

Per ogni persona la Malattia, quella con a “M” maiuscola, è l’incubo peggiore. E’ qualcosa che non ti aspetti, che ti paralizza, contro la quale non sai difenderti, che ti rende dipendente dagli altri, che ti toglie la dignità e, soprattutto, la possibilità di immaginare un futuro. Quando, poi, la Malattia colpisce una persona cara, un figlio, il coniuge, i genitori...allora alla paura si aggiunge la disperazione...

Vedere soffrire e spegnersi una persona cara è un’esperienza durissima, e spesso si subisce un trauma che non viene superato per tutta la vita. Per questo motivo, quando una Malattia colpisce una persona, si ammala una famiglia.

Le Neoplasie Maligne sono tra le più temute e frequenti di queste Malattie. Tra le Neoplasie, le Leucemie, i Linfomi e il Mieloma Multiplo ne rappresentano una cospicua parte.

Negli anni si sono compiuto enormi miglioramenti nelle capacità diagnostiche e terapeutiche di queste malattie: il Male si scopre prima e si cura meglio, spesso si sconfigge! La Ricerca Scientifica è sempre stato il primo passo per il raggiungimento di questi traguardi.

Il primo aspetto è la Ricerca di Base: si tratta dello studio delle caratteristiche biologiche e molecolari della Malattia, del modo di manifestarsi nel corpo umano, dei fattori che ne predispongono l’insorgenza, delle capacità di arrecare danno all’organismo; in altre parole, rappresenta la “conoscenza del nemico”. Grazie alla ricerca di base si è scoperto che le Neoplasie nascono da cellule del corpo impazzite. Queste cellule sfuggano ai meccanismi di riparazione dell’organismo. Vi sono compresi molti meccanismi alla base delle modificazioni del DNA che portano alla Malattia.

Dopo avere identificato le caratteristiche della Malattia, si studiano le possibilità terapeutiche: si tratta della Ricerca Clinica. Questa è basata sullo studio e sperimentazione di farmaci e terapie per la cura del Male. Da qui le sperimentazioni in vitro (colture di cellule malate e sane), sugli animali da esperimento e, infine, sull’uomo. In questo modo si arriva alla commercializzazione di farmaci, terapie chirurgiche e radioterapia efficaci e dal minimo effetto tossico nell’organismo

del soggetto ammalato. La nuova frontiera è, oggi, rappresentata dai cosiddetti “farmaci biologici”. Si tratta di farmaci in grado di agire in modo specifico sulle cellule malate, grazie al riconoscimento di particolari strutture presenti sulla superficie o all'interno di esse. Alcuni di questi farmaci sono basati sull'utilizzo di particolari proteine chiamate anticorpi monoclonali, prodotti in laboratorio, che consentono di concentrare l'effetto terapeutico (e, quindi, non tossico) sulla parte malata dell'organismo, annullando gli effetti collaterali sistemici comuni alle altre chemioterapie.

E' come disporre di armi caricate con proiettili intelligenti che sanno dove andare a colpire. In oncoematologia



tali farmaci sono già utilizzati da qualche tempo, per esempio, per la cura di Linfomi Follicolari e Non-Hodgkin avanzati (Rituximab: anticorpi monoclonali anti-CD20) Leucemie Linfatiche Croniche chemio resistente o recidivanti (Alemtuzumab: anticorpi monoclonali anti-CD52). A livello sperimentale, inoltre, si utilizzano per la cura dei linfomi Non-Hodgkin a cellule B (Tositumomab: anticorpi monoclonali anti-CD20 legati a iodio 131). Per la cura dell'adenocarcinoma del colon è in sperimentazione clinica l'Erbitux (anticorpi monoclonali anti-recettore del fattore di crescita endoteliale).

Altri farmaci biologici, inoltre, agiscono contro specifici compartimenti specializzati delle cellule, invece che contro piccole molecole. Ne è un esempio un farmaco che funge da inibitore del proteasoma (struttura che funge da “discarica” dentro la cellula), in sperimentazione per la cura del Mieloma Multiplo.

