

NEGRI NEWS 190

MENSILE DELL'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

www.marionegri.it

SALUTE

I giorni persi che hanno fatto di Bergamo una tragedia del Coronavirus

Lo studio Origin dell'Istituto Mario Negri, coinvolgendo un'intera comunità, ha valutato i dati clinici di oltre 10 mila persone selezionandone 1200 suddivise in tre gruppi identici per caratteristiche cliniche e fattori di rischio. Obiettivo: capire se quanto successo a Bergamo e in Val Seriana (diventata il centro del dramma del Coronavirus) ha una qualche base genetica. Lo studio ha stabilito che chi è portatore dei geni di Neanderthal aveva un rischio più del doppio di sviluppare Covid grave e più di tre volte di aver bisogno di terapia intensiva e di ventilazione meccanica.

"The Lost Days That Made Bergamo a Coronavirus Tragedy".

Insomma, i giorni persi che hanno fatto di Bergamo una tragedia del Coronavirus, un titolo del *New York Times* che non riuscirò a dimenticare.

Bergamo – o meglio Nembro, Alzano, Albino – da dove parte la valle del Serio, diventa il centro del dramma del Coronavirus, più che qualunque altra parte del nostro mondo.

Medici e infermieri che vanno e vengono, giorno e notte, senza sapere bene cosa fare, genitori separati dai bambini, anziani lasciati soli; per necessità, si capisce.

Il *New York Times* racconta di un camionista, febbre alta, fiato corto. Arriva in ospedale. "Il tampone? Lei è stato in Cina?" (I protocolli dell'OMS lo prevedevano solo per chi veniva da là). Per lui risponde la moglie: "Giovanni la Cina non sa nemmeno dov'è".

Solo a Nembro e solo a marzo i morti aumentano dell'850 per cento, fra il frastuono delle ambulanze e il silenzio delle capanne.

Covid grave e geni

I ricercatori del Mario Negri fanno quello che possono, fra ricerca di anticorpi, cicli di amplificazione dell'RNA – serve per capire se un tampone positivo, è positivo davvero – e poi collaboriamo con i medici di famiglia e con quelli dell'Ospedale.

Si fa quello che si può, per provare a arginare qualcuna di quelle falle che se ne chiudi una se ne apre un'altra.

Poi, le cose pian piano migliorano e allora si comincia a ragionare: "Perché la maggior parte delle persone infettate da Coronavirus ha soltanto sintomi lievi, può starsene a casa con un po' di Aulin o qualcosa del genere e dopo qualche giorno guarisce, e perché altri hanno disturbi più importanti tanto da finire in ospedale, qualcuno in rianimazione e qualcuno muore?".

Per cominciare ci si accorge che chi aveva un Covid severo, polmonite inter-

stiziale e necessità di ricovero in rianimazione, aveva più spesso genitori o fratelli morti di Covid.

Così si fa strada l'idea che ci potrebbe essere qualcosa di genetico.

Niente di nuovo, si capisce, a questo ci avevano pensato in tanti; sono state trovate, solo per fare un esempio, due regio-

ni nel genoma umano che aumenterebbero il rischio di ammalarsi di Covid, una ha a che fare con i gruppi sanguigni: quelli di gruppo 0 avrebbero meno rischi rispetto al gruppo A e AB, forse gli anticorpi naturali li proteggono.

Mettendo insieme tutti i dati viene fuori che il gruppo sanguigno potrebbe avere un certo ruolo, ma se c'è è marginale.

Altre regioni, associate alla gravità della malattia, includono geni che regolano la risposta immune al virus, incluso il sistema dell'HLA, oppure i geni legati all'infiammazione o alla coagulazione.

Solo che qualcuno di questi geni è protettivo, mentre altri aumentano il rischio, e nel complesso il loro impatto sul Covid-19 grave risulta essere modesto.

Con lo Studio Origin si vorrebbe fare un passo avanti e provare a capire se quello

GIUSEPPE REMUZZI

Corriere della Sera, 15/09/2023

(continua in ultima pagina)

AL SUPERMERCATO DEL FARMACO

Il mercato del farmaco è molto attivo, ma molto spesso si tratta di prodotti che non comportano vantaggi terapeutici. Sono frequentemente "fotocopie" che non hanno la caratteristica di essere innovative.

