

IL DISCORSO DEL PROF. GIANCARLO COMI IN OCCASIONE DELL'INCONTRO CON I PAZIENTI

15/12/2018

Buongiorno a tutti! È veramente un grande piacere rivedervi qui per il tradizionale incontro di Natale che quest'anno riveste per me un significato particolare in quanto coincide col mio compleanno che ho così modo di festeggiare con una così vasta e gradita compagnia.

Come sempre, questa è un'occasione speciale perché da una parte ci dà l'opportunità di farci gli auguri, e quindi rafforzare il concetto di Comunità che si è venuto a creare tra di noi nel corso degli anni, e dall'altra cerchiamo di informarvi ed aggiornarvi su tutto ciò che sta succedendo e che è successo nell'anno che si va a chiudere e che ovviamente riguarda Voi e Noi, per motivi diversi, ma convergenti.

Come sempre farò un excursus, un viaggio, passando in rassegna i principali sviluppi della ricerca sulla sclerosi multipla cercando anche di mettere in evidenza anche il contributo dei diversi gruppi di ricerca dal San Raffaele.

Vorrei cominciare il mio resoconto dal problema delle **cause della malattia**, che poi è fonte per tutti Voi di grande curiosità. Ne abbiamo parlato già anche lo scorso anno, se vi ricordate abbiamo detto infatti che non c'è un'unica causa della malattia, ma bensì il concorrere di molteplici cause genetiche e ambientali. Per ogni persona colpita dalla malattia le cause in gioco sono frutto di una combinazione diversa di fattori, il che concorre a determinare la grande variabilità con cui la malattia si manifesta. Voi sapete che qui al San Raffaele la genetica è un'area di ricerca molto importante e la dottoressa Federica Esposito è una delle più importanti neuro-genetiste nel campo della genetica della sclerosi multipla. Ha partecipato a un'iniziativa multicentrica mondiale che ha raccolto campioni di sangue di decine di migliaia di pazienti, alcuni dei quali sono seduti qui oggi, per comprendere proprio gli aspetti ereditari della malattia. Alcuni di voi qui sicuramente hanno parenti che sono stati colpiti anch'essi dalla malattia, più di quanto succeda per caso, quindi c'è sicuramente una componente familiare e infatti sono stati scoperti più di 200 geni diversi, circa 240 per la precisione, che entrano in gioco nel provocarla.

Come voi sapete, il nostro codice genetico individuale è costituito da circa 20.000 geni in cui sono scritte le nostre caratteristiche. Questa scrittura è fatta con circa 3 miliardi di lettere. Le lettere che concorrono alla scrittura di un gene possono presentare qualche variazione da individuo a individuo, alcune di queste variazioni sono comuni, altre rare. Attraverso nuovi studi, che hanno visto impegnata anche la dottoressa Federica Esposito, si è scoperto che le componenti genetiche che possono determinare il rischio di questa malattia appartengono sia alle diversità che sono abbastanza comuni, per un 20% circa, che alle variazioni molto rare, per un 5%, del genoma umano. Tutto questo serve a capire quali sono i meccanismi che in una persona facilitano lo sviluppo della malattia e quindi quali siano le modalità migliori per risolverla. Questi studi hanno quindi delle implicazioni molto importanti, tra cui lo sviluppo di terapie nuove, che derivano proprio da questo tipo di analisi.

Abbiamo appena sottolineato come la predisposizione genetica giochi un ruolo importante, dall'altra abbiamo già detto in passato che la probabilità che una persona sviluppi questa malattia è legata anche a fattori ambientali. Il fumo gioca un ruolo molto importante, insieme all'obesità

infantile, considerando che il rischio di contrarre la malattia si sviluppa durante l'infanzia e l'adolescenza. Il terzo fattore di cui avevamo già parlato lo scorso anno è l'intestino. Polmoni e intestino presentano mucose che mettono in contatto il nostro corpo col mondo esterno. Entrambe queste zone, sia la mucosa intestinale che i polmoni, sono sedi in cui il sistema immunitario, in determinate condizioni, può sviluppare una tendenza a diventare auto-reattivo nei confronti dei costituenti della famosa mielina.

Quindi, stiamo iniziando a capire che in alcune persone che sono geneticamente predisposte, se fumano, se sono esposte a aria inquinata, se hanno un'alterazione delle popolazioni dei germi che risiedono nell'intestino, possono andare incontro a condizioni che possono provocare un'esplosione di malattia. In alcuni individui sarà verosimilmente più importante il ruolo dei polmoni, in altri quello dell'intestino, in altri ancora entrambi i fattori e questo non lo possiamo ancora dire poiché non abbiamo ancora elementi a sufficienza per farlo.