L'utilizzo di questi farmaci di ultimissima generazione è solo all'inizio della Ricerca Clinica, assieme alla Ricerca di Base per l'identificazione degli aspetti caratteristici di ogni tipo di Neoplasia, è l'unica strada che consenta di progredire verso questa direzione.

Infine, ma non ultima per importanza, la Ricerca Socio- Epidemiologica: l'identificazione e la realizzazione delle condizioni biologiche, sociali e ambientali affinché si riduca al minimo il rischio di insorgenza stessa della Malattia (Profilassi Primaria). Queste ricerche hanno portato, ad esempio, alla riduzione dell'inquinamento da benzene e da gas di scarico industriale e da traffico urbano, alla correzione di cattive abitudini alimentari, alla diminuzione dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti, all'identificazione ed eliminazione dal commercio di sostanze

cancerogene, ecc...

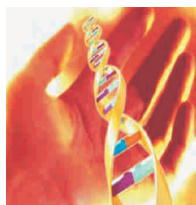
Più avanti si progredisce con la Ricerca, più si capisce che è necessario scendere a livello microscopico, sub-cellulare, molecolare, atomico della materia biologica...per questo l'acquisizione di conoscenze approfondite, alla base della cura e prevenzione delle malattie, non può fare a meno del progresso tecnologico. Oggi esistono macchine che riescono ad analizzare le più piccole componenti della cellula, dalla proteine al DNA, fino all'infinitamente piccolo. In questo modo, per esempio, si è compreso che le Neoplasie del Sangue hanno ognuna degli aspetti unici e, perciò, caratteristici. Queste diversità tra un tumore ed un altro stanno alla base della variabilità della risposta ad una terapia piuttosto che un'altra e sono utili per il monitoraggio dell'andamento della malattia.

In questo contesto di scoperte scientifiche e sviluppo tecnologico, il medico è costantemente sottoposto a continui stimoli e innovazioni. Nella fattispecie, l'ematologo è stato fin dal passato lo specialista tra i più predisposti all'approfondimento laboratoristico: da una parte il paziente si metteva nelle mani dell'ematologo che, in seguito ad un'attenta visita e colloquio, interpretava i sintomi e i segni clinici, dall'altra lo stesso ematologo eseguiva lo striscio di sangue (sia da vena periferica che da midollo osseo, in seguito aspirato midollare dall'osso iliaco) su un vetrino da microscopio, lo colorava ed analizzava al microscopio. In questo modo, grazie all'aiuto di diversi dati di laboratorio, arrivava alla diagnosi ed alla scelta terapeutica. La sua professione è stata sempre svolta parte al letto dell'ammalato, parte presso il laboratorio della stessa Divisione di Ematologia. E' conferma di quanto detto il fatto che fino a qualche anno addietro la scuola di specializzazione in ematologia conferiva il titolo di "Medico specialista in Ematologia Clinica e di Laboratorio". Oggi è sempre più difficile tenere il passo con gli aggiornamenti tecnologici contemporaneamente alle nuove conoscenze oncologiche. Infatti, mentre da una parte la tecnologia ha permesso la realizzazione di apparecchiature per la diagnosi ed il monitoraggio delle neoplasie del sangue sempre più complesse, il cui funzionamento è più facilmente comprensibile da un ingegnere piuttosto che da un medico, dall'altra parte le conoscenze in campo oncologico si sono arricchite di un immenso universo di acquisizioni in campo genomico, immunologico e biologico. Un buon reparto di Ematologia deve disporre di attrezzatissimi laboratori:

- Laboratorio di analisi del DNA (biologia molecolare e citogenetica per l'identificazione delle alterazioni specifiche del DNA, nonché studio del "chimerismo" per la valutazione dell'attecchimento del trapianto di midollo osseo da donatore compatibile)
- Laboratorio di biologia cellulare (colture cellulari per lo studio delle cellule staminali da trapiantare e/o delle cellule tumorali)
- Laboratorio per l'analisi delle compatibilità per il trapianto di midollo osseo (laboratorio HLA)
- Laboratorio di citofluorimetria per lo studio del cosiddetto "immunofenotipo" specifico della neoplasia (una specie di impronta digitale del tumore).

