



L'INTERVISTA

Annamaria Cattaneo, studiosa di psichiatria biologica, sta esplorando i livelli di molecole infiammatorie nel sangue dei soggetti con sintomi depressivi. Per scoprire come affrontare i casi di resistenza ai medicinali

Depressione, nuove idee per i farmaci

PAOLO VIANA

Negli ultimi vent'anni sono stati compiuti numerosi passi in avanti nello studio della depressione, per comprenderne le cause e identificare strategie di diagnosi, prevenzione e trattamento. Si è capito sempre meglio che esiste un ruolo dell'infiammazione e delle alterazioni del sistema immunitario in questa malattia. Diversi studi dell'Irccs Fatebenefratelli di Brescia hanno mostrato che i sintomi associati all'attivazione del sistema immunitario, tra cui stanchezza, anedonia e malessere, sono tipici anche nella depressione. Ciò non significa che essere stanchi o non provar piacere implichi una diagnosi di depressione. La sintomatologia associata all'iper-attivazione del sistema immunitario prende il nome di *sickness behaviour* ed è una condizione temporanea mentre la depressione è una patologia cronica. Ne parliamo con Annamaria Cattaneo, responsabile del Laboratorio di Psichiatria biologica e vicedirettore scientifico dell'Irccs Fatebenefratelli e docente dell'Università di Milano, per capire quale sia la ricaduta reale di alcune ricerche che si stanno conducendo.

Come siete arrivati a stabilire il ruolo del meccanismo infiammatorio nella depressione?

Le citochine pro-infiammatorie sono mediatori che accendono l'infiammazione e che, se rilasciate ad esempio nel sangue dal nostro sistema immunitario, possono arrivare al cervello influenzando la fisiologia cerebrale e contribuendo ai meccanismi patologici, come la neuroinfiammazione, che contribuisce alle malattie mentali. Dato il crescente interesse del mondo neuropsichiatrico, abbiamo lavorato molto su questi mediatori dell'infiammazione, le citochine pro-infiammatorie, confrontando pazienti diversi per patologia e risposta al trattamento. Prendendo parte a diversi studi anche a livello europeo, il nostro Irccs ha contribuito a confermare la presenza di uno stato infiammatorio in pazienti depressi e in quelli caratterizzati da una storia di eventi stressanti. Oggi possiamo sostenere che un alterato funzionamento del sistema infiammazione-immunità possa essere alla base dei cambiamenti strutturali e funzionali del cervello, alterazioni che potrebbero aprire la strada all'insorgenza della depressione, insieme all'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e della produzione di neurotrasmettitori cerebrali.

Queste scoperte come cambiano la vita di un malato?
Nel momento in cui si appura il legame infiammazione-depressione e si riescono a descrivere i livelli di molecole infiammatorie nel sangue dei soggetti depressi, si riescono a ipotizzare nuove strategie di prevenzione e trattamento. Concretamente, abbiamo tre generazioni di farmaci: quelli di prima generazione, oggi poco utilizzati per i loro effetti collaterali; la seconda generazione, che comprende i più noti inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina; la terza generazione, con meno effetti collaterali. Le diverse classi di antidepressivi sono frutto di ricerche come queste, perché agiscono aumentando la concentrazione dei neurotrasmettitori nel sistema cerebrale. Altro problema è la resistenza al trattamento dei pazienti e la difficoltà nello scegliere il farmaco corretto al

primo tentativo. Nonostante l'elevato numero di antidepressivi disponibili, circa due terzi dei pazienti non rispondono con successo alla terapia e un terzo non guarisce anche dopo il quarto tentativo. Perciò si indaga anche il contributo dello stato infiammatorio nella mancata risposta al trattamento. A Brescia abbiamo studiato le concentrazioni di citochine nel sangue di pazienti depressi e le loro fluttuazioni a seguito del trattamento farmacologico, aprendo una nuova strada nel tentativo di aumentare la risposta al trattamento, a partire dalla prima somministrazione.

I farmaci anti-infiammatori possano promuovere la risposta ai farmaci antidepressivi?

