossicologia il termine DL50 sta per dose letale 50 e si riferisce alla quantità di una sostanza in grado di uccidere, in una unica somministrazione, il 50% (cioè la metà) di una popolazione campione di animali da esperimento. Questa misurazione, data la modalità di somministrazione, è un modo per testare il potenziale tossico di una sostanza solo a breve termine (tossicità acuta) e non si riferisce alla tossicità a lungo termine

(cioè dovuta a contatto con modiche quantità di una certa sostanza per lunghi periodi). Ma come ho spiegato in un precedente articolo¹ questo test non è per niente predittivo di quanto avverrà nella specie umana; ad esempio la digitossina (farmaco per l'insufficienza cardiaca, estratto dalla digitale), presenta nei ratti una "DL50" 670 volte superiore rispetto ai gatti: come possiamo sapere quale valore possa avere un significato per l'uomo? Analogamente la diossina che è altamente tossica per gli esseri umani, lo è anche per il porcellino d'India, ma la tossicità del composto per il criceto risulta alcune migliaia di volte inferiore. Anche il glicole etilenico, usato nei liquidi antigelo, ma anche in alcuni farmaci e cosmetici, risulta più tossico nell'uomo che in altre specie animali. La DL50 quindi permette di dimostrare tutto e il contrario di tutto: basta scegliere la specie giusta. E' quindi chiaro che la conoscenza della dose letale di una sostanza per vari animali, non è predittiva per la tossicità della stessa sostanza su un altro animale, uomo compreso, come avevano già affermato Zbinden e Flury-Roversi¹⁰, in compenso richiede il sacrificio di un numero elevato di animali.

Infatti un singolo test richiedeva all'inizio ben 100 animali (poi ridotti a 20); per queste ragioni nel 2002 l'organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE¹¹) di cui l'Italia fa parte dal 1962, ha messo ufficialmente al bando tale test (conosciuto anche come guideline 401) e ha promosso lo sviluppo di nuovi test in grado di ridurre o eliminare l'impiego di animali. Ma i test ancora ammessi ed obbligatori sono molto simili, come si può leggere nella Comunicazione della Commissione relativa all'attuazione del regolamento (UE) n. 283/2013 della Commissione, del 1 marzo 2013, che stabilisce i requisiti relativi ai dati applicabili alle sostanze attive, in conformità del regolamento (CE) n. 1107/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari. Alla voce "TG 420" (Fixed Dose Procedure) è scritto: *"Si basa sulla somministrazione a 5 animali di una dose iniziale da selezionare tra 5, 50, 500 o 2000 mg/kg (dosi fisse), che si sia dimostrata in grado di produrre in uno studio pilota chiari segni di tossicità. Se nessuna evidente tossicità si manifesta, si procede alla somministrazione della dose fissa superiore e così via, fino all'identificazione della dose tossica. La caratteristica distintiva di questo metodo è che l'endpoint rilevante non è rappresentato dalla letalità, ma da quelli che vengono indicati come chiari segni di tossicità."* Come si vede non è la DL50, ma è un metodo molto simile, anche se utilizza un numero inferiore di animali: non cambia però la non predittività del metodo!

Un ragionamento analogo può essere fatto anche per il draize test, utilizzato per verificare il grado di irritazione oculare e cutanea provocata da una sostanza.

La spiegazione della diversa reazione alla stessa sostanza in animali di specie diverse va cercata, ad esempio, nel fatto che animali anche molto simili possiedono piccole differenze genetiche che producono enzimi, leggermente diversi, ma tali differenze sono sufficienti a modificare le condizioni chimico-fisiche alle quali tali

enzimi esplicano la loro azione. Inoltre i processi metabolici sono ben diversi tra specie e specie e ad esempio diversa è la detossificazione a disposizione, cioè la modalità per eliminare, dopo averla modificata una sostanza tossica, farmaci compresi. Così la digitossina ha una vita media nel plasma di 18 ore nel ratto, ma di 216 nell'uomo; una cosa analoga si verifica con il fenilbutazone (72 ore nell'uomo e 6 nel ratto), ma in questo caso, si badi bene, un primate come l'uomo, una scimmia del genere Rhesus, ha un tempo di metabolizzazione simile a quello del ratto, cioè 8 ore¹². Le diverse vie metaboliche che caratterizzano i diversi animali dipendono da adattamenti evolutivi alle diverse condizioni di vita.

Inoltre va ricordato che la regolazione dell'espressione genica e le modifiche di natura epigenetica (cioè modifiche che non alterano la sequenza del DNA) sono diverse in specie diverse: la scoperta che l'informazione contenuta nel DNA possa subire modificazioni post-trascrizionali ha minato la certezza della corrispondenza univoca e incontrovertibile tra DNA e proteina e quindi anche animali con genoma molto simile possono avere adattamenti e risposte alle situazioni ambientali molto diverse. Un caso emblematico di diversa espressione genica ci viene fornita dallo studio della sepsi.

Nel 2013 è uscito su PNAS un articolo sulla sepsi¹³, che metteva in luce la grande diversità tra l'infiammazione che si sviluppa nei topi rispetto alla specie umana. Ronald W. Davis, esperto di genomica presso la Stanford University e coautore del nuovo studio, spiegò al New York Time (12 febbraio 2013) che il gruppo aveva cercato di pubblicare le sue scoperte in diverse riviste, ma l'obiezione era stata che i ricercatori non avevano dimostrato che i topi fornissero la stessa risposta. *"Erano così abituati a fare studi sui topi"* aggiunse R.W. Davis, *"che per loro era quello il solo modo di convalidare le cose. Hanno la cura dei topi talmente radicata che dimenticano che noi stiamo, invece, cercando di curare gli esseri umani. Questo ci ha fatto pensare: lo stesso avviene nei topi, oppure no?"*

Il gruppo decise di indagare, aspettandosi di trovare alcune somiglianze. Ma quando i dati furono analizzati, non ve ne era alcuna. I fallimenti dei farmaci divennero chiari. Ad esempio, un gene poteva essere attivato spesso nei topi, mentre il gene equivalente veniva soppresso negli esseri umani. Quindi una sostanza che agiva nei topi disattivando un gene poteva avere una risposta letale nell'uomo.

■ La sperimentazione animale non fornisce indicazioni estrapolabili all'uomo

Ma la non predittività dei test su animali è ben nota anche nelle sedi istituzionali.

Nel Regolamento UE "REACH", al considerando 47, si spiega che l'uso degli animali dovrebbe essere evitato ricorrendo a metodi alternativi validati dalla Commissione o da organismi internazionali, oppure riconosciuti dalla Commissione o dall'Agenzia come idonei a soddisfare le prescrizioni in materia di informazione ai sensi del regolamento.

Poi si aggiunge “A tal fine la Commissione, previa consultazione dei pertinenti soggetti interessati, dovrebbe proporre modifiche al futuro regolamento della Commissione sui metodi di prova o al presente regolamento, ove appropriato, al fine di sostituire, ridurre o migliorare le sperimentazioni sugli animali. La Commissione e l’Agenzia dovrebbero garantire che la riduzione della sperimentazione su animali rappresenti un elemento essenziale nella definizione e nell’aggiornamento degli orientamenti per i soggetti interessati e nelle procedure proprie dell’Agenzia.” Tuttavia queste affermazioni di principio sono rimaste finora prive di adeguata attuazione nei regolamenti e soprattutto nella pratica!

La validità e conseguentemente l’esecuzione dei tradizionali test sui roditori, ampiamente percepiti come il gold standard per la tossicità e la cancerogenicità, come già detto, sono state messe in discussione dalla stessa comunità scientifica. Le carenze relative alla concordanza tra specie diverse di mammiferi o persino ceppi diversi di roditori, nonché l’extrapolazione dagli animali all’uomo, l’ambiguità dei risultati o le scarse possibilità di riproducibilità sollevano dubbi sulla pertinenza di tali test nell’ambito della valutazione del rischio per la salute umana: cioè la predittività è scarsa. Dunque non c’è alcun fondamento scientifico perché la sperimentazione animale sia gold standard nella ricerca biomedica, tuttavia i metodi cosiddetti alternativi (ma a cosa, a metodi non scientifici come i test su animali? Meglio definirli sostitutivi) tuttora sono considerati validi solo se confrontati con i risultati della sperimentazione animale. Ma quando e come sono stati validati i test sugli animali?

Di fatto la validità della sperimentazione sugli animali come predittiva di quanto può avvenire negli esseri umani è un postulato, cioè una proposizione che, senza essere evidente né dimostrata, si assume come fondamento di una ipotesi o di una teoria. Ma allora un metodo nuovo per essere validato deve dare un risultato valido per topi, per ratti o per gli umani?

■ Conclusioni

E’ necessario che il mondo della ricerca e la pubblica opinione continuino a chiedere con insistenza un cambio di paradigma, per garantire la salute dei cittadini, passando dagli obsoleti test sugli animali a metodi *human based*. Inoltre servono fondi adeguati per la ricerca senza animali e iniziative, anche a livello internazionale, per favorire la validazione e l’obbligatorietà, quando disponibili, di metodi scientifici *human based* validati.

A questo proposito voglio ricordare che:

1) Attualmente, secondo l’ECVAM, sono disponibili molte centinaia di metodi senza animali, di cui molti già validati¹⁴.

2) Il 15 settembre 2021 il Parlamento Europeo (PE) ha adottato una importante risoluzione che invita la Commissione Europea a realizzare un piano di azione per superare fattivamente (phase out) la sperimentazione animale. Inoltre il PE il 24 novembre 2021 ha finanziato la creazione di un database pubblico, che renderà facil-

mente accessibili alla comunità scientifica e ai comitati etici le informazioni relative ai metodi senza animali.

3) Il test di pirogenicità, basato sull’utilizzo di sangue umano intero, descritto per la prima volta da Thomas Hartung nel 1995, fondamentale per lo studio, tra l’altro, dei vaccini, è già in commercio ed è accettato da enti regolatori europei ed americani e permetterebbe di risparmiare ogni anno nel mondo la vita di 400.000 conigli. Questo test che evita i limiti di quello che utilizza animali, non è praticamente utilizzato, mentre nella sola UE l’impiego di conigli per test di pirogenicità è ulteriormente aumentato¹⁵.

4) Inoltre per la produzione di anticorpi monoclonali, particolarmente importanti per combattere diverse malattie, compreso Covid-19, è possibile utilizzare in modo migliore metodi senza animali, come esorta la Raccomandazione dell’EURL ECVAM (*EURL ECVAM Recommendation on Non-Animal-Derived Antibodies*).

5) Negli Stati Uniti i nuovi farmaci non devono essere testati sugli animali per ricevere l’approvazione della Food and Drug Administration (FDA), secondo una legge, chiamata “FDA Modernization. Act 2.0”, firmata dal presidente Joe Biden alla fine di dicembre 2022.

Va pertanto richiesto alla nuova alla Commissione, con l’appoggio del PE, di accelerare quel percorso più volte indicato nella normativa vigente, come ad esempio, nel considerando 49) della Direttiva 2010/63/UE: “*I progressi tecnici e scientifici nella ricerca biomedica possono essere tanto rapidi quanto l’aumento delle conoscenze sui fattori che influenzano il benessere animale. Per questo occorre prevedere la possibilità di una revisione della presente direttiva. È opportuno che detta revisione esamini la possibilità di sostituire l’uso degli animali...*”.

Del resto l’abolizione di ogni ricorso alla sperimentazione animale è già prevista per i prodotti cosmetici, che devono essere garantiti sicuri come ogni altra sostanza utilizzabile a livello umano.

Occorre che i metodi *human based* già validati sostituiscano quelli che comportano l’impiego di animali, quanto meno nelle istituzioni pubbliche e nelle ricerche finanziate con fondi pubblici.

Bibliografia

- 1) Tamino G. Le alternative attuali e possibili alla sperimentazione animale, in “PsicoNeuroEndocrinologia e Scienza della Cura Integrata – Il Manuale”, editore EDRA SpA, Milano, 2017
- 2) Tamino G, Il modello animale alla luce delle nuove conoscenze: necessità di metodi scientifici *human based*. Il Cesalpino, 2023; 59:40-44
- 3) Barnard ND e Kaufman SR. Dispensiosa e inattendibile. *Le Scienze* 1997; 344: 82-4.
- 4) Florey H. The advance of chemotherapy by animal experiment. *Conquest* 1953, 41:12.
- 5) Wiebers D. O., H. P. Adams Jr., and J. P. Whisnant, Animal Models of Stroke: Are They Relevant to Human Disease? *Editorial, Stroke*, 1990; 21: 1-3
- 6) Veronesi U. Un male curabile, Mondadori, 1986
- 7) Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, Bracken MB, Roberts I (Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group). Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ*, 2004; 328:514-7
- 8) Pound P, Bracken MB. Is animal research sufficiently evidence based to be a cornerstone of biomedical research? *BMJ* 2014; 348: 3387.
- 9) SIF, La sperimentazione dei farmaci sugli animali: un dibattito

- infinito, CARE 2010, 4: 34-36 (<https://careonline.it/wp-content/uploads/2011/07/sif.pdf>)
- 10) Zbinden G and Flury-Roversi M. Significance of the LD50-test for the toxicological evaluation of chemical substances. Arch Toxicol, 1981; 47:77-99
- 11) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, Test No. 401: Acute Oral Toxicity, 2002 (https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-401-acute-oral-toxicity_9789264040113-en)
- 12) Levine R. Pharmacology: drug actions and reactions. Little Brown and Co. 1978.
- 13) Seok J. et al., Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. PNAS, 2013; 110 (9) 3507-3512 (<https://doi.org/10.1073/pnas.1222878110>)
- 14) EURL ECVAM STATUS REPORT, 2020. Non-animal Methods in Science and Regulation (<https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC123531/jrc123531online.pdf>).
- 15) T. Hartung, The human whole blood pyrogen test- lessons learned in twenty years, Altex 2015; 32(2): 70-100.

Metodi innovativi human-based e analisi retrospettiva dell'impatto della ricerca

Innovative Human-Based Methods and Retrospective Analysis of Research Impact

MANUELA CASSOTTA*
FRANCESCA PISTOLLATO**

* Biologa, MSc; Biotecnologa, MSc, Medical Writer.
Universidad Europea del Atlántico,
Oltre la Sperimentazione Animale (OSA)
** Biologa, Ph.D. Senior Strategist, Medical Science
Humane Society International

Per corrispondenza:
mcassotta@oltretrasperimentazioneanimale.eu
fpistollato@hsi.org

Riassunto

Negli ultimi dieci anni, sono stati compiuti straordinari progressi nell'ingegneria tissutale, nelle tecniche di coltura delle cellule staminali e nell'informatica. Questi avanzamenti hanno permesso lo sviluppo di una serie di metodi innovativi basati sulla biologia umana, noti anche come "Nuovi Approcci Metodologici" (NAMs) human-based. Questi strumenti comprendono organoidi derivati dal paziente, organi su chip, insieme all'analisi e ai modelli computazionali, e si sono già dimostrati più efficienti e fisiologicamente rilevanti dei metodi tradizionali, inclusi i modelli animali. I NAMs rappresentano strumenti nuovi ed entusiasmanti per l'avanzamento della ricerca biomedica con una prospettiva incentrata sulla biologia umana. In questo articolo descriviamo alcuni esempi dei principali NAMs disponibili ed emergenti per poi analizzare retrospettivamente l'impatto della ricerca. L'obiettivo è incoraggiare la discussione sull'opportunità di esplorare percorsi innovativi nella ricerca biomedica e promuovere un cambio di paradigma verso un approccio più incentrato sulla biologia umana. Questo permetterebbe di comprendere meglio i meccanismi delle malattie e di sviluppare strategie preventive o terapeutiche mirate e più efficaci, sostituendo gli animali attualmente impiegati nella ricerca biomedica.

Parole chiave: Metodi Human-based, Organoidi, Organi su chip, impatto,

analisi retrospettiva

Abstract

In the last decade, there have been extraordinary advances in tissue engineering, stem cell culture techniques, and computer science. These advancements have given rise to a series of innovative human-based methods, also known as "New Approach Methodologies" (NAMs). These tools include patient-derived organoids, organs-on-chips, along with computational analysis and models, and have already proven to be more efficient and physiologically relevant than traditional methods, including animal models. NAMs represent new and exciting tools to advance biomedical research with a human biology-centred perspective. In this article, we describe some examples of the main available and emerging NAMs and then retrospectively analyse the impact of research. The goal is to encourage discussion on the opportunity to explore innovative pathways in biomedical research and promote a paradigm shift towards a more human biology-centred approach. This would allow for a better understanding of disease mechanisms and the development of targeted and more effective preventive or therapeutic strategies, replacing the animals currently used in biomedical research.

Keywords: Human-based Methods, Organoids, Organs-on-chips, Impact, Retrospective Analysis

■ I NAMs Human-based

I "Nuovi Approcci Metodologici" (NAMs) sono tecnologie avanzate utilizzate per ottenere informazioni sul rischio associato alle sostanze chimiche senza l'uso di animali vertebrati vivi. Questi approcci si estendono anche alla ricerca biomedica e alla didattica. I metodi "human-based" si basano sulla biologia umana, utilizzando dati, materiali, cellule, tessuti, organi, organismi e popolazioni umane. Tra i principali NAMs human-based troviamo le cellule staminali umane pluripotenti indotte (IPS), gli organoidi umani, gli organi/organoidi su chip e i metodi computazionali.

Cellule staminali pluripotenti indotte (IPS) e organoidi umani

Le cellule staminali pluripotenti sono in grado di differenziarsi in vari tipi cellulari. In passato, erano ottenibili solo distruggendo embrioni umani, ma le scoperte del Prof. Yamanaka hanno permesso di ottenere IPS da cellule adulte del paziente. Le IPS possono produrre indefinitamente tipi cellulari altrimenti inaccessibili, come i neuroni. Studi recenti dimostrano che le colture da IPS sono modelli eccellenti per lo studio dello sviluppo neurale e delle alterazioni neurodegenerative¹. Le IPS permettono di ricreare malattie in laboratorio, aprendo nuove prospettive nella medicina personalizzata. Esse sono la base per modelli in vitro avanzati come gli organoidi, versioni 3D semplificate di organi umani utili per modellare patologie, testare tossicità ed efficacia farmacologica. Ad esempio organoidi cerebrali umani contenenti cellule della microglia derivante da IPS di pazienti con Alzheimer e soggetti sani, si sono rivelati importanti per lo studio dell'Alzheimer in un'ottica human-based². Considerando che è noto che la microglia di topo funziona in modo diverso da quella umana, ciò apre la strada a nuovi interventi preventivi o terapeutici per i pazienti. Gli organoidi stanno dando risultati promettenti anche nello studio del cancro, ad esempio il tumore alla prostata³. Limiti come la mancanza di vascolarizzazione stanno venendo superati con organoidi vascolarizzati e sistemi fluidici.