Ciò nonostante, alcuni studi, di cui uno della Regione Lombardia, hanno mostrato che l'inquinamento atmosferico, l'anidride solforosa ed il particolato in particolare, hanno il ruolo di aumentare il rischio di ammalare, proprio attraverso un'azione sui polmoni. Questo aspetto della qualità dell'aria è di fondamentale importanza anche per il futuro, per cercare di prevenire la malattia: garantirci un ambiente di vita libero da inquinamento è sicuramente importante, questo non solo per la sclerosi multipla, ma anche per molte altre malattie.

Anche per quanto riguarda l'intestino sono stati condotti numerosi studi. Uno dei primi studi in tal senso è stato quello del dottor Vittorio Martinelli e del suo gruppo del San Raffaele; analizzando biopsie effettuate durante gastroscopie eseguite su pazienti con sclerosi multipla indagati per sospette patologie del tubo digerente, si è notato come la mucosa intestinale presentasse una reazione infiammatoria più consistente e come tale infiammazione fosse predisponente allo sviluppo di infiammazione anche nel cervello. Ci sono attualmente numerosi studi in corso per capire quali siano i germi buoni e quali quelli cattivi e quali siano le componenti alimentari che possono influenzare la formazione di tali popolazioni di germi. Studi sui topi sono frequentemente utilizzati per capire cosa possa succedere nell'uomo; alcuni hanno mostrato come certi tipi di alimentazione siano in grado di facilitare o contrastare lo sviluppo di una malattia che nel topo è molto simile alla sclerosi multipla nell'uomo. Nell'uomo ancora non abbiamo questa evidenza. Sono convinto che in questo ambito ci sarà una vera e propria rivoluzione, perché se riusciremo a capire bene cosa succede, probabilmente riusciremo a controllare un pochino meglio l'evoluzione della malattia.

L'altro fattore che è sicuramente importante, come voi tutti sapete, è la vitamina D. Studi recenti, anche del San Raffaele, sempre coordinati dal dottor Martinelli, hanno dimostrato come i livelli di vitamina D al momento in cui un soggetto si ammala e poi durante il decorso di malattia, influenzino l'evoluzione della malattia e la risposta al trattamento.

Un altro aspetto curioso, che cito perché mi ha sorpreso quando ne sono venuto a conoscenza, è il seguente: uno studio americano, che ha coinvolto una notevole quantità di pazienti con sclerosi multipla, ha dimostrato che una persona, prima che abbia la diagnosi di sclerosi multipla, in media tende a fare maggior ricorso a psicofarmaci ed antibiotici di vario tipo, il che fa pensare che la condizione psicologica e le infezioni possano avere un ruolo. Quest'ultimo aspetto non è del tutto sorprendente poiché sappiamo già che chi contrae il virus del bacio, definito Epstein Barr Virus, soprattutto nelle fasi precoci della vita, tende ad avere un maggior rischio di malattia, ma il fatto

che l'uso di antibiotici preceda in qualche modo la comparsa della malattia fa immaginare che forse anche altre forme infettive possano essere coinvolte.

Ciò che mi preme sottolineare e su cui voglio essere chiaro ancora una volta è che è una combinazione di fattori che provoca la malattia, non uno solo, come erroneamente proposto in un passato anche recente.

La più grande novità sulla **patogenesi**, cioè su come la malattia si sviluppa, deriva da studi sui farmaci. Il farmaco che è arrivato nei nostri centri a settembre e che ha avuto una notevolissima manifestazione di interesse si chiama Ocrelizumab. Si tratta di un anticorpo che distrugge selettivamente una popolazione di globuli bianchi chiamata linfociti B, che sono quelli che producono gli anticorpi e che giocano anche un ruolo nello scatenare la risposta di aggressione contro il sistema nervoso centrale. Per molto tempo abbiamo pensato che i linfociti B fossero dei comprimari, che non fossero molto importanti, pensavamo invece che un altro tipo di globuli bianchi, definiti linfociti T, fossero i protagonisti, in quanto i linfociti T nel nostro corpo servono a fare da guardiani, ad individuare i nemici rispetto agli amici e quindi a distruggerli. In realtà abbiamo osservato che distruggendo tutti i linfociti B si otteneva un successo simile a quello ottenuto distruggendo tutti i tipi di linfociti, quindi ci siamo accorti che i linfociti B erano dei protagonisti, non dei comprimari. Da questo emerge quindi come una terapia che distrugga selettivamente i linfociti B, senza toccare gli altri sottotipi, sia di grande interesse per noi in quanto gravata di un minore quantitativo di effetti collaterali ed eventi avversi. Nel corso di quest'anno sono stati effettuati numerosi studi che hanno confermato un ruolo molto importante dei linfociti B.