Una commissione di *Prescrire International* che ha monitorato la disponibilità di nuovi farmaci dal 2011 al 2020 ha stabilito ogni anno che almeno il 50 per cento non presenta nulla di nuovo o addirittura si trattava di farmaci inaccettabili per il loro basso livello di efficacia. Un comitato indipendente tedesco nel 2019 aveva ritenuto che a fronte di 89 prodotti dotati di minore o maggiore attività ben 125 erano privi di innovazione.

È difficile capire come il Servizio Sanitario Nazionale abbia accumulato nel suo Prontuario riguardante la rimborsabilità dei prodotti farmaceutici ben 1.318 principi attivi da soli o in associazione corrispondenti a 12.000 confezioni.

È chiaro che quanti più farmaci sono disponibili tanto più sono oggetto di pubblicità con il risultato che ogni anno aumenti la spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale, che è arrivata, secondo l'AIFA, a 22,3 miliardi di euro nel 2021 con la previsione di almeno un altro miliardo di euro nel 2022.

Si potrebbero dare molti esempi della numerosità dei farmaci senza alcuna evidenza di innovazione, data l'assenza di studi comparativi. Ad esempio nel campo dei farmaci anti-diabetici si ritrovano ben 25 principi attivi singoli e ben 54 insuline.

Se prendiamo un principio attivo, la metformina utilizzata spesso, in prima linea ritroviamo ben 73 confezioni da sola e 58 confezioni in associazione con importanti differenze di prezzo per le stesse confezioni. Ad esempio 30 compresse da 500 mg possono costare da 1,81 a 1,27 euro mentre 60 compresse da 1.000 mg hanno un prezzo compreso fra 7,36 a 3,64 euro. Ancora più significativo è il caso dei farmaci anti-ipertensivi le cui confezioni di principi attivi soli o associati ammontano a oltre un migliaio con ben 75 principi attivi differenti senza che vi siano particolari ragioni per la stessa utilizzazione, cioè abbassare la pressione arteriosa. Se analizziamo uno dei farmaci più gettonati, il ramipril, ritroviamo ben 85 confezioni con dosi diverse e ben 128 confezioni quando il ramipril viene associato ad altri principi attivi anti-ipertensivi. Anche per il ramipril valgono prezzi diversi a seconda del produttore. Ad esempio 28 compresse da 2,5 mg possono costare da 5,75 a 2,74 euro mentre le confezioni da 10 mg oscillano fra 8,04 e 2,28 euro per confezione.

È vero che in qualche caso la differenza è pagata dal paziente che vuole il farmaco con il nome di fantasia, ma perché si devono avere prezzi differenti se i prodotti sono uguali? L'AIFA è in fase di riorganizzazione nonostante il Governo stia arrivando rapidamente al suo primo anno di attività. Non sarebbe il caso di mettere l'AIFA in condizioni di operare anziché continuare a rinviare la nomina dei dirigenti e degli esperti?

Quanto si deve ancora aspettare per una seria revisione della lista dei farmaci rimborsabili dal Sistema Sanitario Nazionale, ma pagati con le nostre tasse?

SILVIO GARATTINI

SALUTE

Curare il tumore o la cachessia? Un tiro alla fune senza precedenti

Curare la cachessia tumorale è una sfida per la comunità medico-scientifica e una corsa contro il tempo. La cachessia (dal greco *kakos hexis* a indicare una cattiva condizione fisica) non si presenta solo nei pazienti oncologici ed è comune anche in chi ha altre malattie o è in condizioni debilitate. La difficoltà di diagnosticare origine e manifestazioni della cachessia. La scoperta degli atrofici (i geni legati all'atrofia muscolare). I possibili percorsi di ricerca in un quadro complicato non facilitato dalle possibili interazioni tra terapie antitumorali e stato di indebolimento dei pazienti.

Ogni anno nel mondo circa 2 milioni di persone muoiono di cachessia tumorale. Una sindrome per lo più sconosciuta a molti, se non addirittura impronunciabile. Eppure questa parola, cachessia, è stata per la prima volta coniata dai greci come *kakos hexis* a indicare una cattiva condizione fisica.

Nel 19° secolo è stata mutuata per indicare il deperimento progressivo in pazienti affetti da tubercolosi, mentre nel 1906 il Dottor Glentworth R. Butler fu il primo a usarla in riferimento ai pazienti con tumore per descrivere quel "grave stato di disabilit , emaciamento, anemia e alterazione del colorito della pelle verso il giallo-marrone o il bruno-verde".