- Ognuno di questi laboratori necessita di personale tecnico e laureato qualificato, nonché di costante adeguamento ai continui aggiornamenti.

La Divisione Clinicizzata di Ematologia con Trapianto di Midollo osseo dell'Ospedale Ferrarotto di Catania dispone di tutti questi laboratori nello stesso edificio, nel quale si trova anche il reparto di degenza e Day Hospital. In questo modo il legame tra paziente, medico e laboratorio resta ben saldo. Ciò che è cambiato negli anni è stata la qualità di personale addetto ai vari laboratori, le cui competenze non possono essere appannaggio di un'unica persona. All'ematologo clinico e di laboratorio si è sostituita un'equipe di ematologia composta da medico ematologo, medico di laboratorio, biologo e tecnico di laboratorio.



“A che cosa serve un biochimico clinico!”

Nel settembre del 2003, fresco di laurea in Medicina e Chirurgia, dell'Abilitazione all'Esercizio della Professione Medico-Chirurgica ed iscritto al primo anno di Specializzazione in Biochimica Clinica, Biologia Molecolare Clinica e Medicina di Laboratorio ad indirizzo Diagnostico, fui assegnato alla Sezione di Trapianto di Midollo Osseo presso la Divisione Clinicizzata di Ematologia dell'Ospedale Ferrarotto di Catania, il cui direttore è il prof. Rosario Giustolisi. Prima di allora, gli altri specializzando in Biologia Clinica erano stati assegnati o a laboratori di ricerca dell'Istituto di Biochimica Clinica, o ad altri laboratori dell'Ematologia del Ferrarotto...mai ad un reparto clinico in senso stretto. C'è anche da dire che di medici iscritti a questa scuola di specializzazione ce ne sono stati davvero pochi.

Sbarbatello e pieno di entusiasmo per la prima vera esperienza di Medico, fui affidato dal Professore Giustolisi al Dottor Giuseppe Milone, responsabile della Sezione di Trapianto di Midollo Osseo, medico di decennale esperienza trapiantologica nonché fondatore della Unità Trapianto di Midollo di Catania. Il professore Giustolisi mi disse che mi avrebbe affidato "...ad una persona dalla grandissima competenza e che pretendeva molto sa se stesso a di chi lavorava con Lui". Aveva ragione!

“A che cosa serve un Biochimico Clinico in una Sezione di Trapianto di Midollo Osseo?” mi chiese il Dottor Milone candidamente e col sorriso sulle labbra. Non aspettandomi una domanda del genere restai qualche istante in silenzio, dopodiché risposi così: “ Un Biochimico clinico è il legame tra il Medico Ematologo e il Laboratorio di Ematologia: recepisce le indicazioni che l'ematologo ha elaborato al letto del paziente e consiglia quali specifiche indagini di laboratorio siano necessarie e come effettuarle”. Il Dottor Milone si offese e mi rispose che spettava a Lui decidere quali indagini effettuare e come realizzarle. Temetti di essermi macchiato del “reato di lesa Maestà”. Mi assegnò cinquanta giorni all'ambulatorio del post-Trapianto “...per farmi un'idea di cosa fosse un Trapianto di Midollo”, contemporaneamente mi fece leggere migliaia di pagine di pubblicazioni scientifiche in inglese sui trapianti di midollo, dopodiché mi propose di dedicarmi all'organizzazione di un Laboratorio di Colture Cellulari. Le colture cellulari permettono di valutare quante cellule staminali sono state travolte e sono sufficienti per effettuare un Trapianto. Fino ad allora, le colture cellulari erano state effettuate dagli specializzandi in ematologi della Sezione di Trapianto, utilizzando “in prestito” la cappa del laboratorio di citogenetica e disponendo di un piccolo armadietto con poche attrezzature. Inoltre, gli specializzando in ematologia potevano dedicare poco tempo all'esecuzione di colture cellulari in quanto impegnati dall'assistenza ai trapiantati. Potere disporre di un medico che si interessasse principalmente di laboratoristica era un'ottima occasione per dare maggiore attenzione e continuità a questo aspetto.