Organi su chip e sistemi multi-organo su chip

Gli Organi su Chip sono sistemi fluidici miniaturizzati che simulano le attività fisiologiche degli organi umani. Questi sistemi permettono alle colture cellulari 3D o agli organoidi di interagire, riproducendo interazioni tra cellule, tessuti e organi. I sensori integrati permettono il monitoraggio in tempo reale delle risposte cellulari, migliorando il controllo dell'ambiente cellulare rispetto ai metodi convenzionali. L'uso di cellule del paziente per creare humans-on-chip personalizzati è una promettente innovazione per la medicina⁴. Il "fegato su chip" ha dimostrato di prevedere il danno epatico indotto da farmaci meglio dei modelli animali, evidenziando il potenziale degli Organi su chip nel ridurre il fallimento nello sviluppo di farmaci e minimizzare i rischi per i pazienti⁵. Il tumore alla mammella su chip si sta rivelando particolarmente utile per lo studio dell'efficacia e sicurezza dell'immunoterapia anti-cancro in modo paziente-spe-

cifico⁶ (figura 1). Anche i vasi sanguigni su chip hanno mostrato la capacità di prevedere effetti pro-trombotici indotti da farmaci⁷ meglio di quanto siano riusciti a fare i modelli animali.

■ Metodi computazionali

Un "metodo computazionale" è la rappresentazione matematica di un processo che cerca di imitare la realtà tramite simulazioni al computer. Sistemi umani possono essere simulati usando programmi sofisticati basati su dati umani. Questi metodi possono integrarsi con modelli in vitro per l'estrapolazione in vitro-in vivo e per simulare l'efficacia dei trattamenti farmacologici. Approcci come la modellazione QSAR, Machine learning e Read Across, possono aiutare a superare l'uso di animali nei test di sicurezza ed efficacia. Questi metodi si sono dimostrati più performanti dei modelli animali in campo tossicologico⁸. I ricercatori dell'Università di Oxford hanno inoltre sviluppato simulazioni al computer che superano i modelli animali nel predire gli effetti pro-aritmici indotti da farmaci⁹.

■ Impatto della ricerca finanziata nell'UE e principali sfide di salute pubblica

Perché è importante misurare l'impatto sociale della ricerca? Spesso, le politiche e i programmi vengono valutati non per i risultati concreti che producono, ma piuttosto per le loro intenzioni, che tendono a essere sopravvalutate. Come ha osservato l'economista Milton Friedman, "Uno dei grandi errori è giudicare le politiche

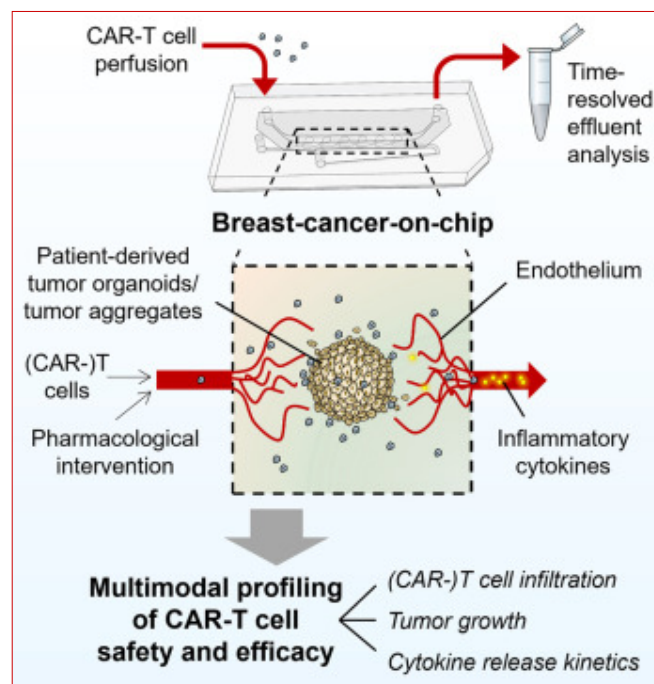


Figura 1. Cancro alla mammella su chip, derivato da cellule di paziente. Riproduce il microambiente tumorale con perfusione simile a quella vascolare. Modello personalizzato per infusione, reclutamento e infiltrazione di cellule CAR-T in tumori solidi. Consente il monitoraggio del rilascio dinamico di citochine per 8 giorni. Credits: Maulana et al. 2024, [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(24\)00145-0](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(24)00145-0)

e i programmi dalle loro intenzioni piuttosto che dai loro risultati". Questa riflessione evidenzia l'importanza di focalizzarsi sugli effetti reali delle politiche, piuttosto che lasciarsi influenzare dalle buone intenzioni con cui sono state concepite.

Analisi retrospettiva della ricerca finanziata nell'UE: un case study

Uno studio del Joint Research Centre (JRC) ha sviluppato e ottimizzato un insieme di indicatori per misurare retrospettivamente l'innovazione e l'impatto della ricerca. Gli indicatori, suddivisi in sei macro-categorie, erano mirati a valutare l'impatto della ricerca finanziata dall'Unione Europea negli ultimi vent'anni, considerando i precedenti programmi di finanziamento, in particolare FP5, FP6, FP7 e H2020. Lo studio ha preso in considerazione tre aree di ricerca biomedica: il morbo di Alzheimer, il cancro al seno e il cancro alla prostata, con l'obiettivo di comprendere quale sia stato l'impatto su ampia scala della ricerca finanziata dall'UE su queste patologie.

La scelta di concentrarsi su queste malattie non è stata casuale. Si tratta di patologie croniche non trasmissibili, sempre più diffuse nei paesi occidentali. Si registrano 10 milioni di nuovi casi di demenza ogni anno, e l'Alzheimer rappresenta il 60-70% dei casi¹⁰. Inoltre, il cancro al seno e il cancro alla prostata si sono classificati al 2° e 4° posto tra i tumori più comuni nel 2022, secondo un report dell'OMS¹¹.

Queste patologie nascono da una complessa interazione di fattori genetici, fisiologici e ambientali, come la dieta, l'esercizio fisico e il fumo. Nonostante i progressi raggiunti nella ricerca di base e preclinica, nella maggior parte dei casi, questi successi non si sono tradotti in trattamenti terapeutici efficaci per gli esseri umani. Un esempio emblematico è rappresentato proprio dall'Alzheimer: lo sviluppo di nuovi farmaci contro questa malattia ha un tasso di fallimento impressionante, attestandosi attorno al 99%. Ad oggi, non è stata sviluppata alcuna terapia capace di arrestare la progressione della malattia¹².

Anche per quanto riguarda il cancro, il tasso di fallimento nello sviluppo di nuovi farmaci è stato elevato, raggiungendo il 97%¹³. La mancanza di efficacia e la tossicità sono le cause principali del fallimento degli studi clinici. Tra le possibili ragioni di questi insuccessi si possono individuare diversi fattori: difetti nella progettazione della sperimentazione animale, una selezione inappropriata del target farmacologico e una scelta errata dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche. Questi elementi possono limitare il successo nello sviluppo di terapie efficaci¹⁴. Se si osserva la pipeline dello sviluppo dei farmaci, una casa farmaceutica che lancia un nuovo farmaco sul mercato nel 2022 può prevedere di spendere oltre 2 miliardi di dollari in un processo di sviluppo che dura dai 10 ai 14 anni. Nonostante questo enorme investimento di tempo e risorse, il tasso di approvazione rimane estremamente basso, oscillando tra il 5% e il 10%¹⁵.

Il Joint Research Centre (JRC) ha condotto un sondag-

gio che ha coinvolto un totale di 202 ricercatori attivi o precedentemente impegnati nella ricerca sull'Alzheimer, sul cancro al seno e sul cancro alla prostata, tutti beneficiari di fondi provenienti dai quattro più recenti programmi di finanziamento della ricerca in Europa. I risultati hanno rivelato alcune tendenze significative. La maggior parte degli intervistati crede che la propria ricerca avrà un impatto, ma sottolinea l'importanza del tempo come fattore cruciale. Tuttavia, ottenere finanziamenti successivi per proseguire il lavoro risulta spesso problematico.

Tra i fattori chiave per il successo di un progetto emergono la buona progettazione della strategia di ricerca, la collaborazione con partner, l'internazionalità e la natura multidisciplinare del lavoro. Inoltre, la ricerca basata sull'epidemiologia, su coorti umane e sulla creazione di nuovi strumenti diagnostici o prognostici tende a generare un impatto sociale più immediato.

Tuttavia, gli intervistati hanno evidenziato la grande difficoltà nel coinvolgere partecipanti negli studi clinici, in particolare per quanto riguarda la ricerca sull'Alzheimer.

Riguardo ai modelli di ricerca, si prevede che i nuovi modelli non animali, come quelli in vitro e computazionali, avranno un impatto sempre maggiore in futuro. Nonostante ciò, molti scienziati considerano ancora inevitabile l'uso di modelli animali, anche se riconoscono i limiti e i fallimenti traslazionali associati a questi modelli. I risultati di questa analisi sono riportati in tre JRC Technical Reports¹⁶⁻¹⁸ e in uno studio pubblicato nella rivista *Health Research Policy and Systems*¹⁹.

■ Correlazione fra il tipo di ricerca e scelta dell'approccio metodologico

Un'analisi più recente, condotta dal JRC in collaborazione con Humane Society International, ha esplorato se esiste una correlazione tra il «tipo di ricerca» (considerando gli outputs della ricerca stessa) e la scelta dell'approccio metodologico (considerando approcci NAMs human-based e approcci animali). Dallo studio è emerso che l'uso di animali è stato più comune nella ricerca sull'Alzheimer rispetto a quella sul cancro, e si è rivelato particolarmente frequente nei progetti incentrati sullo sviluppo, il test o il riutilizzo di farmaci.

Al contrario, i metodi non animali sono stati preferiti in progetti focalizzati sulla progettazione di studi clinici, sulla stratificazione dei pazienti, sulla diagnosi e lo sviluppo di strumenti diagnostici, nonché sugli interventi sullo stile di vita e la prevenzione. Questi metodi sono stati utilizzati più spesso anche in progetti orientati a tecnologie all'avanguardia, come l'imaging, i tessuti/organi-su-chip, gli strumenti computazionali e la scoperta di biomarcatori.

Questi risultati sono stati recentemente pubblicati in un Report del JRC²⁰, e contribuiscono a una maggiore comprensione della relazione fra scelte metodologiche e outputs derivati dalle attività di ricerca.

■ Sfide di sanità pubblica e bisogni medici insoddisfatti che richiedono un approccio interdisciplinare

Una recentissima analisi condotta da Humane Society International (HSI) e pubblicata sulla rivista *Frontiers in Public Health*²¹, ha incluso un sondaggio e una tavola rotonda online tenutasi a novembre 2023. L'obiettivo era quello di identificare le sfide in materia di sanità pubblica che dovrebbero avere priorità nell'agenda politica e di ricerca dell'Unione Europea. L'analisi ha anche cercato di capire quali fattori ostacolano la riduzione della prevalenza e dell'incidenza delle malattie, soprattutto quelle non trasmissibili, quali attività di ricerca meritano maggiori risorse per affrontare queste sfide, e quali strategie potrebbero rendere la ricerca finanziata dall'UE più traslazionale e con un maggiore impatto.

Il sondaggio e la tavola rotonda hanno coinvolto partecipanti provenienti dal mondo accademico, da istituzioni governative e dell'UE, ONG, strutture sanitarie e dall'industria. La maggior parte di loro era impegnata nella ricerca di base o applicata, o operava nel settore della sanità pubblica e della cura della salute.

Dai risultati del sondaggio, che ha visto un totale di 148 partecipanti, sono emerse come priorità le seguenti sfide di sanità pubblica: disturbi mentali, sindrome metabolica, cancro, resistenza antimicrobica, inquinamento ambientale e malattie cardiovascolari. I bisogni medici insoddisfatti più rilevanti, secondo i partecipanti al sondaggio, riguardavano la diagnosi precoce, la prevenzione primaria, l'impatto dell'inquinamento ambientale sull'insorgenza delle malattie e gli approcci di medicina personalizzata.

Quando è stato chiesto quali approcci metodologici di ricerca potrebbero avere un maggiore impatto sociale, solo il 4% dei partecipanti ha indicato gli esperimenti sugli animali. Le risposte più comuni includevano invece l'utilizzo di coorti di pazienti, campioni e dati umani, modelli in vitro basati su cellule umane e strumenti in silico.

I partecipanti hanno anche indicato che l'uso di modelli animali inappropriati e le differenze tra specie sono tra i fattori più rilevanti che contribuiscono all'elevato tasso di fallimento nello sviluppo dei farmaci.

I risultati dell'indagine hanno portato alla formulazione di alcune politiche di intervento in ambito di ricerca, che sono state ulteriormente discusse durante la tavola rotonda online. La discussione ha messo in luce le attività recenti a livello dell'UE che sono in linea con queste politiche e ha facilitato uno scambio di prospettive sui temi di sanità pubblica e ricerca biomedica che richiedono una collaborazione interdisciplinare e meritano attenzione nell'agenda di ricerca e di policy dell'UE. Gli stakeholder hanno identificato diverse strategie politiche come fondamentali per affrontare le questioni sanitarie più urgenti dell'UE, tra cui una migliore condivisione dei dati, un incremento della consapevolezza e dell'educazione pubblica, un accesso migliorato alle biobanche, l'implementazione di strategie di prevenzione primaria, un dialogo più efficace con le associazioni

dei pazienti e un maggiore investimento in nuovi modelli umani.

■ Conclusioni

In conclusione, per incrementare l'impatto della ricerca finanziata con fondi pubblici, si potrebbero prendere in considerazione le seguenti raccomandazioni:

1. Aumentare i fondi destinati alla produzione e distribuzione centralizzata di cellule derivate da pazienti, attraverso biobanche umane, per migliorare la disponibilità di campioni biologici di alta qualità.
2. Incentivare la progettazione di studi focalizzati sullo sviluppo, l'implementazione e la standardizzazione di modelli in vitro complessi o di modelli in silico/computazionali, per potenziare l'affidabilità e la precisione della ricerca preclinica.
3. Investire in centri di ricerca che conducono analisi di ultima generazione, adottando un approccio multidisciplinare e utilizzando modelli basati su esseri umani, come coorti di pazienti o partecipanti, per garantire risultati più applicabili alla pratica clinica.
4. Finanziare progetti che mirano a definire e validare biomarcatori precoci di malattia, cruciali per la diagnosi tempestiva e il trattamento personalizzato.
5. Supportare la ricerca di follow-up per implementare i risultati derivanti da progetti di ricerca esplorativa, utilizzando strumenti come le piccole-medie imprese (SME) o la Horizon Results Platform, favorendo così la continuità e l'applicazione pratica delle scoperte scientifiche.
6. Promuovere la pubblicazione di revisioni sistematiche e case studies che confrontino la capacità predittiva dei modelli animali rispetto ai modelli non animali (NAMs), al fine di migliorare la traslationalità della ricerca preclinica.
7. Incentivare progetti focalizzati sull'epidemiologia, la prevenzione primaria e la previsione del rischio di malattia, per contribuire a una sanità pubblica più proattiva e preventiva.
8. Sostenere proposte che puntino al miglioramento o all'implementazione di strategie diagnostiche o prognostiche, essenziali per ottimizzare la gestione clinica dei pazienti.
9. Favorire la multidisciplinarietà e l'uso di tecnologie digitali, come il machine learning, nella creazione di coorti di pazienti, per migliorare la qualità e la precisione delle ricerche.
10. Implementare strategie che informino e coinvolgano maggiormente le associazioni di pazienti e gli operatori sanitari sull'importanza di partecipare a studi clinici e progetti di prevenzione, per rafforzare il legame tra ricerca e società civile.
11. Coordinare e incentivare attività di disseminazione, per garantire che i risultati della ricerca siano ampiamente condivisi e utilizzati da tutta la comunità scientifica e clinica.
12. Fornire incentivi infrastrutturali mirati ad agevolare la conversione strutturale, riallineando la formazione, le carriere e le attività imprenditoriali, ad esempio,

attraverso la creazione di centri di eccellenza per la ricerca umana, che possano fungere da modelli di riferimento a livello internazionale.