Oltre che nel sangue, ritroviamo i linfociti B anche nei linfonodi, che sono delle stazioni di servizio dei linfociti B. All'interno dei linfonodi i linfociti B vanno a prendere istruzioni su chi siano i nemici pericolosi, ricevono una sorta di identikit sui nemici e si preparano a distruggerli. Si è visto che nella sclerosi multipla i linfociti B tendono a sbagliare in questa operazione di identificazione dei nemici e in particolare nel riconoscere i costituenti della guaina mielinica come parte del proprio corpo, scambiandoli invece per germi, verso i quali sviluppare un'azione distruttiva.

I linfociti B, inoltre, sembrano avere un ruolo molto importante nelle fasi progressive di malattia, cioè quando una persona non ha più attacchi, ma peggiora nel tempo mese dopo mese. I linfociti B vanno infatti ad annidarsi nel profondo dei solchi delle circonvoluzioni cerebrali, dove trovano un luogo di protezione, e vanno a danneggiare il cervello che sta loro vicino. Quello che sembra essere importante nelle forme progressive è un'azione dei linfociti in queste zone e questo sarebbe anche uno dei motivi che spiegano perché Ocrelizumab, che è la prima terapia efficace per le forme progressive, funziona: perché distrugge questi gruppi di cellule e quindi toglie la componente negativa che provoca la degenerazione nervosa.

Qui al San Raffaele abbiamo un gruppo di ricerca che si occupa di risonanza magnetica, coordinato dal Professor Filippi e che vede nella dottoressa Mara Rocca uno dei suoi punti più forti. Questo team sta studiando come si comportano il tessuto cerebrale ed il midollo spinale nelle diverse fasi di malattia.

Il tessuto cerebrale è la sede in cui avviene il processo patologico per cui è lì che dobbiamo studiare come avviene l'evoluzione della malattia. Ma la dottoressa Mara Rocca ha recentemente dimostrato come sia importante guardare anche al midollo spinale. Molti di voi sanno che adesso chiediamo un controllo di imaging del midollo spinale, molto più frequentemente che in passato. Ciò avviene

perché si è visto che il riscontro qualitativo e quantitativo del danno midollare è fortemente correlato con la disabilità e allo stesso tempo la predice.

Un altro gruppo di ricerca a indirizzo neurofisiologico è quello della Professoressa Letizia Leocani, L'interesse di questo gruppo si è recentemente concentrato sul nervo ottico. Il nervo ottico rappresenta infatti un pezzo di cervello inserito nell'orbita, quindi quando si va a guardare dentro l'occhio con l'oftalmoscopio si guarda la testa del nervo ottico ed è come se guardassimo con una lente attraverso l'orbita direttamente il cervello. Analogamente a quando diciamo che gli occhi sono lo specchio dell'anima, potremmo dire che il nervo ottico è lo specchio del cervello, quindi quello che ci dice quel pezzettino di nervo ottico, in maniera così dettagliata, è di fondamentale importanza.

Tramite uno strumento che si chiama tomografia a coerenza ottica possiamo analizzare in modo estremamente dettagliato ciò che avviene a livello della retina, dove nasce il nervo ottico.

L'analisi del nervo ottico può essere fatta anche mediante studio dei potenziali evocati visivi, altro esame a cui vi capita di sottoporvi molto di frequente. Il potenziale evocato ci dice con quale velocità vengono trasferite le informazioni nel nostro cervello: quando abbiamo una fibra nervosa sana l'informazione viaggia benissimo e velocissima, in millesimi di secondo, quando invece le fibre sono danneggiate e perdono la mielina, il viaggio diventa molto più lento e faticoso e noi possiamo misurare la rapidità questo viaggio al millisecondo. Possiamo quindi capire se un dato segmento di via ha perso mielina e quanta. Mettendo insieme quindi la capacità di contare le fibre mediante tomografia a coerenza ottica e la capacità di sapere come funzionano, possiamo avere delle informazioni estremamente accurate sul nervo ottico e, dato che esso riflette lo stato del cervello, possiamo avere informazioni sulla totalità del cervello.