Se i farmaci antidepressivi sono in grado di modulare l'attivazione del sistema immunitario e

dei meccanismi sottostanti la risposta infiammatoria, appare possibile il meccanismo inverso, ossia l'ipotesi che farmaci antinfiammatori possano svolgere una funzione antidepressiva, o meglio, possano aumentare l'efficacia dei farmaci antidepressivi. Nell'ultimo decennio sono state avviate diverse sperimentazioni, in cui far-

maci come la minociclina, un antibiotico tetraciclico con proprietà antinfiammatorie, viene somministrata in pazienti resistenti al trattamento farmacologico con antidepressivi e che presentano uno stato infiammatorio misurato con i livelli di Pcr. Stiamo studiando come migliorare i sintomi della depressione anche in un

contesto di resistenza farmacologica e di terapia personalizzata. Testiamo l'efficacia anche di terapie non farmacologiche come l'esercizio fisico o modulatori del microbiota intestinale: anch'essi influiscono sullo stato infiammatorio, in una depressione lieve o moderata.



La presenza di stati infiammatori in pazienti depressi porta a indagare su alterazioni del cervello e terapie connesse. Le ricerche in corso al Fatebenefratelli di Brescia



In alto: Annamaria Cattaneo, dell'Irccs Fatebenefratelli di Brescia

LONDRA

Definitivo il bando inglese ai bloccanti della pubertà

Non più temporaneo ma definitivo. È il "no" del governo britannico ai bloccanti della pubertà per la disforia di genere nei minori di 18 anni. L'unico uso consentito riguarderà le sperimentazioni. L'altolà è stato ufficializzato dal ministro della Sanità, Wes Streeting, che ha recepito le raccomandazioni della Commissione sui medicinali per uso umano: «Il rischio per la sicurezza - scrive - è inaccettabile». È il tassello che mancava per chiudere una partita aperta nel 2020 con l'inchiesta della pediatra Hilary Cass al Tavistock and Portman Center di Londra, la clinica specializzata in trattamenti per minori transgender. L'indagine della Cass segnalò la mancanza di dati sugli effetti dei bloccanti della pubertà e la non praticabilità a lungo termine delle procedure. In seguito a quella revisione le autorità sanitarie disposero la chiusura del Centro e la riorganizzazione dei servizi. La legge con cui, a maggio, il governo conservatore mise al bando le terapie a base di triptorelina è stata contestata in tribunale dalle associazioni lgbt ma l'Alta Corte ne ha certificato la legittimità. Cass ne parla come di «farmaci potenti con benefici non provati e rischi significativi». La revisione della stretta è prevista nel 2027.

DA SFRUTTATE A COLPEVOLI: I DANNI DELLA SURROGATA

Utero in affitto: condannate in Cambogia 13 gestanti

Da probabili vittime di sfruttamento a sicure colpevoli: accade questo in Cambogia, dove 13 immigrate filippine sono state processate e condannate per traffico di esseri umani. Il problema è che le donne sono madri surrogate: aspettano tutte un figlio destinato a essere venduto ad altri. Condannate, dunque, ma è altamente probabile che in realtà siano vittime di organizzazioni che le hanno messe in contatto con aspiranti genitori stranieri dotati di un buon conto in banca, nel più classico degli schemi della Gestazione per altri (Gpa) commerciale illegale. Le 13 gestanti godranno di 2 anni di condono, e comunque il carcere scatterà solo dopo il parto. Del destino dei figli non si sa nulla; gli scarni resoconti di testate come l'americana Cnn o la britannica Bbc non ne fanno cenno. Si sa però che nella villa di Kandal, nella stessa periferia della capitale Phnom Penh che ospita un memoriale delle vittime dei Khmer rossi, una guardiana-cuoca vigilava su 24 donne straniere. Le altre 11 non erano incinte al momento del blitz delle forze dell'ordine e quindi sono state rimpatriate nelle Filippine e in Vietnam. La guardiana-cuoca, invece, ha avuto una condanna lieve. La corte, che ha emesso la sua