Bibliografia

- Estévez-Priego, E. et al. Long-term calcium imaging reveals functional development in hiPSC-derived cultures comparable to human but not rat primary cultures. *Stem Cell Rep.* 18, 205–219 (2023).
- Kuhn, M. K. et al. Dynamic neuroinflammatory profiles predict Alzheimer's disease pathology in microglia-containing cerebral organoids. Preprint at <https://doi.org/10.1101/2023.11.16.567220> (2024).
- Yehya, A., Ghamlouche, F., Hachem, S. & Abou-Kheir, W. Prostate Cancer Organoids for Tumor Modeling and Drug Screening. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ* 2777, 135–144 (2024).
- Miller, P. G. & Shuler, M. L. Design and demonstration of a pumpless 14 compartment microphysiological system. *Biotechnol. Bioeng.* 113, 2213–2227 (2016).
- Ewart, L. et al. Performance assessment and economic analysis of a human Liver-Chip for predictive toxicology. *Commun. Med.* 2, 154 (2022).
- Maulana, T. I. et al. Breast cancer-on-chip for patient-specific efficacy and safety testing of CAR-T cells. *Cell Stem Cell* 31, 989–1002.e9 (2024).
- Barrile, R. et al. Organ-on-Chip Recapitulates Thrombosis Induced by an anti-CD154 Monoclonal Antibody: Translational Potential of Advanced Microengineered Systems. 104, 1240–1248 (2018).
- Luechtefeld, T., Marsh, D., Rowlands, C. & Hartung, T. Machine Learning of Toxicological Big Data Enables Read-Across Structure Activity Relationships (RASAR) Outperforming Animal Test Reproducibility. *Toxicol. Sci.* 165, 198–212 (2018).
- Passini, E. et al. Human In Silico Drug Trials Demonstrate Higher Accuracy than Animal Models in Predicting Clinical Pro-Arrhythmic Cardiotoxicity. 8, (2017).
- Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (2023).
- Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>.
- Cummings, J., Reiber, C. & Kumar, P. The price of progress: Funding and financing Alzheimer's disease drug development. *Alzheimers Dement.* N. Y. N 4, 330–343 (2018).
- Lin, A. et al. Off-target toxicity is a common mechanism of action of cancer drugs undergoing clinical trials. *Sci. Transl. Med.* 11, eaaw8412 (2019).
- Alteri, E. & Guizzaro, L. Be open about drug failures to speed up research. *Nature* 563, 317–319 (2018).
- The Process and Costs of Drug Development (2022). FTLOScience <https://ftloscience.com/process-costs-drug-development/>.
- Pistollato, F. et al. A Survey on Monitoring Innovation and Societal Impact of EU-funded biomedical Research – Synopsis Report. JRC Publications Repository <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC125539> (2021) doi:10.2760/644131.
- Mc, C. J., Pistollato, F., Bernasconi, C. & Deceuninck, P. A Survey on Monitoring Innovation and Societal Impact of EU-funded Research: Factual Summary Report. JRC Publications Repository <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC120502> (2020) doi:10.2760/35440.
- Gastaldello, A. et al. Building indicators to assess the impact of EU-funded research into Alzheimer's disease, breast cancer and prostate cancer. JRC Publications Repository <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC132705> (2023) doi:10.2760/63620.
- Pistollato, F. et al. Gauging innovation and health impact from biomedical research: survey results and interviews with recipients of EU-funding in the fields of Alzheimer's disease, breast cancer and prostate cancer. *Health Res. Policy Syst.* 21, 66 (2023).
- Deceuninck, P., Gastaldello, A., Mennecozzi, M. & Pistollato, F. Exploring the relationship between the societal impact of EU-funded biomedical research in selected disease areas and the use of animal and non-animal based approaches. JRC Publications Repository <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC138356> (2024) doi:10.2760/110980.
- Pistollato, F. et al. What public health challenges and unmet medical needs would benefit from interdisciplinary collaboration in the EU? A survey and multi-stakeholder debate. *Front. Public Health* 12, 1417684 (2024).

L'impegno delle istituzioni a guidare la transizione verso la completa eliminazione dei test sugli animali

The commitment of the institutions to lead the transition towards the complete elimination of animal testing

COSTANZA ROVIDA

Tossicologa, CAAT Europe (European Centre for Alternatives to Animal Tests)

costanza.rovida@chimici.it

Riassunto

In Europa, la Direttiva 2010/63/EU si prefigge di proteggere gli animali usati a scopi scientifici e ridurne l'utilizzo, chiedendo alle istituzioni di impegnarsi in questa direzione. Parallelamente, il regolamento REACH (EC 2006/1907) parte dal concetto che è importante sviluppare i metodi alternativi per testare la tossicità delle sostanze chimiche. Le intenzioni sono buone, ma i risultati in termini di riduzione all'uso

di animali è scarso. In seguito a una pubblicazione della Environmental Protection Agency (EPA) americana, lo sviluppo scientifico si è rivolto verso nuovi orizzonti con l'utilizzo di nuovi approcci metodologici (NAMs) che vogliono studiare il meccanismo delle sostanze chimiche partendo principalmente da materiale biologico di origine umano. Oggi le principali istituzioni sono tutte impegnate per costruire una maggiore conoscenza di questi NAMs

fino a renderli robusti e affidabili per un uso in ambito regolatorio.

Parole chiave: REACH, NAM, test in vitro, Tossicologia regolatoria

Abstract

In Europe, Directive 2010/63/EU aims to protect animals used for scientific purposes and reduce their use, asking institutions to commit in this direction. At the same time, the REACH regulation (EC 2006/1907) is based on the concept that it is important to develop alternative methods to test the toxicity of chemical substances. The intentions are good, but the results in terms of reducing animal use are limited. Following a publication by the American Environmental Protection Agency (EPA), scientific development has turned towards new horizons with the use of New Approach Methodologies (NAMs), which aim to study the mechanisms of chemical substances primarily using biological material of human origin. Today, the main institutions are all committed to building greater knowledge of these NAMs in order to make them robust and reliable for regulatory use.

Key words: REACH, New Approach Methodologies, in vitro testing, regulatory toxicology

■ Legislazione europea per lo sviluppo di metodi alternativi

Nel 2010, veniva pubblicata in gazzetta europea la Direttiva 2010/63/EU sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici. Tra le altre cose, questa direttiva sanciva in modo chiaro il ruolo e le responsabilità delle istituzioni europee e degli stati membri nel promuovere comportamenti virtuosi per implementare il principio delle 3R (Replacement, Reduction, Refinement) in ambito scientifico. In particolare, l'articolo 4 chiede che gli Stati Membri adottino strategie precise per promuovere la completa sostituzione dell'uso di animali nelle procedure e l'articolo 39 si rivolge alle autorità competenti per mettere in atto una efficace valutazione retrospettiva degli esperimenti fatti con animali per acquisire dati utili e contribuire all'ulteriore applicazione dei requisiti di sostituzione, riduzione e perfezionamento (3R). La Commissione avrebbe dovuto rivedere la direttiva in quest'ottica entro il 10 novembre 2017, cosa che purtroppo non è accaduta e quindi ci si deve continuare a confrontare con il testo del 2010, che comunque rappresenta un riferimento importante per regolamentare questo settore.

Parallelamente, c'è stato un forte movimento che partendo da un principio etico, ha chiesto con forza l'eliminazione dei test sugli animali per valutare la sicurezza dei prodotti cosmetici, con la convinzione che la richiesta di bellezza non potesse giustificare le sofferenze inflitte agli animali per i test. Dopo un iter relativamente lungo, si è finalmente approdati all'approvazione del regolamento EC 1223/2009 sui prodotti cosmetici che sancisce la proibizione di testare su animali sia i prodotti finiti che gli ingredienti cosmetici. In realtà, quest'ultima richiesta è poco perseguibile, perché è

sufficiente dire che il test è effettuato per garantire la sicurezza dei lavoratori che preparano sia l'ingrediente che il prodotto cosmetico per giustificare da un punto di vista legale i test su animali¹. Inoltre, la proibizione del regolamento cosmetico è inerente solo ai test tossicologici, escludendo i test ecotossicologici per cui tutti gli esperimenti sui pesci sono comunque ammessi. A parte questa limitazione, quello che conta è che nell'ambiente dei legislatori è iniziata a circolare la richiesta di rivedere la normativa per limitare i test sugli animali e soprattutto, si è cominciato a discutere a livello generale di test tossicologici in vitro come migliorativi dell'approccio tradizionale con animali.

■ Dai metodi alternativi alle nuove metodologie (NAMs)

Dall'altra parte dell'Oceano, negli Stati Uniti alcuni esperti si sono riuniti già venti anni fa, per discutere delle limitazioni dei test tossicologici sugli animali in quanto poco riproducibili, poco rappresentativi degli effetti delle sostanze chimiche sull'uomo e soprattutto estremamente lunghi e costosi, cosa che di fatto impedisce di avere dati sufficienti e attendibili per le decine di migliaia di sostanze con cui siamo a contatto quotidianamente. Queste considerazioni sono state pubblicate in un libro² in cui si chiede con forza di cambiare strategia per le valutazioni tossicologiche. La proposta è stata quella di focalizzarsi su test basati su cellule umane per studiare il reale meccanismo d'azione delle sostanze piuttosto che registrare un ipotetico effetto provocato testando le sostanze sugli animali. Questo documento, oltre ad avere impresso una direzione per la ricerca scientifica, ha portato l'autorità degli Stati Uniti per la protezione ambientale (Environmental Protection Agency, EPA) a dichiarare che nel 2035 non avrebbero più finanziato test su animali per valutare la tossicità delle sostanze chimiche, stigmatizzando una presa di posizione decisamente importante.

Nel frattempo, la ricerca scientifica ha galoppato verso nuove frontiere e si è capito che la chiave per risolvere i problemi della tossicologia tradizionale basata su test su animali richiede un approccio complesso. Si è così arrivati alla definizione di NAM, Nuovi approcci metodologici. In effetti il primo significato di questo acronimo è stato Non Animal Methods (metodi senza animali), ma è stato poi abbandonato proprio per sottolineare il fatto che sta nascendo qualcosa di nuovo e che va ben al di là di una semplice sostituzione dell'uso degli animali a scopo scientifico. I NAM racchiudono tantissime tecnologie, difficili da elencare tutte (Fig. 1). Si parte sicuramente dall'uso di cellule umane, ma l'evoluzione porta da una semplice cultura cellulare alla ricostruzione di tessuti umani con tutte le loro funzionalità a volte ulteriormente integrati in veri e propri organoidi, che riproducono in piccolo l'intero organo umano. Il futuro prevede la possibilità di combinare tra loro questi organoidi per costruire un piccolo organismo umano in miniatura, anche se al momento si è fermi solo alla costruzione di sistemi con tre o quattro di questi organoidi

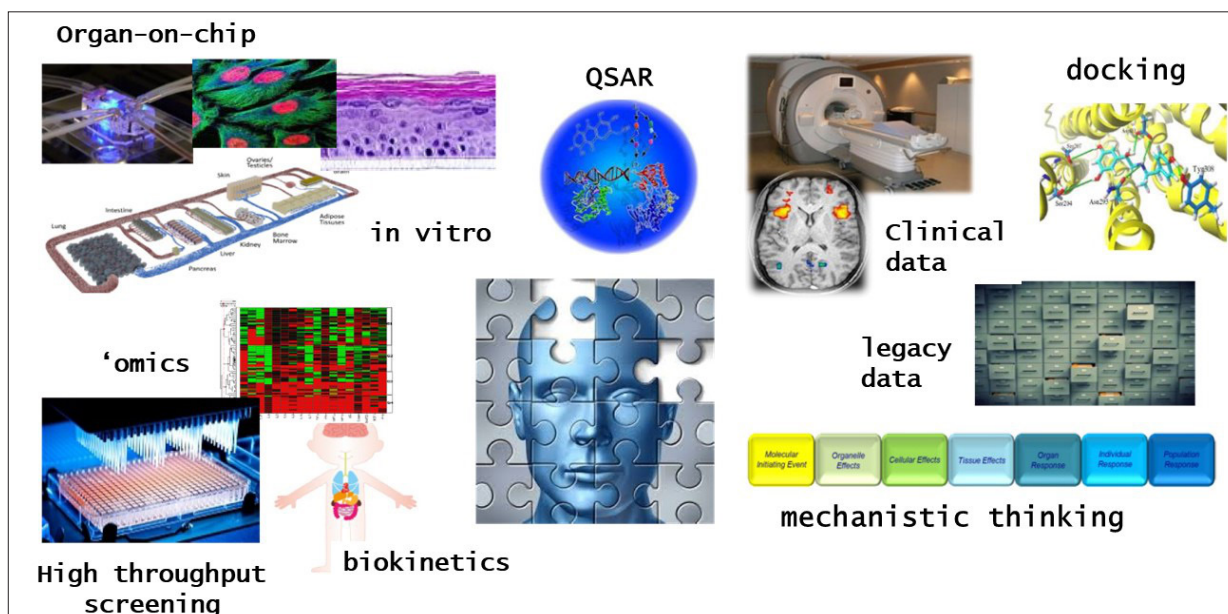


Figura 1: Esempi di tecniche che possono far parte della categoria dei NAMs

in serie. Lo studio della reattività dei sistemi complessi si può basare sulla proteomica, cioè la determinazione della variazione di proteine prodotte o potenzialmente prodotte, con l'acquisizione di una quantità enorme di dati che poi vanno analizzati statisticamente, quindi con l'ausilio di super computer in grado di gestire questo flusso smisurato di informazioni. I computer e oggi con l'ausilio della intelligenza artificiale, sono fondamentali anche per le simulazioni di assorbimento e distribuzione delle sostanze, per unire dati di diversa natura, per sfruttare le informazioni tossicologiche già esistenti e contenute in database nazionali, etc. Ci sono poi i dati epidemiologici che sono fondamentali per lo sviluppo e la validazione dei metodi, ma anche test fatti su organismi invertebrati o su embrioni ai primi stadi di sviluppo. La galassia dei metodi che compongono i NAM è quindi variegata e complessa, come pure il modo di applicare queste metodologie per rispettare le richieste regolatorie sulla sicurezza delle sostanze chimiche. Nel 2023, l'agenzia europea delle sostanze chimiche, ECHA, ha dedicato a questo argomento un intero workshop di due giorni³, in cui si è visto che, nonostante l'assenza di unanimità nel definire i NAM, si è potuta registrare la ferma intenzione dei tossicologi di andare in questa direzione. I motivi sono molteplici:

I NAM spesso forniscono dati che sono più direttamente rilevanti per la biologia umana, portando potenzialmente a previsioni più accurate delle risposte umane rispetto ai modelli animali tradizionali.

I test in vitro possono essere molto precisi in quanto i risultati si basano su diverse ripetizioni dell'esperimento a diverse concentrazioni con una misura finale effettuata da uno strumento opportunamente calibrato. Tutto questo con i metodi in vivo è molto più difficile. Molti NAM, come i sistemi di screening high throughput e i modelli in silico, possono valutare rapidamente numerosi composti, accelerando significativamente il processo di ricerca e sviluppo.

In una prospettiva a lungo termine, i NAMs possono essere più economici e avere complessivamente un impatto ambientale molto ridotto rispetto ai test in vivo.

■ Applicazione dei NAMs in ambito regolatorio

Il passaggio che manca per l'uso generale dei NAM in ambito regolatorio è proprio la loro formale accettazione all'interno del testo dei regolamenti, che ad oggi, richiedono ancora obbligatoriamente test in vivo per le valutazioni tossicologiche. Il primo regolamento ad avere iniziato questo percorso è stato il REACH (Registration Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), cioè il Regolamento EC 1907/2006 sulle sostanze chimiche, che nel suo articolo 1 cita: "Il presente regolamento ha lo scopo di assicurare un elevato livello di protezione della salute umana e dell'ambiente inclusa la promozione di metodi alternativi per la valutazione dei pericoli che le sostanze comportano, ...". Nel 2006, è stata probabilmente la prima volta che una simile affermazione fosse posta in modo così incisivo, anche se all'epoca il concetto dei NAM non era ancora stato formulato. Il REACH chiede che tutte le sostanze chimiche prodotte o importate sopra 1 tonnellata/anno debbano essere registrate, presentando a ECHA un dossier che contenga una caratterizzazione (eco)tossicologica completa e una mappa dettagliata di come le varie sostanze sono utilizzate. Questo serve per determinare l'assegnazione di una eventuale classe di pericolo e a stabilire il livello massimo di esposizione che possa essere considerato sicuro per lavoratori, consumatori o per l'ambiente. Per quello che riguarda l'impatto sugli esseri umani, questo richiede un test per ciascun endpoint, che rappresentano i vari settori da considerare: irritazione per la pelle o per gli occhi, sensibilizzazione, valutazione di tossicità per la riproduzione e lo sviluppo, genotossicità, etc. Praticamente, se si facessero tutti i test formalmente richiesti, si arriverebbe ad usare circa 7000 animali per

ogni sostanza chimica, con un costo totale che si aggirerebbe su 1.5 milioni di euro e un tempo necessario di 3 anni. Inutile aggiungere che la situazione sarebbe insostenibile. Purtroppo, le possibilità che il regolamento offre per evitare i test su animali sono ancora limitate e ad oggi è stato valutato che solo per l'applicazione del REACH, sono già stati usati ben più di 4.2 milioni di animali e questo numero è tristemente destinato a salire^{4,5}. E' quindi necessario fare di più.

Gli sforzi per sviluppare NAMs fino ad avere l'accettazione dal punto di vista regolatorio sono molti e su diversi fronti. La European Food Safety Authority (EFSA) ha stanziato 40 milioni di € per lo sviluppo di NAM e intelligenza artificiale applicati anche alla valutazione di miscele, mentre sia la commissione europea che l'iniziativa per l'innovazione medica (IMI) basata sulla European Medicinal Agency (EMA) hanno lanciato diversi programmi per lo sviluppo e l'implementazione delle nuove metodologie. Un altro progetto importante è la Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals (PARC) che unisce enti regolatori e università in tutta Europa per sviluppare la Next Generation Risk Assessment (NGRA), cioè una metodologia scientifica e robusta in grado di eseguire l'analisi del rischio di esposizione alle sostanze chimiche utilizzando NAMs invece dei test su animali.

Anche l'organizzazione mondiale per lo sviluppo economico (OECD) ha diverse attività in corso. Per esempio, è molto interessante l'impegno nella accettazione degli Adverse Outcome Pathways (AOPs) che rappresentano una modalità per sviluppare e utilizzare i dati raccolti con i nuovi metodi. Si tratta di procedure che descrivono l'interazione dell'organismo umano con una sostanza esogena attraverso una sequenza di eventi che iniziano a livello molecolare nella cellula e si propagano fino ad avere effetti più generali sull'organismo. OECD si è

resa responsabile della costruzione della piattaforma AOPwiki⁶, dove tutte le AOP sono raccolte e valutate da un comitato internazionale di esperti, per arrivare alla formale accettazione in ambito regolatorio.

■ Conclusione

In conclusione, ci sono le basi per un cambiamento di paradigma nella tossicologia. Per arrivare al successo è necessario sviluppare le nuove tecnologie con rigore, attraverso la costruzione di AOPs che arrivino a determinare tutti i possibili rischi per la salute umana in caso di esposizione a varie sostanze chimiche. Il ruolo dei medici è fondamentale in questo processo, sia per fornire dati epidemiologici, sia per guidare l'interpretazione delle AOPs. Importante anche aumentare la sensibilità generale per diffondere fiducia in queste nuove tecnologie che al momento sono le uniche in grado di dare le risposte che sono necessarie per affrontare le sfide del presente e del futuro.