A questo punto vorrei parlarvi di che cosa è cambiato a livello di **diagnosi**. All'inizio di quest'anno sono stati pubblicati i nuovi criteri diagnostici e sia il Professor Massimo Filippi che il sottoscritto hanno partecipato alla loro stesura e realizzazione. Che cosa è cambiato e per quale motivo sono interessanti questi criteri? Con i nuovi criteri, in una buona percentuale di malati che abbiamo stimato essere circa 2/3, è possibile diagnosticare prima la malattia. Questo è importante perché ci permette di riconoscere fin da subito il nemico e quindi attaccarlo precocemente.

Uno studio condotto qui al San Raffaele, realizzato dalla dottoressa Romeo e dalla dottoressa Ferrè, su pazienti da noi seguiti a partire dal 1996, che è stato l'anno in cui è arrivata la prima terapia, l'interferone, e conclusosi un paio di anni fa, ha dimostrato che dal 1996 al 2000 passavano in media 60 mesi tra il momento in cui una persona manifestava il primo disturbo ed il momento in cui prendeva la prima medicina, dal 2000 al 2004 abbiamo ridotto l'intervallo a 10 mesi e dal 2004 al 2008 siamo passati a 5 mesi...Non so ancora dirvi come siano andate le cose dal 2008 in poi, lo studio è ancora in corso, ma non sarei sorpreso se avessimo dimezzato ancora questo tempo; spero infatti che potremo arrivare a due mesi, che è il tempo necessario per fare gli accertamenti, prendere le misure e quindi agire. Da questo studio capite bene che lo scenario è completamente cambiato!

Alcuni studi pubblicati quest'anno e che ci hanno visto protagonisti hanno documentato il perché ci si debba curare fin da subito, anche quando il primo attacco si è completamente risolto da solo. In particolare tali studi hanno dimostrato che le persone che ritardano di un anno l'inizio della terapia hanno 3 volte di più la probabilità di diventare disabili: ciò è terribile, perché l'inizio della terapia è una sciocchezza, è un qualcosa che noi possiamo controllare, non dobbiamo adottare chissà quali soluzioni magiche, è già a nostra disposizione. Questo è secondo me un elemento molto importante.

Probabilmente potreste chiedervi come mai quel periodo di un anno, a fronte di una malattia che dura oltre 30 anni, sia così critico, pesi così tanto sul rischio di disabilità e la risposta è che questa malattia cresce nel nostro corpo man mano che le lasciamo spazio e quindi il periodo più facile per abbatterla è quando è più debole: se noi la lasciamo crescere diventa sempre più forte e quindi diventa più difficile combatterla.

Ad ulteriore supporto di questo concetto vorrei citare uno studio che si è recentemente concluso e che è iniziato dieci anni fa. Lo studio ha dimostrato che il 10% dei pazienti che hanno effettuato un trattamento immediato non ha avuto più nulla per il resto della sua vita, praticamente è guarito, rispetto invece ai pazienti che hanno ricevuto lo stesso trattamento, ma con due anni di ritardo. Quindi questo studio, insieme a quello citato prima, vanno esattamente nella stessa direzione e ci danno una chiara evidenza della complessità del problema e della necessità di occuparcene.

Un altro aspetto da approfondire è come noi scegliamo il trattamento per ciascuna persona. Ovviamente questo è fonte di una continua ed importante discussione che dobbiamo avere con voi. Oggi ciò che appare chiaro è che le terapie vanno utilizzate in modo molto attento ed è fondamentale che un trattamento venga scelto in base a dei criteri ben precisi.

Prima abbiamo parlato di quali siano i fattori che guidano il rischio di malattia, adesso invece vorrei parlarvi di quei fattori che influenzano come la malattia evolve. Alcune persone, infatti, possono presentare un unico attacco e poi stare bene per oltre dieci anni, altre invece fin dall'inizio possono manifestare un attacco dopo l'altro. Noi dobbiamo capire fin da subito quando le cose potrebbero andare potenzialmente bene e quando invece l'evoluzione della malattia potrebbe essere negativa e dobbiamo capirlo perché il modo con cui noi tratteremo il malato dipende dalla nostra capacità di capire precocemente quale potrebbe essere l'evoluzione della malattia.

Ci sono diversi studi fatti sia qui che a Barcellona e a San Francisco, che hanno dimostrato in maniera indipendente quali siano i fattori che possono influenzare l'evoluzione della malattia, tra cui vorrei ricordare: l'esordio in giovane età, una frequenza elevata di attacchi di malattia nei primi due anni, un incompleto recupero dopo il primo attacco, la presenza di molte lesioni nel cervello e nel midollo spinale. Nessuno di questi fattori di per sé è un predittore assoluto di gravità, ma l'occorrenza contemporanea di più fattori aggrava sicuramente la prognosi.