La cachessia infatti si presenta non solo nei pazienti oncologici, ma   comune anche in chi ha altre malattie come le disfunzioni renali all'ultimo stadio, le malattie polmonari croniche e ostruttive, le malattie cardiache croniche, l'AIDS, i disordini reumatologici e la sepsi.

Anche condizioni fisiologiche come l'invecchiamento conducono a perdita di peso corporeo e tono muscolare (sarcopenia).

Se non si conoscesse la malattia primaria, si avrebbe difficolt  a diagnosticare l'origine della cachessia, che potrebbe derivare da altre patologie.

Similarit  e differenze

Oltre alla perdita di peso corporeo, la pronunciata deplezione di tessuto muscolare e la conseguente stanchezza e difficolt  a muoversi sono una caratteristica comune nei pazienti con cachessia, che li conduce a morte prematura anche per difficolt  cardiorespiratorie.

Si sta cercando di capire cosa differenzi la cachessia tumorale dalle altre, ma la ricerca corrente trova pi  similarit  che differenze: farmaci usati per trattare la sarcopenia sembrano utili anche a contrastare l'atrofia da cancro.

Ma perch    cos  importante studiare la cachessia tumorale?

Si potrebbe obiettare che basta curare il tumore primario per evitare la cachessia e che quindi la ricerca si debba concentrare sulla eliminazione o cura del tumore e non sul preservare il corpo dell'ospite.

E invece no. Non bisogna sottovalutare questa subdola condizione.

  cruciale trovare cure contro la cachessia perch  i pazienti affetti da tumore e cachessia rispondono molto meno alle

terapie anti-tumorali e sono pi  spesso soggetti a sospensioni anticipate del ciclo di terapia dato il loro generale stato di indebolimento e la maggiore propensione agli effetti collaterali dei farmaci.

A volte inoltre non si fa in tempo a curare il tumore che il paziente muore di cachessia tumorale.

Capita anche che la cachessia appaia prima della diagnosi di tumore e spinga il medico ad ulteriori indagini scoprendo poi il tumore, quando ormai   troppo tardi per tentare un approccio terapeutico.

Ci  che   noto ormai dal 2004   che geni comuni si attivano o si riducono in maniera simile nel muscolo atrofico da varie cause (tumore, digiuno, uremia, disuso),

almeno nei roditori.

Questi geni sono stati chiamati atrofici o geni legati all'atrofia muscolare, cos  come gli oncogeni sono collegati alla crescita tumorale.

Gli atrofici

Si pensava che la scoperta degli atrofici avrebbe aperto rapidamente la strada a nuovi farmaci contro essi per impedire l'atrofia muscolare, cos  non   stato.

La loro scoperta   stata soprattutto utile a noi ricercatori per usarli come marcatori nel processo di atrofia muscolare.

Miriamo allo spegnimento degli atrofici con un farmaco che siamo interessati a capire se capace di curare la cachessia tumorale o meno.

A complicare ulteriormente il quadro infine   che i bersagli antitumorali di farmaci correnti sono proprio molecole che se bloccate aggravano nel muscolo la cachessia, peggiorando la prognosi del paziente.

La sfida del futuro sar  veicolarli solo verso il tumore per impedire che il loro arrivo ai muscoli acceleri insieme al cancro il decorso della cachessia tumorale.

ROSANNA PICCIRILLO

IPERTENSIONE: ESSENZIALE ADERIRE AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PRESCRITTO

L'ipertensione   il fattore di rischio pi  comune per morbidit  e mortalit  nel mondo malgrado un grandissimo numero di trials clinici abbiano dimostrato l'efficienza di un grande numero di farmaci nel prevenire l'instaurarsi di complicazioni cardiovascolari, cerebrovascolari e renali.

Molti sono nuovi ma molti altri risalgono a decine di anni fa pur mantenendo un buon grado di efficacia e tolleranza.

Per la molteplicit  dei tipi di trattamento molto importante   stata la recente pubblicazione da parte della Societ  Europea dell'Ipertensione di linee guida.

Il documento conferma che ipertesi devono considerarsi i pazienti con valori sistolici uguali o superiori ai 140 mmHg e diastolici uguali o superiori a 90mm Hg.

In queste condizioni devono iniziare ad essere sottoposti al trattamento contemporaneamente con 2 dei farmaci appartenenti alle 5 categorie degli antiipertensivi.