Il laboratorio di Manipolazione di Cellule Staminali



Dopo tre anni di lavoro intenso e appassionante, oggi il Laboratorio è cresciuto negli spazi, nelle attrezzature e nel personale. Il Laboratorio di Colture Cellulari fa parte del più ampio Laboratorio di Manipolazione di Cellule Staminali della Sezione di Trapianto di Midollo Osseo, il cui responsabile biologo è il Dottor Salvatore Mercurio. Presso questo laboratorio si effettuato procedure di:

- Raccolta, selezione e conservazione in azoto liquido (a -190° C) delle cellule staminali da utilizzare per il Trapianto di Midollo Osseo.

- Saggi clonogenici atti alla valutazione del numero e della qualità di cellule staminali presenti nelle raccolte.
- Purgino farmacologico: chemioterapia “dentro la sacca” del Midollo Osseo raccolto dal paziente, allo scopo di eliminare eventuali cellule tumorali ancora presenti. Si effettua incubando la sacca del Midollo Osseo con il farmaco chemioterapico.
- Raccolta di linfociti (DLI) dal donatore, per la cura di eventuali ricadute del paziente trapiantato.
- Studio della chemioresistenza delle cellule staminali del paziente.
- Esecuzione di progetti di ricerca che hanno come argomento di studio:

1. L'identificazione di parametri validi per un migliore uso del Cordone Ombelicale nel trapianto del paziente adulto.
2. Lo studio del Telomero (estremità dei cromosomi, fondamentali per la potenzialità delle cellule staminali e per la stabilità del DNA) nelle Neoplasie del Sangue e nel cordone ombelicale.
3. Lo studio di alcuni tipi di cellule staminali del midollo osseo non emopoietiche (cellule mesenchimali e progenitori endoteliali).

Il personale che lavora a tempo pieno presso questo Laboratorio è il seguente:

- Dr. Salvatore Mercurio: responsabile biologo (strutturato)
- Dr. Benedetto Farsaci: medico specializzando in Biochimica Clinica (borsista)
- Dott.ssa Aurora Vita Strano: biologa specializzanda in Farmacologia (borsista)
- Dott.ssa Maria Grazia Camuglia: biologa (frequenza volontaria)
- Dr. Giuseppe Avola: biologo (frequenza volontaria)

Il laboratorio di Manipolazione di Cellule staminali è una realtà indispensabile per un Centro Trapianto di Midollo Osseo, lavora a pieno regime, ma per potere svolgere queste attività nei prossimi anni necessita di superare verifiche ministeriali. L'impegno tecnologico, umano, economico ed organizzativo per mantenere il livello di qualità necessario è notevole, ma i risultati che permette di ottenere sono tanto validi quanto indispensabili per l'esecuzione di un buon Trapianto. Dal punto di vista tecnologico (apparecchiature e conoscenze tecnico-scientifiche), il laboratorio già esistente presso la Divisione di Ematologia si può definire al top (almeno in questo, la globalizzazione è stata di grande aiuto). Sotto l'aspetto organizzativo e strutturale, molto dipende dalla volontà aziendale di investire in questo campo, soprattutto dal punto di vista economico.

Il primo importante passo che è stato compiuto dall'azienda ospedaliera Vittorio Emanuele, Ferrarotto e Santo Bambino riguarda la progettazione di un intero padiglione da destinare ad un nuovo Laboratorio di Manipolazione di Cellule Staminali, al fine di ottenere nuove indispensabili autorizzazioni ministeriali. Si tratta di un impegno importante ed oneroso. Il passo successivo sarà il non facile mantenimento della struttura e l'assunzione di personale

permanente qualificato. In questo laboratorio sarà anche possibile realizzare Progetti di Ricerca Scientifica di un certo livello. Già, la ricerca...