Oggi si parla spesso di medicina personalizzata o individualizzata, vuol dire proprio questo: vuol dire usare tutte le informazioni che possiamo avere per capire come la malattia evolverà in una persona e decidere quindi che tipo di terapia adottare. Si potrà così decidere di trattare in modo leggero le persone che hanno una presentazione che non ci preoccupa, o viceversa in modo molto aggressivo chi si presenta con delle modalità che ci destano delle preoccupazioni ed in modo intermedio chi ha una presentazione intermedia. Appare chiaro come noi graduamo il nostro intervento tenendo bene a mente quale sia la storia precedente di malattia di ciascun soggetto. Quando iniziamo un trattamento l'obiettivo chiave è di ottenere un controllo della malattia, ma il trattamento instaurato serve anche a comprendere il livello di forza della malattia. Una qualche indicazione sulla aggressività della malattia l'abbiamo già dalla sua modalità di presentazione, ma la prova del nove è il livello di resistenza che essa offre alla terapia intrapresa: se si vede fin dai primi mesi che la malattia sfugge al controllo vuol dire che si è sbagliato a giudicarne la potenza e si deve rivedere la strategia terapeutica.

Uno studio concluso un paio di anni fa aveva dimostrato come vi fosse purtroppo in alcuni centri, anche in Italia, un grande ritardo nel passare da una terapia all'altra. Se una persona non risponde bene è importante cambiare immediatamente dimensione e scegliere una terapia molto più

aggressiva. Queste strategie sono quelle che guidano quotidianamente le nostre scelte e sono convinto che tutti voi abbiate avuto la possibilità di discutere ampiamente di questi argomenti con i vostri neurologi.

Adesso vorrei soffermarmi un attimo sul rapporto medico paziente: la visione paternalistica, in cui è il medico che detiene tutto il potere ed il malato deve stare zitto, e la versione opposta, in cui il paziente dice “il corpo è mio e decido io” ed il medico dovrebbe seguirlo sono entrambe errate. Come sempre nella vita gli estremi non sono la posizione più corretta, bisogna essere flessibili.

Credo di aver fatto capire quanto sia complesso scegliere oggi un trattamento, quindi come anche la persona più informata abbia difficoltà a scegliere una strategia. In più dobbiamo valutare un secondo aspetto, che riguarda tutti: tutti noi ci ammaliamo e quando siamo ammalati non siamo molto oggettivi relativamente alla nostra condizione, perché la preoccupazione ci toglie lucidità. A metà giugno abbiamo organizzato un convegno mondiale a Lerici grazie alla European Charcot Foundation, che io presiedo, ed alla Federazione Internazionale della Sclerosi Multipla (in particolare un grande contributo è venuto dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla e dalla dottoressa Zarattin in particolare che ha contribuito in modo determinante all’organizzazione dell’evento. Durante tale convegno ci siamo ritrovati a discutere di questo aspetto molto nuovo, che si chiama “Patient Reported Outcome”, che vuol dire: la voce del paziente, il punto di vista del paziente, ciò che il paziente ci può comunicare e che viene reso oggettivo e quindi di valore, qualcosa che va ad aggiungersi agli strumenti che abbiamo a disposizione per stimare come le cose evolvono. Per esempio molte volte il paziente ci riferisce di sentirsi peggiorato, mentre noi lo visitiamo, guardiamo i suoi esami di risonanza magnetica ed i suoi potenziali e non troviamo nulla di diverso, quindi concludiamo che il paziente si sbaglia e che si trova in condizioni di stabilità rispetto al controllo precedente. Qualche volta è così, altre volte, dopo alcuni mesi, dobbiamo constatare che qualcosa sta cambiando e che il paziente lo aveva avvertito prima delle nostre capacità di misura (ciò è vero soprattutto per alcuni fenomeni come la fatica e la difficoltà di cammino). Ovviamente quando una persona viene visitata tende a dare il meglio di sé, si sente sotto esame, quindi il medico non ha una stima reale di come il paziente si comporta nella sua vita quotidiana, il medico durante la visita vede il massimo della condizione del paziente.