Bibliografia

1. Knight, J., Rovida, C., Kreiling, R. et al. (2021). Continuing animal tests on cosmetic ingredients for REACH in the EU. ALTEX 38, 653-668. doi:10.14573/altex.2104221
2. Krewski D, Acosta D Jr, Andersen M, et al. (2010). Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 13(2-4):51-138. doi:10.1080/10937404.2010.483176.
3. ECHA (2023). Report on the European Chemicals Agency's "New Approach Methodologies Workshop: Towards an Animal Free Regulatory System for Industrial Chemicals" 31 May - 1 June 2023, Helsinki, Finland. ECHA-23-R-09-EN doi:10.2823/7494
4. Knight, J., Hartung, T. and Rovida, C. (2023). 4.2 million and counting... The animal toll for REACH systemic toxicity studies. ALTEX 40, 389-407. doi:10.14573/altex.2303201
5. Rovida, C., Busquet, F., Leist, M. and Hartung T. (2023). REACH outnumbered! The future of REACH and animal numbers. ALTEX 40, 367-388. doi:10.14573/altex.2307121
6. <https://www.aopwiki.org/>

Il futuro della ricerca scientifica oggi. Aspetti scientifici, regolatori, giuridici, bioetici, filosofici.

The future of scientific research today. Scientific, regulatory, legal, bioethical, philosophical aspects

Il tema proposto verrà qui trattato in un'ottica prevalentemente giuridica, trattandosi del contributo di un'avvocata penalista: "prevalentemente", in quanto è opinione di chi scrive che anche il giurista che si occupa di questi argomenti, non possa assolutamente prescindere dall'aspetto etico. Si cercherà qui di affrontare la domanda se anche gli animali utilizzati nei laboratori godano di una tutela penale e di riflettere sul ruolo dell'introduzione del comma terzo nell'articolo 9 della Costituzione.

La legge n.189/2004¹ ha introdotto nel codice penale il Titolo IX bis "*dei delitti contro il sentimento degli animali*" che punisce l'uccisione ingiustificata di animali (art. 544-bis), i maltrattamenti inflitti agli animali (art. 544-ter), l'organizzazione di spettacoli che comportino sevizie per gli animali (art.544-quater), l'organizzazione di combattimenti tra animali (art. 544-quinquies), tutelando però, in linea di massima, solo gli animali da affezione; anche l'articolo 727 c.p. pur rimanendo nell'ambito delle contravvenzioni, sanziona, al secondo comma, la condotta di colui che, detenendo animali in condizioni incompatibili con la loro natura, produce ai medesimi gravi sofferenze. Da questa normativa rimangono esclusi tutti gli altri animali.

Il riferimento è alle attività normate dalla c.d. legislazione speciale, e quindi tutte le attività lecite, che sono purtroppo ancora lecite nella nostra società: la caccia, la pesca, l'allevamento, la macellazione, l'attività circense, lo zoo, gli spettacoli pseudo culturali o sportivi e la "vivisezione" (termine valido ai fini dell'interpretazione giuridica per indicare l'uso scientifico di animali).
è infatti l'articolo 19-ter delle disposizioni di coordinamento e transitorie del Codice Penale, odiosa norma, a stabilire

che le regole del nuovo Titolo IXbis c.p. dei delitti contro il sentimento degli animali (quelle prima ricordate) NON trovano applicazione in materia di caccia, pesca, allevamento, trasporto, macellazione, sperimentazione, circhi, zoo, manifestazioni di tipo storico-culturale che coinvolgono gli animali, indebolendo decisamente le prospettive di garanzia e tutela degli animali.

La Proposta n. 308 del 16 marzo 2013² volta a chiedere l'abrogazione di questa disposizione non ha avuto alcun successo. E questo articolo, con le sue importanti eccezioni, è ancora lì a palesarci la distanza tra affermazione di principi e realtà, e la terribile e incolmabile differenza tra le specie in materia di compromissione dei diritti degli animali.

In realtà sono numerose le norme comunitarie e statali che regolano minuziosamente le materie contemplate dall'articolo 19ter, ma in queste specifiche materie gli interessi contrapposti (la produzione, il consumo, il reddito, l'interesse personale e l'ambizione) finiscono con il prevalere sui diritti degli animali.

E questo vale tanto e più per gli animali utilizzati per la sperimentazione scientifica.

Oggi la materia è regolata dal D. Lgvo 26/2014 in attuazione della direttiva 2010/63/UE "sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici"³.

Le premesse e la cornice in materia erano buone, si immaginava un progresso rispetto alla legislazione precedente in materia:

L'articolo 2 della Direttiva, richiamando l'articolo 13 del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea⁴, riafferma come il benessere degli animali sia un valore dell'Unione stessa.

AVV. MARIA CRISTINA GIUSSANI

Per corrispondenza:
mariacristina.giussani@yahoo.com

L'articolo 10 enuncia l'obiettivo finale della completa sostituzione della procedura su animali vivi a fini scientifici e didattici, non appena ciò sarà scientificamente possibile.

L'articolo 12 afferma che gli animali hanno un valore intrinseco che deve essere rispettato ... pertanto gli animali dovrebbero essere sempre trattati come creature senzienti⁵... l'uso di animali a fini scientifici o educativi dovrebbe essere preso in considerazione solo quando non sia disponibile un'alternativa non animale.

L'articolo 23, entrando in contraddizione con questi principi generali, enuncia l'opportunità della fissazione di un limite massimo di dolore, sofferenza e angoscia al di là del quale gli animali non dovrebbero essere soggetti alle procedure scientifiche.

E qui va puntualizzato il significato e la valenza di questi termini impiegati dalla normativa: "dolore", "sofferenza" e "angoscia" che implicano non solo un dolore fisico ma altresì un dolore psicologico ed emotivo.

Con il fine di attenuare la sofferenza dell'animale soggetto ad esperimento, gli Stati membri assicurano che «le procedure siano effettuate previa anestesia totale o locale, e che siano impiegati analgesici o un altro metodo appropriato per ridurre al minimo dolore sofferenza e angoscia» sempre che questo sia considerato opportuno (art. 14).

Si deve però comprendere cosa si intenda con l'espressione «salvo non sia opportuno». In questo caso non è precisato nel testo della direttiva come si debba interpretare tale formulazione e a quale tipo di opportunità si debba far riferimento, se a quella dell'animale o a quella dell'utilizzatore. Per di più, l'art. 14 nel secondo paragrafo pone una deroga all'obbligo appena riportato, in quanto chiarisce che è possibile non procedere con l'anestesia nei casi in cui si ritenga che quest'ultima sia «più traumatica per l'animale della procedura stessa» o se si ritiene che questa sia «incompatibile con lo scopo della procedura» (par. 2).

Come risultato si ha un atto normativo⁶ che non stabilisce davvero una determinata soglia oltre la quale non si possa più infliggere dolore, sofferenza e angoscia durante un esperimento, a causa delle c.d. DEROGHE.

E questa altalenante formulazione di norme, deroghe e allegati⁷ conduce al dato tristemente inconfutabile che, nell'ambito della sperimentazione scientifica, le pronunce delle Corti per maltrattamento/uccisione animale sono davvero una rarità.

Dov'è finito il principio – tanto decantato dalle norme – “del benessere animale”⁸ all'interno degli stabulari? In questi non-luoghi il c.d. benessere animale non rischia di essere una formula vuota?

E veniamo ai casi che la scrivente ha avuto modo di affrontare durante il proprio percorso professionale.

Uno, di un paio di anni fa, riguarda la redazione, da parte della stessa, di una denuncia/querela per maltratta-

mento animali e uccisione non necessitata nei confronti di coloro che stanno conducendo esperimenti su esemplari di macachi nell'ambito di un Progetto sulla cecità corticale.

Denuncia complessa e articolata, corredata da numerose relazioni di esperti, medici e ricercatori, della quale la Procura ha chiesto l'archiviazione.

E pensare che sul punto, il Consiglio di Stato, con l'ordinanza 9 ottobre 2020⁹ con la quale cautelativamente, aveva sospeso la sentenza del Tar Lazio, aveva ritenuto “l'interesse dell'Università, a non perdere, nelle more delle decisione nel merito, i finanziamenti europei di ben due milioni di euro, qualora fosse costretta ad uno slittamento dei termini del progetto di ricerca, “recessivo rispetto alla cecità provocata in sei esseri senzienti, con indubbia sofferenza”, affermando un grande principio di civiltà umana e giuridica.

Alla Procura, nel caso citato, sarebbe dovuto venire in soccorso la sentenza Green Hill che, per prima, ha inteso il maltrattamento come “deprivazione dell'etologia animale” penalmente rilevante anche in settori considerati intoccabili come quello della “vivisezione” o “sperimentazione animale” che dir si voglia. La “deprivazione dell'etologia dell'animale”, allora, erano “le riscontrate anomalie della temperatura interna ai capannoni, le precarie condizioni igieniche dei luoghi, l'inadeguatezza dell'alimentazione, la mancata somministrazione dei farmaci anche per malattie assolutamente comuni, come ad esempio le dermatiti¹⁰, e la provata deprivazione sensoriale degli animali” (cfr. Sentenza¹¹); oggi, nei macachi di Parma, sono le medesime condizioni assolutamente incompatibili con la loro natura, le gabbie di piccole dimensioni, la mancanza di luce naturale, anche quando la sperimentazione non è attiva, e la assoluta privazione di arricchimenti ambientali, ma soprattutto la mancanza di socializzazione coi propri consimili. I macachi, animali nei quali la socialità è fattore importantissimo, sono infatti costretti a subire una situazione di estremo stress e privazione socio-ecologica e successivamente alle operazioni, devono essere isolati.

L'isolamento sociale, di per sé vietato per legge e gravissimo per specie sociali come i macachi, aggrava in maniera esponenziale il malessere di questi animali.

Viene da chiedersi se possa essere davvero considerato “arricchimento ambientale” – per dei macachi – uno schermo televisivo acceso, così come sostenuto dai ricercatori (considerando che, tra loro, ci sono anche dei veterinari che dovrebbero essere attenti conoscitori del benessere animale).

Ma chi sono i componenti l'OPBA (Organismo Preposto al Benessere Animale)? E con quali meccanismi vengono scelti?

E soprattutto, l'etica rientra tra le loro competenze?

Bisognerebbe ricordare che il c.d. “benessere degli animali” è un principio che dovrebbe essere garantito e applicato anche nei confronti degli animali destinati alla sperimentazione scientifica. Infatti, se in via generale si deve garantire ai medesimi la minore sofferenza

possibile, la deroga espressamente prevista dall'articolo 19ter disp. coord. cod. pen., riguarda gli animali solo durante l'esperimento scientifico, e non in tutti gli altri momenti della loro vita.

Inoltre, tale progetto condotto sui macachi viola anche l'articolo 36 della Direttiva in quanto duplicazione di esperimenti già condotti direttamente sugli esseri umani. La mancanza di necessità del progetto di ricerca e della relativa sperimentazione sugli animali comporterebbe l'esclusione dell'applicabilità, al caso di specie, della scriminante dell'articolo 19ter disp. coord. c.p., facendo viceversa ricadere tali comportamenti nella fattispecie prevista dagli artt. 544bis e ter c.p.

E seppur "la necessità di scriminare attività che, già riconosciute come lecite dalle leggi speciali, possano essere obiettivamente lesive della vita e della salute degli animali, incontra evidentemente il proprio limite applicativo nella funzionalità della condotta posta in essere rispetto agli scopi e alle ragioni poste a base della normativa speciale" (una rivoluzionaria Suprema Corte di Cassazione n. 16497 del 2013 in tema di animali destinati al macello), parrebbe doversi concludere che, in questi casi, il bilanciamento tra gli interessi in gioco, sia sempre considerato "necessitato" dall'utilità dell'esperimento rispetto alla vita dell'animale ucciso nel corso della stessa.

Un altro esempio, che può essere considerato estremamente significativo dello stato dell'arte della ricerca scientifica e di quanto in realtà sia "impantanata" nei suoi dogmi è il seguente, relativo alla difesa, assunta dalla scrivente nel 2014, di alcuni attivisti che hanno occupato l'istituto di farmacologia dell'Università degli studi di Milano, arrivando a liberare diversi animali.

L'Avvocatura dello Stato, costituitasi parte civile nel processo penale¹² per l'Università degli Studi di Milano e per il CNR, con una richiesta risarcitoria di 500.000,00 euro, lamentava i seguenti danni:

- lo spostamento delle gabbie degli animali da parte degli attivisti;
- l'aver alterato la posizione dei cartellini identificativi presenti su ogni gabbia;
- l'aver contaminato un luogo asettico con la loro entrata;
- il non aver potuto portare a termine o averlo fatto con ritardo, lo studio su modelli sperimentali piuttosto complessi (a loro dire);
- la perdita di investimenti per il personale impiegato negli esperimenti;
- la mancata pubblicazione di attesi articoli sulle riviste scientifiche;
- la perdita di finanziamenti per importanti studi che ivi si stavano conducendo (a loro dire) al momento della liberazione degli animali.

Nonostante gli attivisti abbiano rivendicato il loro gesto e siano stati condannati¹³, sono sfilati come testi a favore moltissimi ricercatori che lavorano su modelli

alternativi, a confutare le tesi dell'Università.

All'ultima udienza, la parte civile non si è presentata, decadendo dalla propria costituzione e, nel processo civile poi instauratosi, nemmeno in quella sede sono stati dimostrati i danni sofferti dall'Università per gli esperimenti – a loro dire – interrotti.

Grande anomalia, e punto sul quale si è molto insistito durante il processo era la quantificazione del numero degli animali presenti nello stabulario al momento dell'occupazione.

Numero che non ha mai coinciso neppure tra documenti ugualmente ufficiali: i registri di carico e scarico richiesti nell'immediatezza dei fatti dall'associazione animalista *VitaDaCani* con un accesso atti, la denuncia presentata dall'Università degli Studi di Milano e dal CNR, l'atto di costituzione di parte civile, e le relazioni dei ricercatori applicati ai progetti depositate in dibattimento.

È di tutta evidenza che il numero degli animali presenti quel giorno avrebbe dovuto essere certo e inequivoco, perché solo in base ad un numero di animali certi e presenti si sarebbe potuto stabilire il numero effettivo di animali rimasti e gli eventuali e relativi danni.

È alquanto strano che, di fronte ad un'esorbitante richiesta risarcitoria, non si fosse a conoscenza del numero di animali presenti.

In un luogo in cui gli animali sono spogliati della loro individualità, e sono numeri, semplici numeri, nemmeno quelli tornavano.

Il nuovo articolo 9 della Costituzione¹⁴, al suo ultimo comma introdotto con legge costituzionale n. 1/2022, si estrinseca nella prefigurazione di una disciplina (delle modalità e forme di tutela) demandata al legislatore ordinario: il disposto costituzionale in esame introduce infatti una riserva di legge assoluta, poiché la Costituzione attribuisce alla legge il compito di stabilire "i modi e le forme" della tutela degli animali¹⁵. La circostanza per cui il disposto sulla tutela degli animali viene formulato dopo il punto che conclude la frase iniziale del terzo comma dell'art. 9 Cost. sembra indicare che la tutela degli animali sia un aspetto nettamente distinto rispetto a quelli menzionati alla tutela dell'ambiente, della biodiversità e degli ecosistemi: in realtà è da auspicare che le due parti dell'art. 9, terzo comma, Cost. siano strettamente connesse in quanto la tutela degli animali acquista uno specifico significato proprio in correlazione con quella dell'ambiente.

Occorre inoltre sottolineare che, per espressa statuizione del terzo comma dell'art. 9 novellato della Costituzione, tale riserva di legge può essere svolta solo dal legislatore statale: invero il disposto costituzionale in parola prevede che i modi e le forme della tutela degli animali sono disciplinati dalla "legge dello Stato". Questa formulazione esclude l'intervento legislativo delle Regioni o meglio di quelle a statuto ordinario, posto che l'art. 3 della l. cost. n. 1/2022 stabilisce che la legge statale tutelante gli animali si applica alle Regioni a

statuto speciale nei limiti delle competenze legislative ad esse attribuite dai rispettivi statuti.

Si può affermare che, ad oggi, gli effetti e i riflessi dell'ultimo comma dell'articolo 9 della Costituzione ancora non si siano visti nelle aule di giustizia.

E' particolarmente importante occuparsi della vivisezione/ sperimentazione scientifica su modello animale¹⁶ in quanto è uno dei temi lasciati più a margine dalla cronaca e poco visitati anche dalle stesse associazioni che si occupano di diritti degli animali.

Per gli animali uccisi negli stabulari si parla comunemente di "sacrificio", sottintendendo una sorta di sacralità nell'uccisione di questi animali, la cui vita viene appunto "sacrificata" in nome della scienza. Ma quale scienza???

E' opinione largamente condivisa che sia necessario interrogarsi su questo importante tema primariamente per il risolto inevitabilmente etico, ma anche in termini di validità scientifica.

Un articolo pubblicato su BMJ Open Science ha selezionato i protocolli per studi su animali approvati dall'University Medical Center Utrecht nel 2008 e 2009, per capire quanti avessero portato a dati scientifici pubblicabili entro 7 anni (un intervallo di tempo ragionevole per eventuale sviluppo della ricerca) ed i risultati sono stati amari: il 60% di tutti i protocolli ha portato, alla fine, a non più di una pubblicazione contro un utilizzo di 5.590 animali e solo il 26% è stato riportato nelle pubblicazioni trovate!

Nel luglio del 2021 la Commissione europea con un report ha diffuso le statistiche del numero di animali utilizzati nei laboratori per fini scientifici nel territorio dell'Unione europea e in Norvegia. Nel solo anno 2018 sono stati impiegati, nella ricerca sperimentale, 9 milioni di animali. Sommandoli ai dati norvegesi, però, si raggiungono i 10,6 milioni¹⁷. Inoltre, per la prima volta, vengono resi noti i dati riguardanti gli animali utilizzati per la creazione e il mantenimento di linee geneticamente modificate (1,5 milioni) e le statistiche relative ad una crescita dell'uso di specie che dovrebbero godere di una speciale protezione, ovvero i cani (del 29%) e di primati (del 4%)¹⁸. Invero, nonostante l'emanazione della direttiva 2010/63/UE, il cui compito è quello di regolamentare l'utilizzo degli animali non umani nelle pratiche sperimentali, il numero di questi ultimi sembra essere ancora alto.