sentenza nei giorni scorsi, ha sostenuto che è evidente il commercio dei bambini che le 13 gestanti volevano portare a termine dopo il parto. Le immigrate filippine in Cambogia sono le donne più discriminate e marginalizzate, svolgono lavori umili e spesso lottano per la sopravvivenza. La maternità suoragata per gli stranieri è illegale in Cambogia dal novembre 2016, dopo un periodo di disinvolti affari d'oro a causa della "chiusura" di alcuni Paesi vicini come Thailandia, India e Nepal. Nonostante il bando, diverse agenzie di intermediazione continuano a reclutare clienti da tutto il mondo, attirati soprattutto dai prezzi convenienti dei servizi. Le madri surrogate vengono reclutate non solo nel Paese ma anche in quelli limitrofi e tenute in case e cliniche clandestine fino al parto. La particolarità della sentenza che riguarda le 13 filippine è che le donne non sono state ritenute vittime di un traffico illegale di esseri umani bensì complici con le agenzie per cedere i figli a scopo di lucro. Ma almeno un pregio questa sentenza ce l'ha: aver messo in evidenza il lato oscuro dell'utero in affitto, che per l'Italia ora è reato universale.

Antonella Mariani

MARCO MALTONI

NELLE SALE IL FILM DI ALMODOVAR SULL'EUTANASIA. UN PALLIATIVISTA L'HA VISTO PER NOI

«La stanza accanto», solitudine senza cura

L'ultimo film di Pedro Almodóvar *La stanza accanto* - premiato a Venezia, da qualche giorno nelle sale italiane - racconta di una donna, Martha, reporter di guerra, ammalata di tumore, che decide, a un certo punto della sua storia di malattia, di prendere la pillola del suicidio per non dovere attendere la morte ma per dettare, invece, lei i tempi del passo finale. In questo percorso chiede alla amica Ingrid (la quarta a cui lo chiede, dopo che altre tre amiche a cui si era rivolta avevano declinato l'invito) di dormire nella "stanza accanto" alla sua, quella in cui avrebbe assunto il farmaco letale acquistato sul web (da qui si capisce che ci si trova in uno Stato americano in cui eutanasia e suicidio assistito non sono ancora stati resi legali). Alla mattina, se la porta della stanza della malata sarà aperta il suicidio non sarà

ancora avvenuto. Se la porta invece sarà chiusa il suicidio della malata sarà stato compiuto. Ho in pocherighe raccontato la trama perché mi pare che nel film, melodrammatico, non ci sia proprio niente di sorprendente, tutto è già ampiamente prevedibile fin da subito. L'unica cosa che stupisce è che nell'America attuale una ammalata di tumore sia costretta a ondeggiare tra le pretese degli oncologi di farle continuare le terapie che la aggrediscono pesantemente, ma non sono più efficaci, e la paura della morte imminente se non proseguisse queste terapie ormai inutili. Martha si lamenta perché le dicono che deve continuare a combattere quando lei sa che non serve, ma nessuno le offre una alternativa dentro una relazione di cura. Non si

vede nessuno che le stia vicino, nessuno che la accompagni, nessun medico o infermiere di cure palliative che con presenza umana e professionale allievi il suo peso, né uno psicologo, né un assistente spirituale, nessuno. Si potrebbe dire che è un film in ritardo di cinquant'anni, un film pre-Cicely Saunders: poteva essere stato girato prima di Cicely, l'infermiera inglese fon-

recensito su queste pagine qualche mese fa. La speranza fatta di rapporti, di ricerca di significato, di un limite accompagnato da una vicinanza umana. Cicely fu la prima a capire che di fronte a un dolore totale come quello di una persona che soffre (fisico, psicologico, sociale, spirituale) è necessario un approccio globale. E ancora, che «di fronte al Mistero della sofferenza innocente la risposta non è un ragionamento, ma una presenza». Cicely rese il rapporto di cura e di presa in carico una dinamica perfino bella e affascinante, tanto che definì l'hospice

un «luogo di vita, di assistenza, di ricerca, e di formazione». Nella storia di Martha nulla di tutto ciò, e in più una aridità e una solitudine umana incredibili. Una figlia che non ha mai amato la mamma (salvo forse farsi una domanda dopo la sua morte) per come erano andate le cose col babbo, una vita di sesso per sentirsi viva durante il difficile lavoro di reporter di guerra (che la costringeva a lasciare la figlia sempre sola), una storia di sesso omosessuale fra i due frati missionari nei territori di guerra (anche in questo caso per sentirsi vivi), un poliziotto violento che dopo il suicidio di Martha incalza Ingrid per sapere del ruolo da lei svolto e vuole vederla chiaro (naturalmente non in quanto poliziotto ma in quanto fondamentalista religioso), un pe-



Ingrid e Martha

dante e noioso amico fissato con la morte del pianeta di cui tutti si è responsabili.