Dobbiamo quindi cercare una modalità di stima più globale e corretta: una soluzione è quella di ascoltare il malato, raccogliere da lui informazioni sul suo stato generale, su vari aspetti della vita quotidiana, sul suo stato emotivo e cognitivo. Un’altra modalità innovativa di cui vi avevo accennato qualcosa anche lo scorso anno e che sta diventando sempre più importante è quella di monitorizzare a distanza la persona affetta da SM mediante vari dispositivi e sensori posti sul suo corpo. Questa strategia è già stata utilizzata in passato in altri ambiti, pensate ad esempio quando si fa l’elettrocardiogramma con un analizzatore che si porta a tracolla e che analizza il cuore nelle normali condizioni di vita. Noi oggi sfruttiamo questa strategia utilizzando i classici “orologi della salute”, che ci dicono ad esempio quanti passi facciamo e quanto ci spostiamo, in una maniera però più sofisticata.

In tal senso, dal San Raffaele coordiniamo due progetti europei. Il primo si propone di andare ad analizzare sia le capacità di cammino che lo stato di depressione delle persone nel corso di un periodo molto lungo, addirittura di due anni, durante i quali noi periodicamente possiamo valutare come il soggetto sta, come si muove, come dorme, quante persone incontra e quante telefonate riceve, con l’obiettivo di misurare lo stato di benessere di una persona attraverso molteplici variabili. Il secondo riguarda la prevenzione delle cadute. Chi di voi vive la patologia ad un livello più grave

chiaramente sa che il rischio di caduta è un problema notevole. Questo studio, a livello europeo, riguarda tre tipi di malati: pazienti ortopedici che hanno avuto problematiche agli arti inferiori, pazienti con gravi alterazioni polmonari e pazienti con sclerosi multipla. Tutti e tre questi gruppi di malati sono a rischio di caduta e, attraverso questi dispositivi, vogliamo cercare di predire chi sia maggiormente a rischio, quali siano i fattori che aumentano tale rischio e come possiamo quindi prevenire le cadute. La Professoressa Leocani e la dottoressa Dalla Costa si stanno occupando con grande interesse di quest'area.

Per quanto riguarda le **terapie**, questo rimane sempre un aspetto fondamentale, in quanto tutto quello di cui vi ho parlato fino ad ora ha lo scopo principale di migliorare le terapie che abbiamo a disposizione.

Vi ho già accennato prima al fatto che abbiamo due nuovi farmaci per le forme a ricadute e remissioni: uno è Ocrelizumab (Ocrevus) ed il secondo farmaco, che in questo momento non è ancora nelle farmacie ma ne abbiamo a disposizione comunque un certo quantitativo, si chiama Cladribina (Mavenclad). Sono due farmaci molto attivi, hanno meccanismi di azione diversi: tutti e due si prendono per brevi periodi, il primo ogni sei mesi ed il secondo addirittura ogni anno, quindi sono farmaci che hanno una comodità d'uso impensabile rispetto alle terapie precedenti (ciò è stato sviluppato anche per andare incontro alle persone e fare sì che potessero avere una qualità di vita meno disturbata).

Sono due armi molto potenti: non si pongono come farmaci di uso immediato, comune e diffuso, ma sono da usare in pazienti selezionati e che per certe caratteristiche presentano dei rischi per cui noi dobbiamo provvedere in modo molto rapido, senza perdere tempo.

Con questi due nuovi arrivati abbiamo a disposizione complessivamente circa 15 farmaci per la Sclerosi Multipla, che costituiscono un armamentario veramente enorme. Il vero problema che si è venuto a creare è capire bene quale sia il migliore, quale quello che dà più problemi, quali possano essere i problemi a lungo termine, cioè gli effetti collaterali che si possono avere anche a distanza di anni dal loro utilizzo. In tal senso una grande novità è venuta dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, che si è fatta carico della creazione di un registro, per seguire in modo appropriato tutti i pazienti che afferiscono ai vari centri. La maggior parte dei centri italiani ha aderito a tale iniziativa e quindi a questo punto possiamo mettere insieme tutti i dati: in Italia stimiamo di avere circa 70000 pazienti trattati, questi numeri ci danno una dimensione molto diversa e ci permettono di capire molto di più rispetto a prima.