I problemi di un laboratorio di Ricerca

Nel corso degli anni, presso la Divisione di Ematologia dell'Ospedale Ferrarotto di Catania, sono stati effettuati numerosi Progetti di Ricerca. Questi hanno portato alla pubblicazione di svariati articoli scientifici su riviste di livello internazionale. Gli studiosi che vi hanno operato si sono formati anche grazie a periodi di lavoro presso i migliori Centri di Ricerca al mondo. Questi studiosi, oggi, sono a capo di vari laboratori e sezioni della Divisione di Ematologia. Ancora oggi, grazie all'aiuto fornito da associazioni come la Fon.Ca.Ne.Sa., si effettuano lunghi periodi di aggiornamento presso centri altamente qualificati (ne è un esempio l'esperienza della Dottorssa Daniela Buglio presso il Laboratorio di Ematologia e Terapia Molecolare di Houston). Questo tipo di formazione, sebbene dia ottimi risultati, è estremamente dispendiosa e può essere dedicata solo a pochi soggetti. E' arrivato il momento di capire che anche Catania può diventare un Centro di Ricerca altamente qualificato (e, quindi, qualificante). Il primo passo è la realizzazione di un vero Laboratorio di Ricerca della Divisione di ematologia di Catania che integri le notevoli competenze fin qui acquisite. Lo scopo non è solo quello di "produrre" scoperte scientifiche importanti, ma anche quello di migliorare la formazione dei medici che si specializzano in ematologia a Catania. Questi medici, cresciuti e formati a Catania, domani saranno meno attirati dal lavorare presso località estere perchè già dispongono di un centro di ricerca prestigioso nella propria città. Questa strada già è stata intrapresa da tempo, ma non sarà completata finchè, per potere affermare di essere un "grande specialista", l'ematologo catanese dovrà dimostrare di avere trascorso un costosissimo periodo di studio all'estero.

La Fon.Ca.Ne.Sa., nella persona della Signora Rosalba Massimino (fondatrice e, oggi, Presidente della Fondazione), lavora dai più di venti anni in questa direzione. Infatti, ogni anno assegna un premio allo studente di Medicina che abbia realizzato la migliore Tesi di Laurea in ambito onco-ematologico. Inoltre, finanzia (come detto prima) periodi di formazione all'estero e sponsorizza con assegni di ricerca diversi progetti che si realizzano presso questa Divisione. Io sono personalmente testimone di tale impegno in quanto, nel 2005, ho ricevuto un Premio per la Ricerca effettuata sulle Cellule Staminali del Cordone Ombelicale e, nel 2006, per lo Studio del Telomero nel Trapianto di Midollo Osseo. Riconoscimenti del genere sono una grande dimostrazione di fiducia e danno un'iniezione di ottimismo nel continuare a lavorare alacramente. Bisogna, infatti, tenere presente che il lavoro del Ricercatore, in Italia, non è altro che una lunga strada da studente per "tirare avanti" può disporre al massimo di Assegni di

Ricerca e Borse di Studio (ho detto tirare avanti, non tirare su famiglia!). Nella maggioranza dei casi un vero contratto di lavoro arriva solo dopo il trasferimento all'estero. E' principalmente per questo motivo che sono pochissimi i medici che intraprendono la strada del ricercatore. Ed è principalmente grazie a persone come la Signora Rosalba Massimino che questo tipo di lavoro, con i sacrifici che comporta, si carica di motivazioni. La stessa Fon.Ca.Ne.Sa. unisce i due fondamentali aspetti per la lotta contro i Tumori: la Ricerca Scientifica e l'Assistenza ai Malati e alle loro Famiglie. Lo si capisce guardando negli occhi chi, come la Signora Massimino, ha vissuto in prima persona la tragedia della perdita di un familiare a causa della leucemia e che ha il coraggio di continuare a lottare per sconfiggerla.

Benedetto Farsaci

**Questo articolo è estratto dal libro pubblicato nel 2006 in occasione del ventennale della Fondazione*