C'è da augurarsi che l'Ue si impegni seriamente a investire fondi e risorse ingenti per incentivare e avviare una ricerca etica, in grado di giungere – in breve – all'abolizione totale degli animali nei laboratori. La materia è altamente sensibile e delicata, è in gioco la vita di milioni di esseri viventi che ogni anno vengono resi oggetti, strumenti e numero in totale spregio della individualità di ciascuno di loro (la recente Risoluzione del Parlamento Ue finalizzata ad accelerare i piani e le azioni per la transizione verso un'innovazione non basata sull'utilizzo di animali nella ricerca (16 settembre

2021) riconosce oltretutto come "una forte dipendenza dalla sperimentazione animale possa ostacolare i progressi in determinati settori della ricerca sulle malattie e come una migliore comprensione delle malattie e la conseguente accelerazione nella scoperta di trattamenti efficaci passi attraverso modelli di sperimentazione non basata sugli animali (ad esempio, la nuova tecnologia organ-on-chip, simulazioni informatiche, colture 3-D di cellule umane per la sperimentazione di farmaci e altri modelli e tecnologie moderni)".

Quindi, la si smetta di chiedersi se è meglio salvare il topo o il bambino, vengano salvati entrambi con una ricerca senza animali, perché utilizzando il topo si mette a rischio la vita del bambino.

Bibliografia

1. Legge 20 Luglio 2004, n. 189 "Disposizioni concernenti il divieto di maltrattamento degli animali, nonché di impiego degli stessi in combattimenti clandestini o competizioni non autorizzate" pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 178 del 31 luglio 2004.
2. Proposta di Legge: Brambilla "Modifiche al codice penale e altre disposizioni in materia di delitti contro gli animali" - Assegnato alla II Commissione Giustizia in sede Referente il 12 giugno 2013.
3. Decreto Legislativo 4 marzo 2014, n. 26 in attuazione della direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici in Gazzetta Ufficiale n. 61 del 2014.
4. Art. 13 del Trattato sul funzionamento dell'UE " Nella formulazione e nell'attuazione delle politiche dell'Unione nei settori dell'agricoltura, della pesca, dei trasporti, del mercato interno, della ricerca e sviluppo tecnologico e dello spazio, l'unione e gli Stati membri tengono pienamente conto delle esigenze in materia di benessere degli animali in quanto esseri senzienti, rispettando nel contempo le disposizioni legislative o amministrative e le consuetudini degli Stati membri per quanto riguarda, in particolare, i riti religiosi, le tradizioni culturali e il patrimonio regionale.
5. Nel 1997 viene adottato il Protocollo, allegato al Trattato di Amsterdam, sulla Protezione e il benessere degli animali, che conferisce, per la prima volta, agli animali la qualifica di esseri senzienti.
6. A tal proposito si veda il documento JUST SAY NO: 66 articoli che rendono la Direttiva 2010/63 UE oralmente, politicamente. Scientificamente inaccettabile, www.stopvivisection.eu.
7. Del Guercio A., gli animali non sono cose da utilizzare! La Direttiva "vivisezione", tra protezione negata e libertà di sperimentazione, in Gazzola M., Turchetto M. A cura di, Per gli animali è sempre Treblinka, Mimesis Ed., 2015, p.105.
8. <https://eur-lex.europa.eu/IT/legal-content/glossary/animal-welfare.html?document=1>.
9. Consiglio di Stato, ordinanza n. 5914 del 9 ottobre 2020.
10. In tal senso, il Tribunale di Brescia ha accertato il reato di uccisione di cui all'art. 544-bis c.p. alla luce delle quarantaquattro soppressioni dettate da scelte di tipo aziendale e non riconducibili a valutazioni in merito alla salute e al benessere degli animali.
11. Sentenza Tribunale di Brescia del 23 gennaio 2015 confermata dalla Corte di Appello di Brescia del 23 gennaio 2015 e resa definitiva dalla Corte di Cassazione, sezione III n. 2558 del 3 ottobre 2017. È importante segnalare, inoltre, che il Tribunale di Brescia nell'accertare il delitto di maltrattamento, fornisce un'interpretazione estensiva del concetto di 'lesione' ai danni dell'animale ricomprendendo non solo le lesioni dell'integrità fisica ma, anche, sofferenze di carattere psicofisico «che possono derivare anche da abbandono, paura, da privazioni smodate» riferendosi, in modo particolare, alla deprivazione dell'etologia come negazione della stessa identità dell'animale appartenente ad una specifica specie.
12. Proc. Penale N. 4593/17 Reg. Trib. Tribunale di Milano- Sezione

- VIII Penale.
13. Sentenza N. 7666/1 del 25 giugno 2021 del Tribunale di Milano in composizione monocratica - Sezione VIII Penale.
 14. Articolo 9, comma terzo, Cost. "La Repubblica tutela l'ambiente, la biodiversità e gli ecosistemi, anche nell'interesse delle future generazioni. La legge dello Stato disciplina i modi e le forme di tutela degli animali".
 15. "La protezione degli animali nel nuovo articolo 9 Cost." di Patrizia Vipiana.
 16. Maria Cristina Giussani, "Per una ricerca senza animali" contributo dal libro A.A.V.V. "La vera scienza non usa animali. Good science versus bad science" a cura di Federica Nin e Davide Nicastri, Milano, Ed. Oltre.
 17. I dati sono forniti dal Summary Report on the statistics on the use of animals for scientific purposes the Member States of the European Union and Norway in 2018, SWD (2021), 204 final, del 14 luglio 2021.
 18. Le statistiche sono tratte dalla Relazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento europeo. Settima relazione sulle statistiche riguardanti il numero di animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici negli Stati membri dell'Unione Europea, COM/2013/0859 final, del 5 dicembre 2013.

Non ci sono ragioni. Perché la sperimentazione con utilizzo di animali non è eticamente sostenibile.

There are no reasons. Why animal experimentation is not ethically sustainable

FRANCO MANTI

Docente di Etica Sociale e Filosofia Morale
Università degli Studi di Genova

franco.manti@unige.it

Riassunto

Il FDA Modernization Act 2.0 sancisce che la sperimentazione con utilizzo di animali in campo farmacologico non è necessaria, ma non interviene su altre tipologie di sperimentazione. Nell'articolo vengono affrontate cinque questioni morali al fine di dimostrare che la suddetta sperimentazione non è eticamente sostenibile.

Parole chiave: Etica, epistemologia, morale generativa, sperimentazione

Abstract

The FDA Modernization Act 2.0 stipulates that animal experimentation in the field of pharmacology is unnecessary, but does not intervene in other types of experimentation. Five moral issues are addressed in the article in order to demonstrate that such experimentation is ethically non-sustainable.

Key words: Ethics, epistemology, generative morality, experimentation

■ Introduzione

Il FDA Modernization Act 2.0, firmata dal presidente Joe Biden il 29 dicembre 2022, ha rimosso l'obbligo di testare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci sugli animali prima di effettuare test sugli umani. La legge è rilevante sotto diversi punti di vista. Sul piano concettuale, la rimozione dell'obbligo comporta la presa d'atto che la sperimentazione

con utilizzo di animale in campo farmacologico non è necessaria. Le aziende che volessero continuare ad effettuarla se ne assumono la piena responsabilità morale. Sul piano pratico, sarà possibile indicare al pubblico quali farmaci sono testati attraverso la suddetta sperimentazione e quali no lasciando a ognuno la responsabilità, anche questa morale, della scelta fra gli uni e gli altri. Inoltre, la legge favorisce, oggettivamente, l'implementazione di metodi sostitutivi alla sperimentazione con utilizzo di animali quali modelli computazionali, simulazioni di test cellulari, chip di organi stampati in 3D e sistemi microfisici e, insieme, l'incremento dei finanziamenti relativi a queste tecniche di sperimentazione.

Va, però, sottolineato come FDA Modernization Act 2.0 riguardi esclusivamente la sperimentazione dei farmaci e non intervenga su altre tipologie che fanno ampio uso di animali. Pertanto, per quanto si tratti di un passo importante e di un modello che anche altre realtà nazionali e sovranazionale (come, ad es., l'UE) potrebbero fare proprio, le questioni e i dilemmi concernenti l'utilizzo di animali a scopo scientifico e didattico restano aperte e meritano di essere approfondite, anzitutto, per le loro implicazioni etiche.

■ Questioni morali

Affronterò, ora, alcune delle più rilevanti questioni morali che si pongono quando i ricercatori sono chiamati a dare ragioni del perché ricorrano alla sperimentazione con utilizzo di animali

1. *Il ricercatore opera secondo criteri scientifici validati dalla comunità scientifica, pertanto il principio etico prioritario cui è tenuto a rispondere è quello del rispetto del metodo scientifico e della ricerca della verità tramite esso finalizzata al progresso delle conoscenze e al benessere umano. Altre questioni morali come la sofferenza e la soppressione di animali a scopo di sperimentazione, per quanto rilevanti, sono secondarie almeno finché è scientificamente dimostrato che non si può fare a meno dell'utilizzo degli animali nella sperimentazione.*

Questo argomento a sostegno della sperimentazione con utilizzo di animali richiede una risposta articolata sul piano epistemologico, poiché quale sia il metodo scientifico corretto, che cosa s'intenda per verità scientifica è ampiamente controverso come dimostrano gli sviluppi della filosofia della scienza contemporanea¹. Il ricercatore, pertanto, dovrebbe esplicitare la teoria di sfondo cui fa riferimento. Inoltre, come si è detto, le comunità scientifiche, o le maggioranze che esprimono, spesso sono state fonte di conservatorismo e di difesa di posizioni di potere consolidate perché l'innovazione mette in discussione l'egemonia dei gruppi dominanti e delle loro "scuole". Il richiamo all'oggettività e all'avalutatività della scienza, oggi, non è più sostenibile. Fatti e valori non si identificano, ma non sono dicotomici²: le teorie scientifiche sono storicamente determinate e nella loro elaborazione convergono una pluralità di fattori come visioni del mondo, credenze, culture, ecc. Un esempio eclatante è dato dall'affermazione apodittica: la sperimentazione con utilizzo di animali è, a oggi, ineludibile. Risulta evidente che essa presenta come dato di fatto ciò che si dovrebbe dimostrare. Molti scienziati, seppur in minoranza, sono convinti del contrario. Quando un'affermazione che si riferisce a un fatto è controversa (in questo caso proprio nella comunità scientifica) non è autoevidente e richiede, pertanto, di essere dimostrata, a meno che non si presuma che quanti non sono d'accordo non sono "veri" scienziati, ma chi può dare la patente di vero scienziato?

In assenza di una profonda consapevolezza epistemologica, l'etica si riduce alla deontologia professionale e al rispetto burocratico di prassi e protocolli attraverso i quali il ricercatore delega ad altri la responsabilità morale delle proprie scelte oltre tutto non confrontandosi con chi potrebbe proporre un'alternativa, dando per scontato, a priori, che essa non esista.

2. *Gli umani sono ontologicamente superiori a qualsiasi altra forma di vita e, in particolare, agli animali utilizzati in ambito sperimentale. Essi non hanno capacità razionali o emotive simili agli umani. Pertanto possiamo utilizzarli per i nostri scopi e il nostro benessere.*

Anche in questo caso ci si trova di fronte a un'affermazione che andrebbe dimostrata. Senonché quando si entra nel merito di

questioni ontologiche si entra in un campo nel quale le argomentazioni non hanno validità fattuale. Che vi sia una scala dell'essere, così come si pensava nei secoli XVII e XVIII è un retaggio del passato. Gli studi sulla senienza e il riconoscimento dell'alterità animale non rendono credibile un approccio comparativo che gerarchizza i viventi a seconda della presenza o non presenza di caratteristiche tipicamente umane, così come gli studi del tempo profondo dimostrano la contingenza, l'alta improbabilità e la catastroficità di homo sapiens. Inoltre, recenti sviluppi in ambito etologico hanno dimostrato che vi sono animali capaci di provare sentimenti ed emozioni³. Ogni specie ha caratteristiche proprie che la distinguono dalle altre e che vanno studiate di per sé prescindendo da qualsiasi comparazione⁴.

3. *La sperimentazione con utilizzo di animali è giustificata sulla base di una valutazione costi benefici. Il costo che paghiamo con la sofferenza e, in molti casi, la soppressione degli animali è ampiamente compensato dai benefici che otteniamo per la salute e il benessere umani.* Questo argomento, proposto sulla base di considerazioni utilitariste, è in realtà pseudo-utilitarista, perché comporta un'interpretazione scorretta della valutazione costo/beneficio in termini di utilità⁵. Tale valutazione, richiede:

1. Nel caso della sperimentazione con utilizzo di animali confronti interspecifici di utilità il che è implicherebbe l'essere in grado di mettersi completamente nei panni di un animale, cosa che appare impossibile⁶

2. Non sia coerente quantificare e confrontare i benefici con i danni (intesi come costi) e, insieme, assumere – sempre per ragioni argomentative – che tali calcoli possano essere eseguiti anche se imprecisi (in considerazione, anche, di quanto al punto precedente);

3. Nel calcolo non avviene un bilanciamento fra costi e benefici in termini interspecifici, poiché i benefici sono per gli umani, i danni per gli animali;

4. Se si analizzano i documenti prodotti dai Comitati Etici per la Sperimentazione e dagli OPBA i programmi di sperimentazione in cui sono coinvolti umani non vengono giustificati sulla base di una semplice valutazione costi/benefici;

5. Quanto al punto (4) è importante perché l'appello a diversi principi etici, nella giustificazione della ricerca, comporta una posizione non neutrale soprattutto per ciò che riguarda le tipologie di danno inferte rispettivamente agli animali o agli umani si pensi alla soppressione. Una corretta valutazione costo/beneficio comporta che:

1. Gli interessi delle parti ricevano uguale considerazione;

2. Le conseguenze siano misurabili e predittive;

3. La posizione dell'agente sia neutrale;

4. I risultati non vengano influenzati da parametri moralmente irrilevanti. Queste condizioni, di solito, non sono considerate nella valutazione dei programmi di ricerca o didattici che prevedono l'utilizzo di animali.

Alcuni studi⁷ hanno dimostrato come l'argomento basato sulla valutazione costo/beneficio, applicato alla

sperimentazione con utilizzo di animali, sia caratterizzato da una serie di sottovalutazioni come: la rilevanza nel procurare condizioni di stress e, in generale, sulla qualità della vita degli animali, dell'alloggio e il tipo di allevamento; l'elisione della perdita di capacità di provare piacere; la soppressione degli animali che non viene valutata come costo. Inoltre, molti animali sono utilizzati in sperimentazioni, di fatto, non applicabili agli umani. La ricerca più ampia, in merito, per quanto data, resta assai significativa perché condotta su un arco temporale molto ampio: su 25.000 articoli circa 500 (2%) contengono potenzialità di futura applicabilità per gli umani, circa 100 (0,4%) risultano in un trial clinico, solo 1 (0,004%) ha portato allo sviluppo di una classe di farmaci clinicamente utile nei trenta anni successivi la pubblicazione⁸. Pertanto, mentre i danni prodotti agli animali sono certi, i benefici della sperimentazione sono statisticamente estremamente bassi e la predittività, per gli umani, del modello animale è, quanto meno, controversa: nel 2008 la Commissione Europea ha stimato che le reazioni avverse uccidono annualmente 197.000 cittadini della UE, al costo di 79 miliardi di euro⁹. Il fatto che, in qualche caso, la sperimentazione con utilizzo di animali abbia portato allo sviluppo di nuove medicine non inficia le critiche e i dati di fatto relativi all'effettiva efficacia e alle controindicazioni, per gli umani, dei farmaci testati con tale modalità di sperimentazione. Questo per le seguenti ragioni:

1. Alcuni esempi limitati non sono sufficienti per dimostrare che molte sperimentazioni animali sono giustificate;
2. Andrebbe dimostrato che la sperimentazione animale è necessaria per la ricerca di medicine e che la ricerca che non utilizza animali è meno valida;
3. Il successo del modello animale non può essere dimostrato ex post in quanto ciò minerebbe l'argomento a sostegno della natura predittiva della sperimentazione animale. Pertanto, i ricercatori, i Comitati Etici, gli OPBA, devono mostrare che non vengono inflitti danni agli esseri umani a causa della ricerca che utilizza il modello animale. Inoltre, eventuali danni, che possono subire i pazienti, devono essere presi in considerazione da una giustificazione utilitaristica di tale ricerca. In conclusione, anche l'argomento pseudo-utilitarista basato sulla valutazione costo/beneficio si dimostra fallace. Infatti, il grande filosofo utilitarista J. Stuart Mill affermava: «Noi (utilitaristi) siamo perfettamente disposti a scommettere tutto su questo problema. Stabilito che una qualsiasi pratica provoca più dolore agli animali di quanto non dia piacere all'uomo: è quella pratica morale o immorale? E se, esattamente e nella misura in cui gli esseri umani alzano la testa fuori dal fango dell'egoismo, non rispondono con una sola voce "immorale", lascia che il principio di utilità sia condannato per sempre»¹⁰.

4. *Il Principio delle 3 R è importante e condivisibile. Poiché la sperimentazione con utilizzo di animali resta fondamentale per la ricerca e non è sostituibile, replace è un obiettivo cui tendere, ma, in oggi, bisogna privilegiare*

le altre due R (reduce, refine).