Il nostro centro, come altri, già a priori aveva portato avanti diversi studi di comparazione tra farmaci, per cui attualmente iniziamo ad avere una serie di informazioni complementari rispetto a quelle provenienti dalle famose sperimentazioni cliniche, che portano all'approvazione e quindi alla disponibilità sul mercato di un farmaco. Questi studi post marketing sono importanti in quanto le sperimentazioni cliniche hanno abitualmente la durata di 2-3 anni, mentre l'uso clinico di un farmaco può durare decenni. Per alcuni potenziali eventi avversi, particolarmente quelli rari, occorrono molti anni di osservazioni e un grande numero di pazienti per poter rilevare il problema. La dottoressa Lucia Moiola, con tutto il gruppo del nostro Centro Sclerosi Multipla, ha portato avanti tutta una serie di studi di comparazione tra diversi farmaci ed in più ha messo in luce come si debba stare molto attenti a come si fanno queste comparazioni: è importante, infatti, tenere in considerazione numerosi fattori di correzione che rendano le comparazioni uniformi dal punto di vista metodologico nei diversi pazienti. Le complicanze infettive nella sclerosi multipla sono molto importanti poiché i farmaci che abbiamo a disposizione hanno l'obiettivo di bloccare in parte la

nostra sorveglianza immunitaria e quindi ci espongono maggiormente al rischio di infezioni. La dottoressa Moiola ha realizzato un gruppo di lavoro che ha unito Infettivologi e Neurologi esperti di Sclerosi Multipla e ad inizio anno uscirà un documento che richiama la visione condivisa di tali esperti. Tale documento è importantissimo poiché ci aiuta a capire cosa possiamo fare per minimizzare il rischio di contrarre infezioni: ad esempio, evitare di assumere alcuni tipi di cibi che hanno la probabilità di essere infettati (come ad esempio i formaggi non pastorizzati, che in un organismo indebolito possono diventare problematici)

Anche se ho quasi concluso l'ora a mia disposizione, vorrei parlarvi di un'iniziativa nata dalla European Charcot Foundation, che è quella di creare un sistema di bollini per qualificare i Centri Sclerosi Multipla. Dovete pensare che nel mondo, la modalità con cui vengono seguiti i malati è estremamente diversa. Negli Stati Uniti, ad esempio, i malati sono seguiti soprattutto da neurologi privati individualmente, ma se una persona è seguita da un neurologo privato, sarà problematico infondere farmaci che richiedono sorveglianza continua e monitoraggio, e ciò può influenzare le scelte terapeutiche. Per poter far fronte a tutti i problemi che possono insorgere nella gestione di questa malattia, che possono anche essere eccezionali, occorre essere pronti, reattivi, ed avere intorno tutte le competenze professionali del caso, e questo vuol dire avere un Centro. L'idea è quella di creare un sistema che qualifichi i Centri e che dia informazioni al malato, una specie di Guida Michelin. Per essere qualificato ciascun centro deve dare tutta una serie di servizi: è il concetto delle MS Care Unit.

Faccio un esempio banale che è quello della gravidanza: la sclerosi multipla è una patologia soprattutto femminile, che colpisce la donna in età fertile e quindi il problema della gravidanza è prioritario e va interpretato nel modo corretto, sia per quanto riguarda la pianificazione, che il monitoraggio e anche tutto quello che avviene dopo la gravidanza, in modo da ridurre il rischio al minimo. Una gravidanza è quasi sempre possibile per una paziente affetta da sclerosi multipla, ma deve avvenire in un contesto di controllo. C'è stata un'iniziativa promossa da ONDA, che è un ente che agisce a favore della donna a 360°, che ha qualificato con una serie di bollini rosa i centri che hanno gestito con le modalità migliori il problema della gravidanza e il nostro centro, ancora una volta, ha ricevuto tale riconoscimento, insieme ad altri otto centri italiani.

Tutte queste iniziative sono importanti perché alzano lo standard: i centri cercheranno di alzare il loro standard avendo l'ambizione di essere qualificati e cercheranno quindi di operare per il meglio.

In chiusura vorrei comunicarvi ancora due ultime informazioni, che non posso esimermi dal trasmettervi. Ci sono novità clamorose per le forme progressive di malattia, di cui vi avevo già accennato lo scorso anno. Per quanto riguarda le forme progressive abbiamo avuto delle soddisfazioni e qualche delusione. La grande soddisfazione è che Ocrelizumab funziona anche nelle forme progressive, in particolare nelle forme primariamente progressive di malattia. In questo momento è in valutazione all'EMA, l'Agenzia Europea del Farmaco, un farmaco per le forme secondarie progressive di malattia, che si chiama Siponimod. In più a livello mondiale sono appena stati stanziati altri 30 milioni di euro per una ricerca condivisa tra diversi centri internazionali, di cui alcuni italiani, sulle forme progressive; il San Raffaele è stato particolarmente premiato in tal senso. Due farmaci in particolare hanno dimostrato di poter esercitare un'azione neuroprotettiva. Uno si chiama Clemastina, ed è un farmaco che già utilizzavamo da tempo contro il prurito, e si è rivelato utile nella remielinizzazione del danno, ed il secondo sono le statine, anche queste già esplorate da

tempo, che si sono dimostrate efficaci in uno studio preliminare, per cui sta partendo attualmente uno studio più numeroso.