Pu  anche verificarsi che l'ipertensione non decresca anche con l'introduzione di un terzo farmaco ai dosaggi massimi consentiti, condizione che le linee guida definiscono "vera ipertensione resistente".

L'ipertensione resistente potrebbe perch  essere il risultato di una mancata aderenza al trattamento che   essenziale per i farmaci antiipertensivi.

L'aderenza   l'effettiva coincidenza tra il comportamento del paziente e le prescrizioni terapeutiche, pu  riguardare l'assunzione ma anche la persistenza nel tempo dei diversi farmaci.

Viene considerata adeguata quando viene assunto il 70/80% della quantit  di farmaco prescritta ma non vengono considerati altri parametri e la valutazione   quindi difficoltosa.

La non aderenza   un fatto altamente prevalente in patologie croniche asintomatiche come appunto   l'ipertensione.

Questa situazione pu  far sottovalutare i benefici aspettati dagli agenti antiipertensivi.

La non aderenza pu  quindi essere la pi  grande barriera alla loro attivit  e un importante ostacolo alla prevenzione delle complicazioni cardiovascolari.

Si impone quindi la necessit  di rinforzare l'educazione terapeutica dei pazienti incrementando le loro conoscenze attraverso una maggior informazione sui farmaci utilizzati, sull'importanza della loro assunzione regolare perch  anche piccole variazioni nell'ora e nel modo di ingerirli pu  ridurre la loro efficacia.

I pazienti devono essere aiutati a capire come l'aderenza al trattamento farmacologico prescritto dal medico curante sia fondamentale per proteggere il loro stato di salute ed evitare eventuali ospedalizzazioni.

ARMANDA JORI

SALUTE

Carenza di farmaci: problema sempre più rilevante anche in età pediatrica

La carenza di farmaci è un serio problema per i servizi sanitari e per la salute pubblica tanto più nel caso delle formulazioni ad uso pediatrico stanti la limitata disponibilità di farmaci che si possono somministrare ai bambini e i problemi associati a palatabilità, presenza di eccipienti, differenti concentrazioni, rischi di errori nella somministrazione e di reazioni avverse. I molteplici fattori alla base del fenomeno della carenza di medicinali. Il caso paradigmatico e peculiare della amoxicillina, il farmaco di scelta indicato nel Manuale Antibiotici AWARe dell'AIFA.

La carenza di farmaci rappresenta un serio problema per i servizi sanitari e per la salute pubblica. In particolare, i pazienti devono affrontare i rischi dovuti al ritardo o all'interruzione delle cure e al fatto che le alternative terapeutiche potrebbero non essere equivalenti in termini di efficacia e tollerabilità. Questo problema è ancor più preoccupante quando riguarda formulazioni a uso pediatrico, per la limitata disponibilità di farmaci che possono essere somministrati ai bambini e per i problemi associati a palatabilità, presenza di eccipienti, differenti concentrazioni con potenziali rischi di errori nella somministrazione e di reazioni avverse. A partire da novembre 2022 in Europa e in altre nazioni (come per esempio Stati Uniti e Canada) si è verificata una carenza di medicinali contenenti amoxicillina, da sola o in associazione all'acido clavulanico. Questa carenza ha richiesto l'attivazione di alcune iniziative da parte delle agenzie regolatorie europea (EMA) e italiana (AIFA), la necessità di avviare tramite allestimento di formulazioni galeniche alla mancanza dei medicinali e ha suscitato la preoccupazione dei pediatri e dei medici per la mancata disponibilità di un farmaco essenziale.

La carenza dei farmaci non è, però, un problema solo attuale e non riguarda soltanto l'amoxicillina. Per esempio, uno studio condotto negli Stati Uniti ha documentato come tra il 2014 e il 2019 si fosse verificata una carenza per 209 medicinali presenti nella lista dei farmaci essenziali pediatrici dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), in particolare di antifettivi (27%), farmaci del sistema nervoso centrale (13%) e antitumorali (11%).