Il quesito che ci dobbiamo porre è: le 3 R sono lessicograficamente ordinate o è il ricercatore che decide il loro ordine a secondo delle sue valutazioni e convinzioni personali? Va anzitutto sottolineato come il Principio delle 3R appartenga a una fase nella quale la sperimentazione sostitutiva era scarsamente sviluppata e le conoscenze scientifiche assai più limitate di quelle odierne. Sono trascorsi sessantacinque anni dalla pubblicazione di *The Principles of Humane Experimental Technique*¹¹ e, per quanto a tutt'oggi il principio venga assunto come riferimento appare, almeno in parte, superato come dimostra il FDA Modernization Act 2.0. In ogni caso, il Principio va assunto nella sua interezza e le 3 R sono da considerarsi lessicograficamente ordinate. Diversamente, esso viene depotenziato e il fine che, già allora, si proponevano Russell e Burch, ossia la sostituzione con altri metodi della sperimentazione con utilizzo di animali, non viene di fatto perseguito e rimandato a un futuro indefinito. L'obbligazione morale implicata dal Principio delle 3 R consiste nell'impegno del ricercatore a studiare e valutare tutte le possibilità che offre la sperimentazione sostitutiva di quella con utilizzo di animali. Egli ha l'onere della prova che la possibilità di accedere a tali sperimentazioni non è possibile per il suo programma di ricerca. Si tratta non solo e non tanto di uno studio relativo alla letteratura scientifica in merito o dell'ottemperanza a prassi burocratiche e standard richiesti dalle normative vigenti, ma di dimostrare che, nello specifico caso, non ha alternative. Perciò, eventuali pareri di Comitati Etici, OPBA, ecc., non lo mallevano dalla responsabilità morale che si assume impiegando gli animali della cui gestione è eticamente tenuto a rendere conto in prima persona. Pertanto, fare appello al Principio delle 3R in termini generici e non rispettandone l'ordinamento lessicografico finisce per essere una forma di deresponsabilizzazione morale del ricercatore e una rimozione della drammaticità della scelta di sottoporre animali dotati di senienza alla sofferenza e, anche, alla soppressione. Più in generale, andrebbe sviluppato un approccio sistemico¹² che considera la ricerca biomedica come un sistema complesso composto da diverse componenti interconnesse, tra cui i ricercatori, le istituzioni, le aziende farmaceutiche e le autorità di regolamentazione. L'analisi di questo sistema permette di identificare i fattori che ostacolano l'adozione di nuove metodologie e di sviluppare strategie più efficaci per superarli. In particolare, l'articolo sottolinea l'importanza della collaborazione tra le diverse parti interessate e della disponibilità di dati robusti per valutare l'affidabilità e l'efficacia delle nuove metodologie.

Un cenno merita anche l'impegno che devono assumere le istituzioni a essere coerenti con quanto affermato a livello normativo, ossia, orientare, prioritariamente, i finanziamenti a sostegno delle metodologie sostitutive affinché l'obiettivo della totale superamento della sperimentazione con utilizzo di animali non resti una dichiarazione di principio.

5. *La sperimentazione sugli animali rende i rischi cui sono esposti gli umani residui.*

Per affrontare questa questione parto da un dato di fatto riconosciuto anche da quanti sostengono la necessità di ricorrere alla sperimentazione con utilizzo di animali: solo il 5% delle terapie utili nei modelli animali riceve l'approvazione per il trattamento dei pazienti umani¹³. Si tratta "soltanto" di rafforzare la progettazione e le modalità di ricerca? La questione è controversa, ma non si può non sottolineare come, per quanto perfezionato, un modello animale non può fare venire meno, del tutto, i problemi connessi alla transazione fra specie diverse¹⁴. Inoltre, sul piano etico, anche qualora i test condotti su animali si rivelassero affidabili, non vengono meno le ragioni critiche di cui si è detto in precedenza, poiché quello della sicurezza per gli umani è un aspetto specifico che non elimina la sofferenza e l'uccisione degli animali. In altri termini valgono le obiezioni alla valutazione costo/beneficio riguardo alla sua non applicabilità a relazioni interspecifiche. Ciò non toglie che la questione dei rischi vada affrontata specificamente. Sul piano concettuale il rischio comporta un'analisi probabilistica relativa a un altro fattore chiave: il danno. Nel caso della sperimentazione è evidente che la transazione dal modello animale all'uomo, date le diverse caratteristiche specie-specifiche, potrebbe generare danni. La domanda cui rispondere, riguardo al rischio è: la funzione di rischio $R = f(D,P)$ ¹⁵ è valida per le transazioni interspecifiche? R consente di quantificare i rischi e, anche, di determinarne l'eventuale accettabilità¹⁶. Quando è possibile, il rischio viene eliminato modificando i metodi di lavoro. Se esso non è eliminabile, si adottano misure preventive che ne riducano la probabilità in tal modo il rischio diventa residuo (Rr) e va affrontato assumendo misure che ne riducano il più possibile gli effetti. In sintesi, l'equazione del rischio è data da: $R = P \times D$. Alla luce di ciò, la risposta al quesito riguardo alla applicabilità della funzione di rischio e della conseguente equazione alle transazioni interspecifiche non può che essere negativa. Va da sé che l'eliminazione del rischio può avvenire se si adottano metodologie sostitutive, mentre poiché la funzione di rischio si fonda su una predittività frequentista, la definizione dei pericoli e la valutazione del rischio attraverso il calcolo della gravità di D, della probabilità (P) di un accadimento e l'individuazione della consistenza di Rr richiede di fare riferimento a situazioni analogiche o a quanto accaduto in una sperimentazione identica. Senonché ogni sperimentazione ha caratteristiche proprie per cui l'analogia non può esistere nei fatti, e la sua eventuale definizione è puramente soggettiva. Quanto al fare riferimento a una sperimentazione identica, ammesso che sia possibile, non avrebbe senso perché, in primo luogo si tratterebbe di un processo ad infinitum, in secondo luogo, se gli esiti della sperimentazione non sono soddisfacenti o sono pericolosi la sperimentazione non deve essere reiterata. Pertanto, i rischi della transazione dal modello animale a quello umano non sono necessariamente residui o marginali: la loro entità reale è valutabile solo ex post e non stocasticamente.

■ Conclusioni

Il FDA Modernization Act 2.0 apre nuove prospettive e costituisce, di fatto, un incentivo allo sviluppo della sperimentazione sostitutiva a quella con utilizzo di animali non solo per gli USA, ma anche per l'UE che, per rendere maggiormente efficace la sua normativa e i principi che la ispirano, potrebbe emanare una direttiva con i medesimi contenuti. Rimane, comunque, il problema della formazione epistemologica ed etica dei ricercatori finalizzata allo sviluppo di un approccio critico non dogmatico alla ricerca scientifica. Ho cercato di dimostrare come gli argomenti prevalenti a sostegno dell'utilizzo di animali siano fallaci, dal punto di vista etico, al di là delle controversie scientifiche sull'effettiva efficacia e attendibilità della transazione dal modello animale a quello umano. Su tali argomenti ed, eventualmente su altri, è necessario confrontarsi senza dogmatismi sulla base di una concezione generativa della morale e di una visione della scienza come un'impresa aperta, in continua evoluzione, capace di proporre innovazione e di mettere in discussione le proprie verità.

Bibliografia

1. Cfr. ad es., KUHN T. S., *The Structure of Scientific Revolutions*, The University of Chicago Press, Chicago 2012 1st edition, 1962; FEYERABEND P., *Against Method: Outline of an Anarchistic Theory of Knowledge*, Verso, London - New York 2010, 1st edition 1975; LAKATOS I., *The Methodology of Scientific Research Programmes*, Cambridge University Press, 1st edition, Cambridge 1978; QUINE, W. V. O. *Two Dogmas of Empiricism*, in Talisse R. B., Scott F.A.(eds), *The Pragmatism Reader. From Peirce Through the Present*, Princeton University Press, Princeton 2011, pp. 202-220, 1st edition 1951.
2. Cfr. PUTNAM I., *The Collapse of the Fact/Value Dichotomy and Other Essays*, Harvard University Press, revised edition, Cambridge Mass. 2004
3. Cfr., ad es., BEKOFF M., *The Emotional Lives of Animals*, New World Library, Novato 2008; DE WAAL F., *Mama's Last Hug: Animal Emotions and What They Tell Us about Ourselves*, W. W. Norton & Company, reprint edizione, New York 2019
4. Per una contestazione della "naturale" superiorità umana rispetto agli animali, cfr. MCMAHAN J., *Our Fellow Creatures*, in *The Journal of Ethics*, n. 9, 2005, pp. 354-380
5. Riprendo quanto scritto in MANTI F., *Animali non umani utilizzati a fini scientifici*, Bioetica, n. 4/2019, pp. 692-696.
6. Cfr. NAGEL T., *What Is It Like to Be a Bat?*, in *The Philosophical Review*, Vol. 83, n. 4, 1974, pp. 435-450.
7. Cfr. GALGUT E., *Raising the Bar in the Justification of Animal Research*, in LINZEY A., LINZEY C. (ed.), *Animal Ethics*, University of Illinois Press, Champaign 2017, pp. 262-265; BALCOMBE J.P., *The Exsultant Ark*, University of California Press, Berkeley 2011, p. 46.
8. Cfr. CROWLEY W.F., *Translation of basic research into useful treatments: how often does it occur*, in *American Journal of Medicine*, n. 114, 2003, pp. 503-505.
9. Cfr. ARCIBALD K., COLEMAN R. & FOSTER C., *Open letter to UK Prime Minister D. Cameron and Health Secretary A. Lansley on safety of medicines*, in *The Lancet*, n. 337, 2013, p.1915. Riguardo a questo articolo, cfr. Galgut E., op. cit., p. 261
10. Mill J.S., *Whewell on moral philosophy*, in MILL J.S., BENTHAM J., *Utilitarianism and other Essays*, Penguin Books.
11. Cfr. RUSSELL W.M.S. BURCH R.L., *The Principles of Humane Experimental Technique*, Methuen & Co. Ltd, London 1959.
12. Cfr. CONSTANTINO H., PISTOLLATO F., SEIDLE, T., *Transitioning biomedical research toward human-centric methodologies: systems-based strategies*, in *Drug discovery today*, vol. 29, Issue

- 4, 2024, 103947. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103947>.
13. Cfr. INEICHEN B.V., FURRER E., GRÜNINGER S.L., ZÜRREER W.E., MACLEOD M.R., Analysis of animal-to-human translation shows that only 5% of animal-tested therapeutic interventions obtain regulatory approval for human applications, in PLOS Biology 22(6) 2024, e3002667. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002667>.
14. Cfr. POUND P., RITSKES-HOITINGA M., Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail, Journal of Translational Medicine n.16(1), 2018, p.304; ATKINS J. T., GOLDY C. G., KEN-NETH H., MARCELO-LEWIS K., YING Y., BORTHAKUR G., KHOZIN S., LORUSSO P. AND HONG D. S., Pre-clinical animal models are poor predictors of human toxicities in phase 1 oncology clinical trials, British Journal of Cancer, n. 123(10), 2020, pp. 1496-1501.
15. R è la gravità del danno del rischio; D è la gravità delle conseguenze (come funzione del numero di individui coinvolti, o dei danni provocati); P è la probabilità o frequenza con cui si verificano le conseguenze.
16. Il rischio accettabile R_a deve essere tale per cui $R > R_a$.

Il Futuro della Ricerca Scientifica Oggi. Aspetti scientifici, regolatori, giuridici, bioetici, filosofici

Il 14 giugno si è svolto presso l'Ordine dei Medici di Arezzo il seminario intitolato "Il Futuro della Ricerca Scientifica Oggi - Aspetti scientifici, regolatori, giuridici, bioetici, filosofici". Promosso dall'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Arezzo in collaborazione con l'Associazione Scientifica O.S.A (Oltre la sperimentazione animale), tale evento è stato complessivamente apprezzato nell'aver effettivamente fornito – così come si proponeva nelle sue finalità – una proficua opportunità per discutere e riflettere circa le ricadute della ricerca biomedica sulla salute, sulle nostre pratiche mediche, sulle responsabilità cui siamo o dovremmo sentirci chiamati da una deontologia medica che non voglia limitarsi alla sola considerazione dei nostri pazienti diretti.

È stato infatti giudicato un successo che l'interesse per la ricerca biomedica sia entrato di diritto nell'alveo degli interessi e degli impegni e perfino dei valori della nostra comunità medica. Si è infatti presa contezza di documentate criticità del paradigma di ricerca basato su esperimenti su animali e delle problematicità etiche che ne derivano per le persone umane – perfino per i sani e non solo per i malati – al di là di quelle conosciute che riguardano gli animali. In estrema sintesi, è emerso con chiarezza come la categoria dei "volontari sani", che per primi sperimentano i candidati farmaci dopo le prove su animali e prima delle successive fasi cliniche, è esposta a rischi gravi e potenzialmente anche letali, che non possono non interrogare la coscienza su dove debba arrivare il confine del ruolo e delle responsabilità di chi ha abbracciato la nostra missione professionale: ci si può davvero fermare al proprio personale paziente? Può essere quello il punto dell'asticella del nostro coinvolgimento morale? È apparso evidente un ruolo essenziale della comunità medica in compiti facilmente ritenuti delegabili ad altri, ma che invece la investono di diritto e di dovere, salvo scoprire in seguito, come la storia insegna, che il "non mi riguarda" è un pessimo concetto.

Il seminario ha messo a fuoco le domande fondamentali della ricerca biomedica – sulla sicurezza e l'efficacia dei trattamenti medici attuali e futuri – e i dati forniti hanno permesso a ciascuno di esplorare e farsi un'opinione e un metro di valutazione circa la effettiva validità dei modelli di ricerca basati su animali, messi a confronto con metodi innovativi che utilizzano la biologia umana per migliorare la predittività e l'utilità delle ricerche per la salute umana.

In estrema sintesi, è stato esplorato il contesto scientifico e si è preso atto di quella che va sotto il nome di "Crisi del Farmaco": non ne escono di nuovi e tanto meno di risolutivi per malattie gravissime e devastanti in forte aumento. E i dati sul fallimento sono sotto la luce del sole in modo imbarazzante: attualmente, il 92% dei farmaci che superano la fase preclinica fallisce durante la sperimentazione sull'uomo, e il 51% dei farmaci commercializzati presenta gravi reazioni avverse non previste. Questi dati sollevano dubbi di gran parte della comunità scientifica sull'affidabilità dei modelli pre-clinici basati su vecchi modelli in vitro e su modelli animali. Le fasi protocollari di sperimentazione e immissione in commercio di un farmaco, descritte anche nel sito dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), mostrano come la sperimentazione predittiva e perciò decisiva non sia quella sull'animale ma quella che avviene sull'uomo. Mostrano non solo che le prime cavie sono umane, vale a dire i cosiddetti volontari sani (Fase I) cui arrivano le sostanze pre-testate su animali, e malati che accettano volontariamente di entrare nei trial clinici di sperimentazione (Fasi II e III), ma che il vero banco di prova delle medicine siamo tutti noi nella fase finale, della commercializzazione (la Fase IV)¹.

Si è in primo luogo convenuto sulla constatazione che la "Crisi del Farmaco" si dimostra un tassello importante del quadro complessivo in cui si evidenzia la necessità di rivedere i processi attuali, per migliorare la sicurezza e l'efficacia dei nuovi trattamenti. La crisi del

farmaco è una questione che richiede un esame approfondito del processo di ricerca e sviluppo pre-clinico e clinico di farmaci e cure. Gli alti tassi di fallimento nella sperimentazione clinica, con il ritiro di candidati farmaci già durante le fasi cliniche – sull'uomo – e anche dopo l'autorizzazione al commercio, suggeriscono che i modelli animali non sono sufficientemente predittivi degli effetti sull'uomo. Questo significa investimenti enormi (e sprechi) in termini di tempo, denaro e risorse umane, con risultati spesso deludenti. Non a caso, negli USA è stato tolto l'obbligo di sperimentazione animale preventiva per l'approvazione e commercializzazione di farmaci². Diventa allora necessario affrontare queste problematiche, ed aprirsi alla considerazione delle possibili alternative e dei possibili miglioramenti nei processi di ricerca e sviluppo. Il seminario ne ha fornito interessanti esemplificazioni, chiarendo fra l'altro un punto cruciale: le opzioni in gioco non sono da considerarsi metodi di "sostituzione 1 a 1" (cioè la sostituzione di un modello imperfetto qual è quello animale con un altro modello a sua volta imperfetto, dato che qualsiasi modello modella in modo imperfetto); serve, invece, la sua sostituzione con una "integrazione di più approcci metodologici" (di Nuovi Approcci Metodologici, NAM), purché basati su biologia umana.

Un secondo aspetto, forse il più delicato del dibattito stimolato dal seminario, ha riguardato le questioni etiche legate alla protezione dei volontari umani nelle fasi cliniche e non solo allo sfruttamento animale per uso scientifico (la cui giustificazione etica comunque si sgretola a fronte della critica di non predittività).

Infatti, se è vero come si dice che per ogni percorso di conoscenza le domande sono più importanti delle risposte, che comunque non possono mai dirsi definitive, c'è una questione chiave che, con cognizione di causa, richiede tutta la considerazione dei medici e di tutti gli operatori della salute: quanto possiamo considerare effettivamente protetto il volontario sano nella Fase I della ricerca clinica? È da considerare eticamente accettabile il rischio a cui si espone, per di più tenendo presente che, trovandosi in buona salute, non potrà trarre vantaggio dall'uso del potenziale farmaco?

E tale questione pone un interrogativo ulteriore alla coscienza di tutti i coinvolti nella questione salute: i medici hanno responsabilità e doveri solo verso i propri pazienti o li riguarda anche la tutela delle cavie umane? Dal seminario è emerso come la protezione dei volontari sani nella Fase I della ricerca clinica e la responsabilità verso le cavie umane non sia cosa di cui disinteressarsi e di cui delegare altre figure professionali.

Una volta presa contezza della considerazione etica di cui sono meritevoli i volontari sani che attualmente sono esposti a gravi rischi dai quali la sperimentazione animale non li protegge, se ne evince il dovere di partecipare all'esame della strada per bilanciare la necessità di progresso scientifico con la tutela dei diritti umani e di contribuire alla richiesta di migliorare i processi attuali per garantire maggiore sicurezza e rispetto per la dignità umana, in quanto anche questo dovrebbe rien-

trare nella deontologia medica o comunque nell'etica medica.

In terzo luogo, si è visto e convenuto come la risposta a queste domande di progresso scientificamente valido ed eticamente sostenibile potrebbe risiedere – e dovrebbe essere cercata – in un cambiamento significativo nelle metodologie di ricerca. I nuovi approcci basati sulla biologia umana, come i modelli di tessuti umani in vitro e le tecnologie di bioingegneria, potrebbero offrire una maggiore accuratezza nella predizione degli effetti dei farmaci sull'uomo. Questo seminario ha esplorato queste e analoghe possibilità, che vanno sotto il nome di Nuovi Approcci Metodologici (NAM).