Un'altra strategia è quella delle cellule staminali. Sulle cellule staminali abbiamo due protocolli. Il primo è quello portato avanti qui al San Raffaele da parte del Professor Gianvito Martino e che riguarda le cellule staminali neurali che vengono iniettate direttamente nel liquido spinale con una puntura lombare, ed il secondo è lo studio MESEMS, che riguarda cellule staminali mesenchimali, che vengono iniettate nel sangue per via endovenosa. Questo secondo studio è quasi concluso, in Italia in realtà è concluso mentre vi sono alcuni centri fuori dall'Italia che lo stanno ultimando, ma siamo veramente in una fase terminale. Il primo studio ha terminato la fase di osservazione relativamente alla sicurezza. Il primo necessario e fondamentale obiettivo è infatti valutare che le cellule staminali che noi iniettiamo non facciano male. La dottoressa Sangalli segue personalmente questo studio, insieme ad una equipe molto ampia, per il momento non sono emersi dati negativi: questa è una grandissima novità, perché vuol dire che possiamo procedere con il trattamento.

Un'altra area è costituita dalla neuromodulazione, cioè utilizzare stimoli magnetici che vadano a modificare l'organizzazione dei tessuti cerebrali al fine di migliorare il recupero. Stiamo parlando dell'area della riabilitazione ed in questo senso il gruppo della Professoressa Leocani sta completando uno studio di fase III. Era già stato completato uno studio di fase II che aveva dimostrato la potenziale efficacia di questo trattamento sulle capacità di camminare, adesso sta per essere concluso uno studio multicentrico di fase III, coordinato dal San Raffaele. Gli stimoli magnetici devono essere modulati e diverse aree possono essere stimulate; possiamo considerare la stimolazione magnetica come la figlia dell'elettroshock, ma è un elettroshock dolce, perché non provoca nessuna convulsione e non fa male.

Sta partendo inoltre un altro studio, finanziato dalla FISM, sull'utilizzo della stimolazione magnetica nella terapia della depressione. Tale tecnica è già stata approvata dall'FDA e da altri enti per la terapia della depressione e noi vogliamo studiare se i pazienti con sclerosi multipla che hanno come problema collaterale la depressione possono trovare beneficio da tale tipo di intervento.

Abbiamo inoltre un nuovo programma, seguito dalla dottoressa Dalla Costa, che riguarda l'idea di aprire un canale di comunicazione costante con voi, con una specie di risponditore automatico, che permetterà di mettervi a disposizione tutta una serie di risposte per le domande più comuni; sarà un sistema molto utile per poter capire come vanno le cose.

Credo di aver completato l'ora a mia disposizione, chiudo con un invito: abbiamo un'iniziativa promossa dalle nostre psicologhe, coordinate dalla dottoressa Falautano, che vuole esservi di aiuto. Si occupa di resilienza. Resilienza è un termine che sta diventando molto di moda al giorno d'oggi ed è la capacità che uno ha di adattarsi alle condizioni della vita, cercando di non farsi sconvolgere da ciò che succede. La dottoressa Falautano ha creato una serie di gruppi di ascolto a cui potete partecipare se siete interessati.

Moltissimo altro c'era da dire, ma credo di aver toccato i punti fondamentali. Come sempre concludo facendovi i migliori auguri miei e di tutto lo staff, che vedete qui rappresentato, medici, infermieri, e ricercatori. Voi sapete che la legge del San Raffaele è che i nostri medici devono essere anche ricercatori e questo è un modo per mantenere elevato il nostro livello di conoscenza ed

aggiornamento. Fare ricerca è un modo per garantirvi che la persona a cui voi dovete affidare voi stessi, per lo meno, sia una persona aggiornata e competente.

Vorrei quindi ringraziare tutti voi e le vostre famiglie, mi fa sempre enormemente piacere essere qui.

Chiudo con una piccola informazione. Il tempo passa, le cose evolvono ed io qui al San Raffaele formalmente sono in pensione dal 1 di Novembre, ma in realtà la proprietà ha ritenuto di affidarmi il ruolo di coordinatore dell'area neurologica e ho il piacere di informarvi che due miei allievi, il Professor Massimo Filippi e la Professoressa Letizia Leocani, sono diventati primari rispettivamente delle U.O di Neurologia e Neuroriabilitazione e per me è motivo di grande soddisfazione.

Grazie e auguri a tutti.