Situazione problematica

La situazione appare, però, in peggioramento: negli Stati Uniti il numero di medicinali carenti è aumentato del 30% tra il 2021 e il 2022, con un picco di 295 casi nel 2022. In Europa nelle ultime 6 settimane del 2022 era stata segnalata una carenza di farmaci nelle farmacie di comunità in tutti i 27 stati e in 3 nazioni su 4 la situazione era stata considerata dai farmacisti peggiore rispetto all'anno precedente. La carenza di medicinali è un fenomeno complesso causato da molteplici fattori, legati alla disponibilità e al reperimento dei principi attivi e delle materie prime necessarie per il confezionamento dei medicinali, ai processi produttivi, alla distribuzione, all'andamento della domanda, a fattori riguardanti le politiche regola-

torie a livello nazionale e internazionale e le scelte riguardanti la rimborsabilità dei farmaci, e a motivi di carattere economico (per esempio lo scarso interesse da parte delle aziende nel continuare a produrre farmaci che hanno un prezzo basso).

La delocalizzazione di alcuni processi produttivi in poche nazioni (Cina, India) ha reso il sistema più fragile e maggiormente esposto a rischi. Per quanto riguarda gli ultimi anni è verosimile che l'aumento dell'incidenza di infezioni respiratorie dopo la pandemia di COVID-19, l'impatto di questa e del conflitto in Ucraina (con il conseguente aumento dei costi dell'energia) sulla catena produttiva e il blocco del commercio parallelo adottato da alcuni governi abbiano contribuito a peggiorare una situazione già problematica.

Seppure la carenza di farmaci essenziali non rappresenti una novità, quello dell'amoxicillina è un caso paradigmatico e peculiare. Nel dicembre 2022 l'OMS ha pubblicato *WHO AWARe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book* tradotto e adattato al contesto italiano dall'Agenzia Italiana del Farmaco il mese successivo con il nome di "Manuale antibiotici AWARe" (consultabile al link <https://www.aifa.gov.it/farmaci-antibiotici>). In questo manuale l'amoxicillina è indicata come il farmaco di scelta per il trattamento delle più comuni infezioni pediatriche e dell'adulto.

Questa iniziativa, creata per implementa-

re l'uso razionale degli antibiotici e ridurre il rischio delle resistenze batteriche, nasce quindi già zoppa, dal momento che il farmaco di scelta non è disponibile.

La situazione è ancor più preoccupante in nazioni come l'Italia dove le alternative sono limitate dal momento che la penicillina orale (fenossimetilpenicillina), ancora utilizzata nel Nord Europa, non è più commercializzata da più di 20 anni. L'unica alternativa tra i farmaci di prima scelta sarebbe, quindi, rappresentata dall'associazione amoxicillina+acido clavulanico: la carenza riguarda, però, anche questo antibiotico che ha inoltre una minore tollerabilità rispetto alla sola amoxicillina e una maggiore incidenza di effetti collaterali.

Amoxicillina

In Italia da tempo l'amoxicillina non rappresenta nella pratica quotidiana di molti pediatri l'antibiotico di prima scelta, come confermato anche dall'ultimo rapporto dell'OSMED sull'uso degli antibiotici in Italia. Purtroppo chi era, invece, abituato a prescrivere questo farmaco si è trovato nella difficoltà di dover ricorrere ad alternative non di prima scelta e in non pochi casi nel dover far fronte al disagio dei genitori a cui non era stato dispensato dal farmacista il medicinale prescritto.

Difficile prevedere quale sarà l'impatto a lungo termine di quanto avvenuto nei primi mesi del 2023, in termini di prescrizione degli antibiotici e di prevalenza delle infezioni da batteri resistenti.

Il timore è che anche se nella prossima stagione invernale dovesse essere garantito l'approvvigionamento degli antibiotici, la già insufficiente prescrizione di amoxicillina invece di aumentare diminuirà ulteriormente. Non sarebbe certo una buona notizia per i bambini, per i pediatri e nemmeno per tutta la comunità.

ANTONIO CLAVENNA

Quaderni ACP, 5/2023



Mario Negri Institute Alumni Association (MNIAA)

23 ottobre 2023 ore 17.30

Invita all'evento:

CAMBIAMENTI CLIMATICI E IMPATTI SULLA SALUTE

presso la Società Svizzera di Milano, Via Palestro 2

Introduce Armanda Jori, presidente MNIAA

Intervengono:

Luca Lambertini - Università di Bologna

"Mutamento climatico e impatto sulla società civile"

Giuseppe Remuzzi - Direttore Istituto Mario Negri

"Impatto sulle possibili modifiche inferte all'alimentazione."