Ora, nella misura in cui la comunità medica arriva a sentirsi toccata e coinvolta dalla ricerca biomedica e dalla questione sperimentazione su vecchi modelli – in vitro e animali – o invece con metodi più innovativi e precisi, essa potrà inserirsi nella partita che si sta giocando in relazione alla annosa crisi del farmaco, partecipando attivamente alla domanda di innovazione human-based nella ricerca, di metodi di ricerca più sicuri ed efficaci per il bene della salute umana, che riaccendano in modo credibile la speranza di trovare finalmente modi e soluzioni per prendersi cura di quei malati per i quali non c'è ancora una cura.

Il seminario si proponeva non solo di stimolare lo scambio critico che si è avuto, ma inoltre di raccogliere contributi e riflessioni anche per la redazione di un documento finale che possa guidare future iniziative scientifiche e regolatorie; dunque, la relazione qui proposta è aperta alla possibilità di fare tesoro di eventuali osservazioni che possano esserci inviate e ambisce a costituire un primo passo concreto di coinvolgimento nelle responsabilità di ruolo delle quali si è preso atto. Pertanto, chi, tra i partecipanti – in loco o virtualmente – aspiri a condividere la posa di questa sorta di prima pietra angolare di una strada che faccia avanzare la frontiera della ricerca biomedica, è invitato a sottoscrivere tale documento in segno di approvazione e condivisione, come pure a fornire osservazioni.

Bibliografia

1. Cfr il sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per l'individuazione sintetica delle fasi di sperimentazione (una pre-clinica e poi la sperimentazione clinica, cioè sull'uomo, di Fase I, II, III e IV): <https://www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci>.
2. <https://www.congress.gov/bill/117th-congress/senate-bill/5002>; E.Y. Adashi, D.P. O'Mahony, I. Glenn Cohen, The FDA Modernization Act 2.0: Drug Testing in Animals is Rendered Optional, in *Medical Journal of Medicine*, Volume 136, ISSUE 9, Sept. 2023, p.853-854). Negli USA si confida che tale novità riesca a riavviare un paradigma di ricerca considerato ormai "rotto", vista la perdurante stagnazione nello sviluppo dei farmaci (cfr. per es. <https://www.alveolix.com/news/the-fda-modernization-act-2-0-passed/>); The FDA Modernization Act 2.0: A patient-centric paradigm shift in drug development- Explore what the new legislative bill means for the future of organoid technology in drug development, in *Hub Organoids*, disponibile in <https://www.huborganoids.nl/resources/the-fda-modernization-act-2-0-a-patient-centric-paradigm-shift-in-drug-development/>



ORDINE PROVINCIALE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DI AREZZO

Viale Giotto 134 – 52100 Arezzo - Tel. 0575/22724

e –mail: chirurgi@omceoar.it – pec: segreteria.ar@pec.omceo.it

Sito web: www.omceoar.it

5° Workshop nazionale Consumismo Sanitario ANTIMICROBICORESISTENZA

18 maggio 2024

con il patrocinio di Federazione Nazionale Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO), ISS,
Osservatorio nazionale sull'antimicrobicoresistenza (ONsAR), ASL 8 di Arezzo

In collaborazione con Ordine dei medici di Trento e Associazione Medici per l'Ambiente - ISDE Italia
Crediti ECM assegnati: n. 7,8 accreditato per Medici chirurghi e Odontoiatri

09.00 **Saluti**

Lorenzo Droandi, Presidente Ordine dei medici di Arezzo

Marco Ioppi, Presidente Ordine dei Medici di Trento

09.30 **Introduzione**

Roberto Romizi

Sessione “Mortalità evitabile e AMR”

09.50 Introduce e modera, Agostino Di Ciaula

10.10 **L'AMR come problema globale**

Evelina Tacconelli

10.40 **L'AMR tra indicazioni di salute pubblica e comportamenti individuali: necessità di un approccio multidisciplinare e trasversale**

Walter Ricciardi

Esigenze di prevenzione primaria tra ospedale e territorio

11.10 Danilo Tacconi

11.30 Pietro Tasegian

11.50 **Discussione**

Sessione “Esperienze sul campo di conoscenza e prevenzione della AMR”

12.10 Introduce e modera, Paolo Lauriola

12.30 **Collaborazione con gli Ordini professionali e le Università**

Paolo Bortolotti

12.50 **AMR e Medici sentinella: progetto Molise**

Bartolomeo Terzano

13.10 **Discussione**

13.30 Pausa pranzo

Sessione -“Consumismo sanitario e AMR”

Presentazione di casi clinici

14.30 Introduce, Danilo Tacconi

14.45 **Infezione alte vie aeree**, Pietro Tasegian

15.15 **Appropriatezza clinica nel paziente anziano**, Sandra Vernerò

15.45 **Infezioni di cute e tessuti molli**, Laura Bernini

16.15 Discussione

16.30 Procedure ECM

16.45 Fine dei lavori

Relatori

Laura Bernini, *Dirigente medico UOC Malattie Infettive Azienda USL Sud Est Ospedale San Donato*; Paolo Bortolotti, *Membro Giunta Esecutiva ISDE Italia, responsabile Commissione Ambiente Ordine dei Medici di Trento*; Agostino Di Ciaula, *Presidente Comitato Scientifico ISDE Italia*; Lorenzo Droandi, *Presidente Ordine dei medici di Arezzo*; Marco Ioppi, *Presidente Ordine dei Medici di Trento*; Paolo Lauriola, *Presidente ISDE Modena, coordinatore Rete Italiani Medici Sentinella per l'Ambiente – RIMS*; Walter Ricciardi, *Presidente Osservatorio nazionale sull'antimicrobico-resistenza - Onsar*; Roberto Romizi, *Presidente ISDE Italia*; Evelina Tacconelli, *Direttore Divisione di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Integrata di Verona*; ID-CARE; (Infectious Diseases Centre for Translational REsearch), Università di Verona, Italia; Danilo Tacconi, *Direttore UOC Malattie Infettive Azienda USL Sud Est Ospedale San Donato*; Pietro Tasegian, *Segretario regionale SIMG Umbria*; Bartolomeo Terzano, *Presidente ISDE Molise*; Sandra Vernerò, *Cofondatore e past president di Slow Medicine ETS; Coordinatore della campagna "Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italy"*

In Unione Europea si stima che più di 35.000 persone muoiano ogni anno a causa di infezioni resistenti agli antimicrobici. La diffusione dell'antimicrobico-resistenza (AMR) e gli scarsi investimenti pubblici in ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici hanno portato l'OMS a individuare l'AMR come una delle prime dieci minacce globali per la salute pubblica. L'inadeguato utilizzo di antibiotici da parte di medici e pazienti è una delle cause della diffusione dell'AMR ma non è l'unica. Altrettanto importante è l'insostenibilità del sistema di produzione alimentare, con particolare riferimento ai sistemi di allevamento animale di tipo intensivo e ad alcune pratiche agricole. Il rischio di malattie infettive, inoltre, è amplificato dagli effetti dei cambiamenti climatici, dalla perdita della biodiversità e dall'inquinamento. Dunque, affrontare adeguatamente il problema della AMR deve necessariamente considerare un approccio non solo interdisciplinare ma anche "one-health", che consideri i fattori causali di origine umana insieme a quelli di origine animale e ambientale e che pianifichi adeguate strategie correttive.

Obiettivi del presente workshop sono pertanto:

- Aumentare la consapevolezza sulla necessità di implementare un approccio One Health alla AMR
- Favorire un confronto tra rappresentanti delle istituzioni e della comunità scientifica sugli aspetti più rilevanti relativi alle problematiche del consumismo sanitario e della AMR, al fine di identificare soluzioni innovative per mitigare l'impatto della AMR.
- Promuovere azioni intersettoriali attraverso l'implementazione di una rete di soggetti interessati al tema dell'AMR e della mortalità evitabile.
- Fornire strumenti utili a proporre attività di advocacy rivolte sia ai decisori politici che alla società civile e agli stakeholders, attraverso l'identificazione di raccomandazioni e linee guida.
- Fornire alla professione medica strumenti di conoscenza critica utili a decodificare le domande improprie che i cittadini e i malati presentano, essendo questi ultimi influenzati da un'informazione non sempre trasparente e obiettiva.

■ Antimicrobico-resistenza come causa di mortalità evitabile

• **Agostino Di Ciaula**

International Society of Doctors for Environment (ISDE); Medicina Interna Universitaria "A. Murri", AOUC Policlinico di Bari.

Le evidenze indicano che stiamo perdendo la guerra non tanto tra batteri e antibiotici, quanto tra i microbi e i loro tradizionali competitori ecologici (microbiota, piante, mondo animale). Questo genera un progressivo e costante incremento delle infezioni da germi resistenti e dei decessi ad esse correlati. La crescente mortalità generata dall'antimicrobico-resistenza (AMR) è da considerare potenzialmente evitabile ma l'AMR non ha ancora adeguata considerazione tra le cause ufficiali di mortalità evitabile.

La mortalità evitabile è un indicatore affidabile della qualità della gestione della salute pubblica, in particolare quando adattato a contesti geografici specifici. Il livello di efficacia e di efficienza di tale indicatore varia enormemente in base alle cause di morte considerate per la sua determinazione. L'AMR deve essere considerata a tutti gli effetti un evento sentinella che impone di rivedere le analisi correnti sulla mortalità evitabile.

La definizione di mortalità evitabile comprende classicamente decessi la cui causa sia identificata come trattabile o prevenibile. Ad oggi, OECD/Eurostat riconoscono, per le malattie infettive, come decessi evitabili quelli per i quali siano presenti le seguenti condizioni (versione OECD/Eurostat Gennaio 2022):

- Inadeguata salubrità di acqua e alimenti
- Inadeguata copertura vaccinale
- Mancata rilevazione precoce di malattia e trattamento antibiotico inappropriato
- Inadeguata qualità delle cure
- Comparsa di eventi avversi

È evidente come il ruolo dell'AMR sia scarsamente considerato. Questo comporta, come conseguenza principale, una sottostima del numero dei decessi evitabili legati all'AMR.

Studi epidemiologici indicano come l'AMR sia responsabile, in Europa, di oltre 33.000 decessi/anno, con un incremento progressivo che interessa, a livello continentale, soprattutto Italia e Grecia. In Italia si sono registrati nel 2015 circa un terzo di tutti i decessi da infezioni da batteri resistenti ad antibiotici rilevati a livello continentale. A fronte di queste evidenze, una recente analisi sulla mortalità evitabile in Italia (MEVi 2024, centro studi Nebo), condotta applicando a dati ISTAT (decessi e cause di morte) la metodologia OECD/Eurostat, ha stimato nella categoria "malattie infettive" di mortalità evitabile tra 0 e 74 anni solo 2.700 decessi nell'anno 2019.

Oltre a sottostimare il peso epidemiologico dell'AMR come causa di mortalità evitabile, la considerazione da parte di OECD/Eurostat di criteri/condizioni orientati prevalentemente a correggere comportamenti individuali di pazienti e/o operatori sanitari allontana la consapevolezza della necessità di implementare adeguate e urgenti misure di prevenzione primaria secondo un approccio "one health".

Nel caso dell'AMR, i decessi potrebbero essere evitati superando carenze e inadeguatezze nella gestione terapeutica delle malattie infettive (cause trattabili) ma anche mediante interventi di salute pubblica (decessi prevenibili) che superino le attuali carenze di prevenzione primaria. Queste ultime devono essere intese non solo in termini di profilassi vaccinica (spesso l'unica opzione considerata) ma anche nell'ottica di efficaci approcci "one-health".

Chi si occupa di relazioni tra ambiente e salute si è prevalentemente concentrato, negli ultimi decenni, sulle relazioni tra inquinamento e malattie non-comunicabili. La pandemia COVID-19 e i cambiamenti climatici hanno più recentemente contribuito a riportare l'attenzione anche sul ruolo che le alterazioni ambientali hanno nell'insorgenza e nella prognosi delle malattie infettive. Alterazioni ambientali legate alle conseguenze delle modificazioni climatiche, alla perdita di biodiversità e alla contaminazione di aria, acqua, suolo e catena alimentare con sostanze chimiche tossiche favoriscono da un lato la diffusione degli agenti infettivi e l'incremento della loro potenzialità patogena (ad es. trasferimento di specie di numerosi virus, diffusione di agenti patogeni nell'ambiente, trasmissione di geni di AMR), dall'altra una maggiore vulnerabilità individuale alle infezioni (ad es. secondaria a compromissione immunitaria e/o al progressivo incremento di malattie croniche non-comunicabili).

In questo scenario è facile comprendere non solo l'importanza di un'adeguata quantificazione dei decessi evitabili causati dall'AMR (e dunque di una rivisitazione dei criteri OECD/Eurostat) ma anche le enormi potenzialità, in termini di mortalità evitabile, di un approccio "one health". Questo dovrebbe generare misure di prevenzione primaria orientate ad aumentare la sostenibilità e la salubrità dei sistemi di produzione e distribuzione alimentare (biosicurezza agricola e degli allevamenti animali) ma anche, a valle, la sostenibilità e la biosicurezza della gestione dei rifiuti. Effetto finale sarebbe certamente una possibile inversione di tendenza dell'incremento epidemiologico di infezioni da germi resistenti e di decessi ad esse correlati, soprattutto nei Paesi maggiormente a rischio come l'Italia.

■ L'AMR come problema globale

• **Evelina Tacconelli**

Direttore Divisione di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Integrata di Verona; ID-CARE; (Infectious Diseases Centre for Translational REsearch), Università di Verona, Italia;

Sebbene oggi la resistenza dei batteri agli antimicrobici costituisca una sfida globale, l'eterogeneità del suo impatto clinico a livello nazionale e regionale richiede strategie mirate e locali. Dati epidemiologici mostrano che le infezioni da batteri resistenti agli antibiotici hanno causato nel 2020, nel mondo, oltre un milione di decessi direttamente attribuibili alle infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici. In Italia, il tasso di mortalità attribuibile a tali infezioni è paragonabile a quello del cancro ai polmoni e superiore a quello correlato all'abuso di alcol. Nonostante gli sforzi internazionali concertati offrano indubbi vantaggi in termini di condivisione delle conoscenze e allocazione delle risorse, paesi come l'Italia, caratterizzati da elevati tassi di resistenza e infrastrutture per il controllo della resistenza antimicrobica poco sviluppate, rischiano di adottare un approccio passivo di "accettazione" o "ineluttabilità". Questo atteggiamento è particolarmente allarmante considerando che l'Italia si posiziona tra i Paesi con i più alti tassi di resistenza, superando persino alcuni Paesi a basso e medio reddito come l'Estonia e il Vietnam.

Chiare evidenze scientifiche mostrano come l'implementazione di interventi di stewardship degli antibiotici sia associata a una riduzione dell'incidenza delle infezioni da batteri Gram negativi con resistenza a multipli antibiotici di oltre il 50%. L'effetto è potenziato fino al 70% se gli interventi di stewardship degli antibiotici sono associati ad interventi educazionali sull'aderenza al lavaggio delle mani. I programmi di stewardship possono includere componenti diverse a seconda delle necessità locali, quali lo sviluppo e la disseminazione di linee guida terapeutiche calibrate sulla epidemiologia locale e sulla disponibilità di antibiotici e diagnostici, la profilassi chirurgica personalizzata e audit e feedback su casi clinici selezionati. Studi di alta qualità hanno inoltre documentato che il team di stewardship, sia a livello ospedaliero che territoriale, deve essere multidisciplinare e connesso con il team che coordina gli interventi di monitoraggio delle infezioni ospedaliere.

Importante sottolineare che studi recenti mettono in luce l'influenza di fattori politico-amministrativi sui pattern di resistenza all'interno dell'Europa. La capacità di indirizzo strategico, l'attuazione delle politiche istituzionali, l'efficacia del coordinamento interministeriale, la capacità del governo di delegare efficacemente i compiti di controllo, di riformare i propri assetti istituzionali e migliorare il proprio orientamento strategico sono stati associati all'incidenza delle infezioni resistenti agli antibiotici. Questa associazione è stata confermata controllando diverse variabili confondenti come il consumo di antibiotici e il controllo della corruzione.

Un impegno concertato da parte dei decisori politici, degli operatori sanitari e della popolazione nel dare priorità agli interventi per ridurre il grave impatto clinico delle infezioni resistenti agli antibiotici in Italia è oggi assolutamente necessario e improrogabile.

“L'AMR tra indicazioni di salute pubblica e comportamenti individuali: necessità di un approccio multidisciplinare e trasversale”

• **Walter Ricciardi – MD**

*Professore Ordinario di Igiene Generale e Applicata – Università Cattolica del Sacro Cuore
Presidente dell'Osservatorio Nazionale sull'Antimicrobico Resistenza (ONsAR)*

Il contrasto all'antimicrobico resistenza rappresenta una delle più grandi sfide per la sanità pubblica. Ogni anno, soltanto in Italia, si registrano circa 10.000 decessi dovuti all'AMR, perlopiù evitabili se si adottassero le riconosciute ed efficaci misure di prevenzione, controllo e gestione delle infezioni, sia in ambito ospedaliero che in comunità. Se da un lato, dunque, le evidenze scientifiche ci offrono gli strumenti per fronteggiare questa minaccia, dall'altro il nostro Paese è pervaso da un senso di sonnambulismo e, in alcuni casi, di rassegnazione, che impediscono di adottare le giuste strategie tanto a livello centrale quanto a livello locale. Per cercare di superare questo immobilismo è necessario adottare un nuovo approccio, che possa favorire l'adozione di comportamenti individuali virtuosi che si intersecano con strategie sistemiche e condivise tra diverse discipline. In questo contesto, la visione One Health rappresenta la chiave per garantire un approccio multidisciplinare e trasversale, che coinvolga tutti gli attori e stakeholder, dal decisore politico al cittadino. Consapevolezza, collaborazione, condivisione, educazione e formazione sono i fattori che guidano questo cambiamento. Solo investendo e credendo veramente e fermamente in questi concetti potremo tradurre in pratica la visione olistica di One Health e attuare azioni concrete per cercare, in ultima analisi, di invertire un trend in continuo peggioramento e che è responsabile di migliaia di decessi evitabili.