In assenza di qualunque dedizione umana, emerge da tutte le parti la "nuova antropologia": quella che ritiene che chiunque chieda aiuto scende di dignità in quanto non più indipendente, e allo stesso modo chi si prende cura di persone fragili scende anch'esso nei gradi della realizzazione umana. Eppure... eppure, nonostante tutto, la natura dell'uomo di "essere domanda" emerge. In Martha, che non chiede una badante ma una amica, che se pure in modo anomalo la vegli. E in Ingrid che, se pur passiva e senza iniziativa personale, avendo scelto una camera non "accanto" ma al piano di sotto, tutte le mattine sale con trepidazione e uno sguardo speranzoso ogni volta di trovare aperta la porta, e non chiusa.

Medico specialista in Cure palliative

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Humanity 2.0

IA in medicina i nove principi per un uso etico

PAOLO BENANTI



La scorsa settimana sulla rivista *npj Digital Medicine*, pubblicata dal gruppo *Nature*, è uscito uno studio dal titolo "Stabilire linee guida per l'uso responsabile dell'IA: un caso di studio completo per le istituzioni sanitarie" che si presenta come un esempio approfondito sull'integrazione responsabile dell'intelligenza artificiale (IA) negli ambienti sanitari. L'integrazione dell'IA nella medicina è avanzata notevolmente, in particolare nei settori dell'*imaging* medico. L'avvento dei modelli linguistici di grandi dimensioni (Llm) ha ulteriormente ampliato il potenziale dell'IA nell'assistenza sanitaria. Tuttavia queste tecnologie presentano nuove sfide, come la variabilità delle prestazioni del modello e il rischio di generare contenuti imprecisi o irrilevanti. Questo porta gli autori a sostenere che «come con altre tecnologie sanitarie - le cartelle cliniche elettroniche, il supporto alle decisioni cliniche, la telemedicina - i modelli linguistici di grandi dimensioni necessitano di controllo, convalida e monitoraggio continuo della sicurezza».

Alla luce di questo orizzonte, lo studio propone nove principi fondamentali per l'uso responsabile dell'IA in sanità: equità, robustezza, privacy, sicurezza, trasparenza, spiegabilità, responsabilità e beneficio. Un gruppo multidisciplinare ha identificato temi critici attraverso una revisione della letteratura e un approccio di consenso degli esperti. Sono stati istituiti tre gruppi di lavoro per perfezionare le linee guida, concentrandosi su equità e privacy; trasparenza, responsabilità e beneficio; robustezza e sicurezza. Questo lavoro ha generato un *framework* strutturato per l'applicazione delle linee guida, che include una valutazione specializzata della tecnologia, una fase di valutazione preliminare, una fase di implementazione ombra e una valutazione completa.

Gli autori sottolineano l'importanza della collaborazione tra le istituzioni sanitarie e i fornitori di tecnologia per garantire l'uso responsabile dell'IA sottolineando la necessità di un monitoraggio e una valutazione continui dei sistemi di intelligenza artificiale.

Questo documento offre un modello pratico per l'integrazione responsabile dell'IA negli ambienti sanitari, enfatizzando l'importanza di un approccio multidisciplinare, un *framework* solido e un monitoraggio continuo. Promuovendo la collaborazione e l'apprendimento interrotto, le istituzioni sanitarie possono sfruttare il potere dell'IA per migliorare l'assistenza ai pazienti e ottenere risultati sanitari migliori. Più volte in questo spazio abbiamo parlato di algoritmi e di come questa debba accompagnare, fornendo dei guardrails etici, l'implementazione dell'IA in medicina. Lo studio pubblicato su *npj Digital Medicine* ci sembra un tentativo molto consistente in questa direzione: partire dagli scenari, utilizzare dei principi e provare ad applicarli a quelli che sono i temi critici attuali fa ben sperare per un uso sempre più attento ai valori e le persone dell'IA in medicina.

© RIPRODUZIONE RISERVATA