Paolo Vineis - Imperial College Londra

"Impatto sulla salute" (in videoconferenza)

Ricerche in pillole

a cura di Armanda Jori

VITAMINA D E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Le malattie coronariche e circolatorie sono attualmente le maggiori cause di morte in tutto il mondo e ancora aumenteranno con l'invecchiare della popolazione ed è quindi importante individuare nuove strategie terapeutiche.

Ed è su questo tema che si è impegnato un importante gruppo di ricercatori australiani condotto da Rachel Neale del QIMR Berghofer medical Res.Inst.

I risultati del lavoro sono stati recentemente pubblicati sul *B.M.J.*, una delle riviste mediche più qualificate al mondo (1). Lo studio si proponeva di indagare se un mensile trattamento con vitamina D ad una popolazione di pazienti anziani oltre i 60 anni potesse ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari gravi.

La vitamina D ha degli effetti biologici che attraverso la sua forma attiva (il calcitriolo) sarebbero compatibili con una possibile influenza sulle malattie cardiovascolari perché riduce l'infiammazione, regola il sistema renina-angiotensina-aldosterone e inibisce la proliferazione della muscolatura liscia vascolare.

Allo studio hanno partecipato 21315 pazienti di età compresa tra i 60 e gli 84 anni divisi in due gruppi: uno (10662) veniva trattato con una dose mensile di 60.000IU di vitamina D, l'altro (10653) assumeva un placebo.

L'esperimento ha avuto una durata di 5 anni (2014-2020).

I risultati del lavoro sono molto importanti perché questo è il più grande studio clinico condotto su questo tema.

Gli eventi cardiovascolari gravi (infarto, ictus, rivascolarizzazione coronarica) presi in considerazione durante il periodo esaminato si verificarono in 1336 pazienti di cui il 6% apparteneva al gruppo dei trattati con vitamina D e il 6,6% al gruppo placebo. La differenza è minima ma significativamente valida.

Il tasso di infarto e di rivascolarizzazione è stato inferiore nel gruppo trattato con Vit D rispetto al gruppo del placebo; nessuna differenza nei due gruppi per quanto riguarda l'incidenza dell'ictus.

Gli autori concludono molto onestamente che da questo lavoro non si può escludere che un ultrasaggio di Vit D non sia efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari gravi ma dovrebbero essere valutati con cautela particolarmente perché non sono stati presi in considerazione i valori basali della concentrazione di Vit D nei pazienti dei due gruppi e che ulteriori studi dovrebbero essere condotti specificatamente per valutare il ruolo di possibili interazioni tra Vit D e statine o altri farmaci cardiovascolari assunti dai pazienti nel modificare il rischio di eventi cardiovascolari gravi.

1) *BMJ*, 2023 Jun 28, 381.e075230

SALUTE/I giorni persi che hanno fatto di Bergamo una tragedia del Coronavirus

(continua dalla prima pagina)

che è successo a Bergamo ha per avventura qualche base genetica.

Si coinvolge l'intera comunità - dai sindaci, alle scuole, alle associazioni di volontariato, ai medici, ai farmacisti, alla diocesi, e poi fondazioni e privati cittadini - e ancor prima la Regione Lombardia.

Si arriva a raccogliere dati clinici e storia familiare di quasi 10 mila persone, da qui se ne possono selezionare 1200 per tre gruppi assolutamente identici per caratteristiche cliniche e fattori di rischio: 400 avevano avuto una forma grave di malattia, 400 una forma lieve e 400 non si erano infettati.

Il DNA di tutte queste persone ci consente di studiare centinaia di migliaia di polimorfismi (sono siti di variazioni genetiche) e ci concentriamo sui 130 mila che governano l'ingresso del virus nelle cellule, i 24 mila della risposta immune e i 16 mila che hanno a che vedere con la severità della malattia e le sue complicanze. In tutto si studiano quasi 9 milioni di variazioni per ciascun individuo.

Duemila generazioni

Il risultato di tutto questo, che *iScience* pubblica in questi giorni, colpisce anche noi: una sola regione genomica risulta essere più importante di tutte le altre per capire perché ci si ammala gravemente. È un "aplotipo di rischio", dicono i medici: "aplotipo" definisce un certo numero di variazioni di geni vicini l'uno all'altro che si ereditano tutti insieme.

Questo aplotipo si trova sul cromosoma 3, comprende geni che contribuiscono alla sintesi di mediatori della risposta immune e altri che presiedono alla funzione di certe cellule degli alveoli polmonari.