“Esigenze di prevenzione primaria tra ospedale e territorio - Il punto di vista del Medico di Medicina Generale”

• **Pietro Tasegian**

Segretario regionale SIMG Umbria; Bartolomeo Terzano, Presidente ISDE Molise;

La prescrivibilità di una terapia antibiotica nel setting di Medicina Generale parte di una base teorica solida composta da conoscenza delle basi farmacologiche, linee guida o raccomandazioni, note AIFA, costi delle molecole che si devono poi declinare nel lavoro di tutti i giorni in un contesto applicativo divenuto ormai complesso in quanto deve tener conto anche del contesto epidemiologico e di esigenze scientifiche, cliniche, economiche e infine comunicative.

In questo senso risulta fondamentale conoscere e analizzare gli andamenti prescrittivi delle singole molecole antibiotiche sia in generale sia ripartendo tali prescrizioni per le più diagnosticate motivazioni cliniche, sia esse appropriate o inappropriate. Nel contesto italiano si evince come l'inappropriatezza prescrittiva è purtroppo un serio problema e che c'è un aumento della prevalenza di uso di antibiotici negli ultimi dopo un calo avvenuto nel primo anno di pandemia da Covid-19. Di recente, l'OMS ha prodotto una classificazione nota come “AWaRe” che vede l'Italia ancora indietro per quanto riguarda l'uso degli antibiotici classificati come ACCESS, vale a dire quelli con minor impatto sull'antibiotico-resistenza.

Dal punto di vista prescrittivo, occorre sempre tener presente che nel setting della MG si applica sempre una terapia empirica ragionata, non avendo spesso a disposizione dati colturali per una diagnosi di certezza, secondo i criteri esposti nella Carta di Milano del 2009, a cui vanno aggiunti criteri non scientifici di per sé, ma non per questo meno “impattante” nel nostro lavoro, vale a dire quelli non farmacologici, come ad esempio la pressione prescrittiva dei pazienti, il fenomeno del “left over”, l'incertezza diagnostica.

Le strategie per migliorare l'uso degli antibiotici passano sicuramente per la diffusione di test rapidi che possano consentire una migliore sicurezza diagnostica (test polisindromici, antigenici, sierologici, molecolari, PCR point-of-care, ecc.), oltre che offrire una sempre maggiore conoscenza in ambito di antibiotico-terapia sia per i pazienti ma anche per i medici attraverso siti web opportunamente aggiornati con la letteratura scientifica più utile nel nostro setting lavorativo.

Collaborazione con gli Ordini professionali e le Università

• **Paolo Bortolotti**

Responsabile Commissione Ambiente Ordine dei Medici di Trento

Nel 2050 l'antibiotico resistenza diverrà la prima causa di morte nel mondo, superando anche il numero di decessi per cancro. In Europa più di 35000 persone muoiono ogni anno, ma è nettamente diversa la distribuzione tra i vari Stati. In Italia il 35,7% dei batteri è resistente agli antibiotici e ciò è responsabile di 11000 decessi /anno, ponendo il nostro Paese tra i peggiori in Europa

È necessario quindi un intervento multidisciplinare secondo la visione One Health: non è possibile infatti migliorare la salute umana se non si considera contemporaneamente la salute animale ed in generale dell'ambiente. L'uso degli antibiotici negli allevamenti intensivi rappresenta infatti una delle cause più importanti dell'aumento della resistenza.

Sono fondamentali per il contrasto del fenomeno il coinvolgimento e la collaborazione di tutti i settori interessati : medici, odontoiatri, infermieri, veterinari, farmacisti ed altre professionalità ,oltre ai decisori politici e alla popolazione generale.

Per questo l' Ordine dei Medici di Trento ha creato un gruppo di lavoro comune con rappresentanti degli Ordini dei Farmacisti, Veterinari e delle Professioni Sanitarie che, per sensibilizzare la popolazione al corretto uso degli antibiotici in medicina umana e veterinaria, hanno ideato un manifesto divulgativo. Per renderlo più "accattivante" ci si è avvalsi della collaborazione con l'artista trentino Fabio Vettori, noto per le sue altrettanto celebri formichine. Nel poster sono indicate le buone pratiche, semplici ma di grande portata per i risvolti positivi. Le misure fondamentali per prevenire e controllare il diffondersi delle infezioni e delle resistenze sono il lavaggio delle mani, alcune vaccinazioni, e l'uso corretto degli antibiotici : solo quando necessari e non nelle malattie virali , per il tempo indicato e sempre su prescrizione medica ,o veterinaria nel caso di animali di allevamento ma anche di compagnia. Di grande importanza è il loro smaltimento corretto: gli antibiotici scaduti o avanzati vanno consegnati in farmacia e non eliminati nella spazzatura o peggio nei servizi igienici. E' stato inoltre aggiunto un QR-code dove sono presenti alcuni link per approfondire gli argomenti.

Il manifesto verrà esposto negli ambulatori medici e infermieristici, farmacie e studi veterinari ed è disponibile per altri Ordini che ne facciano richiesta.

Tutto ciò rappresenta il primo passo per una collaborazione più stretta tra gli Ordini Professionali perché solo un messaggio comune e condiviso potrà migliorare evitare la catastrofe.

Prescrizioni Verdi

- **Pierangela Fiammetta Piras**

MD, referente GdL sulle Prescrizioni Verdi ISDE-Medici per l'Ambiente, Responsabile del Centro Green Care Il Bosco di Puck, Cortona (AR)

Il termine "Green Prescription" è stato coniato alla fine degli anni '90, con l'obiettivo di migliorare la salute e il benessere dei pazienti e ridurre le malattie non trasmissibili attraverso la prescrizione di precise indicazioni per l'attività fisica e l'alimentazione. Come successivamente in altri Stati, Italia compresa, tali indicazioni si riferivano ad un generico trascorrere più tempo attivo all'aria aperta e al consumo regolare di frutta e verdura, senza particolare attenzione alla qualità degli ambienti e al ciclo di vita degli alimenti. Attualmente, il deterioramento della salute del pianeta minaccia però le fondamenta della Medicina dello stile di vita, sulla quale si fa affidamento per prevenire e gestire le malattie croniche, limitando la possibilità di prescrivere attività fisica all'aperto sicura, un'alimentazione sana, sonno ristoratore, strategie di gestione dello stress, connessione sociale e l'evitamento di sostanze tossiche. La prescrizione medica di interventi basati sulla Natura, quando attenta a considerare la qualità degli ambienti dove sono attuati, può corrispondere a bisogni definiti di singoli pazienti, integrando eventuali terapie convenzionali. Il concetto di Prescrizione Verde potrebbe anche aggiungere un contributo prezioso alla necessità di migliorare la biodiversità e il microbioma con i quali la popolazione è in frequente contatto, realizzando nelle città infrastrutture verdi ispirate ad essi, favorendo la rinaturalizzazione dei boschi periurbani, ampliando le aree forestali tutelate, e fornendo l'interfaccia facilitante per la loro salutare frequentazione. Ulteriori benefici collaterali possono essere rappresentati dal coinvolgimento diretto delle persone in attività volte a migliorare la biodiversità, trasferendo conoscenze ecologiche, diffondendo comportamenti pro-ambiente, e influenzando l'allocazione delle risorse per mantenere sani e salutarie le infrastrutture verdi e gli ecosistemi boschivi.

Come strategia integrativa, le Prescrizioni Verdi hanno dunque un'ampia gamma di co-benefici ambientali, economici e sociali, contribuendo a soluzioni di salute pubblica reattive (assistenza sanitaria) e proattive (promozione della salute), migliorando al contempo l'ambiente naturale.

Appropriatezza clinica nel paziente anziano

- **Sandra Venero – MD**

Cofondatore e past President di Slow Medicine ETS

Coordinatore della Campagna "Fare di più non significa fare meglio –Choosing Wisely Italy"

L'effettuazione di esami, trattamenti e procedure non necessari rappresenta uno spreco di risorse, di personale e di tempo, un danno per i pazienti sia diretto (effetti collaterali e interazioni tra farmaci, danni da radiazioni) sia indiretto (sovradiagnosi e sovratrattamento) e un danno per l'ecosistema.

Il fenomeno è rilevante: anche recentemente la letteratura scientifica ci ricorda che solo il 60% delle prestazioni sanitarie è basato su linee-guida di riconosciuta efficacia, mentre il 30% delle cure è inutile o di scarso valore clinico (low value) e il 10% addirittura dannoso.

Slow Medicine ETS, rete di professionisti e cittadini che promuove una cura sobria, rispettosa e giusta, ha lanciato nel 2012 il progetto “Fare di più non significa fare meglio – Choosing Wisely (CW) Italy”, analogo a CW USA, invitando le società scientifiche e associazioni professionali italiane a individuare pratiche a rischio di inappropriatezza in Italia, che possano essere oggetto di dialogo nella relazione tra i professionisti e i pazienti e i cittadini.

Ad oggi hanno aderito alla campagna CW Italy più di 50 società scientifiche di medici, infermieri, farmacisti e fisioterapisti e sono state definite 320 raccomandazioni su esami, trattamenti e procedure che spesso non sono necessari e possono provocare danni.

Molte raccomandazioni riguardano il sovrautilizzo di antibiotici, ad esempio a pazienti affetti da infezioni acute delle vie aeree superiori o da batteriuria asintomatica, nel perioperatorio, in odontoiatria. Sovrautilizzo che favorisce il grave fenomeno delle antimicrobicoresistenze.

È necessario interrogarsi ogni volta sulla reale necessità di ogni esame, trattamento o procedura, dato che pratiche inappropriate possono generare effetti a catena, in particolare nelle persone anziane e fragili.

Viene descritto il caso di un paziente anziano cui viene posizionato un catetere urinario senza reale indicazione al suo ricovero in ospedale, eseguita una urinocoltura in assenza di sintomi e iniziata impropriamente una terapia antibiotica, peraltro utilizzando una molecola appartenente ad una classe di antibiotici (fluorochinoloni) gravati da potenziali eventi avversi gravi e invalidanti.

LETIZIA PROSERPI



**La salute
di tutto
comincia
da te**

Un percorso
per ritrovare l'equilibrio
tra noi e la natura

 GIUNTI

La salute di tutto comincia da te

Un percorso per ritrovare l'equilibrio tra noi e la natura

- Un libro di Letizia Proserpi

Siamo strettamente interconnessi e interdipendenti con animali, piante ed ecosistemi che ci circondano. È da qui che dobbiamo ripartire, abbandonando l'idea di una salute che mette al centro l'essere umano e portando la Medicina in una nuova direzione. Il modo in cui ci curiamo non può più riguardare solo noi, ma deve considerare anche tutto quello che ci circonda, proprio perché tutto è collegato.

Molti problemi di salute che ci affliggono dipendono dallo stato in cui versa l'ambiente. L'inquinamento dell'aria e dell'acqua, le ondate di calore, le pandemie, ma anche il senso di sopraffazione dato dall'assistere impotenti a questo scenario hanno un impatto sulla salute fisica e mentale, la nostra risorsa più preziosa, mettendo a rischio tutto ciò che abbiamo costruito. Da questa situazione c'è però una via d'uscita. Senza farci scoraggiare dagli eventi, lasciamo che ci ricordino qualcosa che con il tempo abbiamo dimenticato: noi siamo natura. Solo se la Terra è in salute anche noi potremo tornare a stare bene, e questo può avvenire soltanto se ci consideriamo parte di un sistema più ampio, che comprende la meravigliosa varietà di specie animali e vegetali con cui conviviamo. Per questa ragione, anche il modo in cui ci prendiamo cura di noi deve cambiare: una dieta e un consumo consapevoli, una mobilità più dolce, abitare diversamente le città, così come ritrovare ritmi più lenti o passare più tempo nel verde sono solo alcune delle numerose direzioni possibili per vivere meglio, tutelando noi stessi e insieme la natura. Letizia Proserpi, medica e divulgatrice scientifica, ci accompagna in un percorso illuminante alla scoperta di come tornare a vivere in equilibrio con ciò che ci circonda, a partire dai piccoli gesti quotidiani.

LETIZIA PROSERPI è medico chirurgo e divulgatrice scientifica. Dopo essersi laureata in Medicina e Chirurgia a Pavia, ha conseguito il master "Futuro Vegetale. Piante, Innovazione sociale, Progetto" presso l'Università degli Studi di Firenze e quello in Comunicazione Scientifica dell'Università degli Studi di Parma. Oggi, oltre all'attività medica, si occupa di divulgazione di tematiche legate alla relazione tra la salute e l'ambiente attraverso i principali social (@unavitamilleradici). Collabora con ISDE Italia (International Society of Doctors for Environment), di cui è referente per la sezione Giovani medici.



Scienziate visionarie

10 storie di impegno per l'ambiente e la salute

- Un libro di Cristina Mangia e Sabrina Presto

Il libro si interroga su una questione fondamentale: bastano i dati, le teorie e gli esperimenti per affrontare le crisi ambientali e sociali, o sono necessarie nuove narrazioni, nuovi modi di raccontarle?

Le due autrici, ricercatrici al Consiglio Nazionale delle Ricerche, cercano di rispondere raccontando le storie di scienziate che hanno dato un contributo importante sulle tematiche ambiente e alla salute, non solo in termini di conoscenza, ma anche di visione. Una visione che ha al suo centro l'idea di un pianeta complesso e interconnesso sul piano ambientale, sanitario e sociale. Le scienziate visionarie sono mediche, biologhe, fisiche, chimiche ed ecologhe, hanno vissuto in luoghi e in epoche diverse. Tutte si sono interrogate sulle conseguenze di uno sviluppo senza limiti e privo di coscienza, e hanno portato la loro ricerca fuori dai laboratori, confrontandosi direttamente con le persone e con la natura. Ogni biografia ruota intorno a un tema specifico: la salute in fabbrica, trattata attraverso la figura di Alice Hamilton, pioniera della medicina occupazionale, che ha sottolineato il costo umano pagato dai lavoratori e le lavoratrici in un certo modello di sviluppo industriale; i conflitti di interesse che attraversano i contesti di ambiente e salute si snodano nella biografia di Alice Stewart, la scienziata che si è occupata degli effetti dell'esposizione a basse dosi delle radiazioni in gravidanza e non solo; la responsabilità della scienza nella storia della fisica giapponese Katsuko Saruhashi; la ricerca fatta insieme a chi vive una contaminazione nel caso di Beverly Paigen; il ribaltamento delle prospettive nella storia della scienziata africana Waangari Maathai. In queste storie, come in tutte le altre raccontate nel libro, emerge l'idea di un pianeta interconnesso, sia fisicamente che socialmente.

Le biografie sono anche storie di pregiudizi e stereotipi di genere, di difficoltà che le donne hanno vissuto in un mondo scientifico dominato dagli uomini. Ciononostante, la loro tenacia e la capacità di proporre nuove prospettive risulta oggi quanto mai essenziale per immaginare un futuro più sostenibile, sia dal punto di vista ambientale che sociale.

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 accoglie varie tematiche e rubriche scientifiche in particolare quelle attinenti a Appropriata in Medicina e Ambiente e Salute.

Struttura degli articoli

• 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 inglese.
- **Autore** nome cognome, qualifica di tutti gli Autori (professione e sede di lavoro).
- **Indirizzo** e-mail per la corrispondenza.
- **Riassunto/Abstract** in italiano e inglese (250 parole circa).
- **Parole chiave** in italiano e inglese (da 3 a 5 parole).
- **Negli articoli di Ricerca Scientifica** il lavoro va strutturato in: 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.
- **Negli articoli di Revisione della Letteratura o Altra Segnalazione Scientifica** il lavoro va strutturato in: Introduzione, Capitoli del Testo, 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.
- **Figure e Tabelle** se opportune. Per le figure è necessaria la didascalia. Per le tabelle il titolo. Per entrambe il riferimento nel testo e, se opportuno, la fonte. Tutte le figure vanno inviate separate dal testo in formato digitale ad alta risoluzione. Immagini di qualità non idonea possono venir omesse, previa comunicazione all'Autore. Nel caso in cui fosse necessario pubblicare immagini riconoscibili del paziente, l'Autore deve richiedere il consenso informato alla pubblicazione al paziente o alla famiglia compilando l'apposito modulo.
- **Bibliografia** le citazioni bibliografiche vanno riportate nel testo in apice secondo la numerazione araba (1,2,...) oppure tra parentesi (1) con corrispettivo riferimento alla bibliografia scritta in fondo all'articolo, per un massimo di 15-20 citazioni. Gli Autori vanno citati tutti quando non superano il numero di 6. In caso contrario citare i primi 3, seguiti dall'abbreviazione et al. A segui-

re, nell'ordine, il titolo dell'articolo o del libro, il nome della rivista secondo le abbreviazioni internazionali, l'anno, il volume, la prima e l'ultima pagina del testo. Lo schema è il seguente: 1. Cognome N, ... Titolo articolo. Titolo rivista (secondo le abbreviazioni internazionali) anno;volume:pagine. Es: 1. Fraser GE, Phillips RL, Harris R. Physical fitness and blood pressure in school children. N Engl J Med 1983;67:405-10.

Per gli articoli su Internet dovrà essere indicato il link del sito.

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, Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Nanni Sara, Parca Gino, Pieri Piero, Rinnovati Andrea, Sereni Paolo, Dino Vanni.

Comitato Scientifico e Revisori

Ambiente e salute: Bianchi Fabrizio, Borghesi Simona, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Lauriola Paolo, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallese Domenico, Tamino Gianni.

Appropriatezza in medicina: Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Murgia Vitalia, Parca Gino, Vernerio Sandra.

Altri lavori scientifici: Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Martini Marco, Nanni Sara, Piero Pieri, Andrea Rinnovati, Sasdelli Mauro, Sereni Paolo, Dino Valli.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΣΕΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΛΛΙΟΤΑ=

Ἴν, πῶς τῶν ἄλλων κερνυαίε, βίη
ἐνὶ στήθεσσι.



PRO

BEN



Il Cesalpino - Periodico quadrimestrale

Direttore Responsabile Roberto Romizi - Aut. Trib. n°7 - 2001/del registro stampa n°522/2001