Fin qui niente di speciale, se non fosse che questo aplotipo arriva a Nembro, Alzano e Albino direttamente dai... Neanderthal, dopo essere passato attraverso duemila generazioni almeno.

Com'è possibile?

Sì, tra 70 mila e 50 mila anni fa l'*Homo Sapiens* lascia l'Africa, arriva in Europa, si incrocia con i Neanderthal che abitavano quelle aree, e altre dell'Asia, già da molto tempo ed è proprio grazie a quell'incontro che una piccola parte di quei geni arriva fino a noi.

Proprio così, ciascuno di noi ha nel suo DNA dall'1 al 4 per cento dei geni di Neanderthal.

Ma qui dobbiamo fare un passo indietro. Che quello stesso aplotipo - ospita 6 geni - potesse condizionare la gravità del Covid se ne sono accorti per primi Hugo Zeberg e Svante Pääbo, che ne hanno fatto un bellissimo articolo pubblicato da *Nature*; non solo, ma Svante Pääbo proprio quest'anno ha avuto il Premio Nobel per le sue ricerche sul DNA di resti fossili di migliaia di anni fa.

Lo studio dei ricercatori del Mario Negri ha stabilito che chi è portatore dei geni di Neanderthal aveva un rischio più del doppio di sviluppare Covid grave, e più di

tre volte di avere bisogno di terapia intensiva e di ventilazione meccanica rispetto a chi non si ammalava.

C'è dell'altro in questo studio: sono state identificate 17 nuove regioni genomiche (loci), di cui 10 potenzialmente associate a malattia severa e sette al rischio di contrarre infezione, questo non è mai stato visto in precedenza, in particolare il locus 2q14.3 è di un certo interesse perché comprende un gene associato a una proteina che aumenta soltanto nei casi di Covid severo; questo potrebbe diventare lo spunto per trovare nuove terapie.

L'aplotipo di Neanderthal

Ma che ci facevano quelle variazioni genetiche nei Neanderthal?

Una volta forse li proteggevano dalle infezioni ma adesso che ci troviamo di fronte a un virus forse nuovo (o forse no) l'eccesso di risposta immune non solo non ci protegge ma ci espone a una malattia più severa.

Qualcuno di voi a questo punto si chiederà quante saranno state presumibilmente le vittime dell'aplotipo di Neanderthal in tutto il mondo.

Svante Pääbo in un primo momento aveva calcolato che potessero essere 100 mila, ma poi ha rifatto i conti e ha annunciato in un congresso di pochi giorni fa che l'aplotipo di Neanderthal ha fatto probabilmente un milione di vittime.

Forse sono quei morti per cui non si trova una giustificazione: non veramente anziani, senza malattie associate, senza compromissione del sistema immune.

Di tutto questo c'è una cosa che fa una certa impressione: i nostri antenati fanno all'amore con i Neanderthal 50 mila anni fa e questo può far morire noi adesso.

GIUSEPPE REMUZZI

Corriere della Sera, 15/09/2023

NEGRI NEWS

Direttore Responsabile
SILVIO GARATTINI

Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri IRCCS
via Mario Negri 2 - 20156 Milano
Tel. 02.39014.1 - Fax 02.354.6277
www.marionegri.it

Stampa: Postel SpA Roma
Iscritto nel registro del Tribunale di Milano
al N. 117 in data 28 marzo 1981
Tiratura 32.000 copie
Finito di stampare nel mese di Ottobre 2023

Per garantire la privacy, in conformità a quanto previsto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo (GDPR), l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, quale titolare del trattamento, garantisce che i dati personali dei lettori sono trattati per procedere all'invio della presente pubblicazione e di aggiornamenti circa la posizione dell'Istituto sui temi di maggiore attualità e per fornire informazioni sulle sue iniziative e sulle scoperte scientifiche più recenti. Secondo le modalità e nei limiti previsti dalla vigente normativa le richieste di eventuali variazioni, integrazioni o cancellazioni dovranno essere indirizzate al titolare del trattamento. L'informativa Privacy consultabile <https://www.marionegri.it/privacy-newsletter>

Citando la fonte, articoli e notizie possono essere ripresi, in tutto o in parte, senza preventiva autorizzazione.



**ISTITUTO DI RICERCHE
FARMACOLOGICHE
MARIO NEGRI - IRCCS**