Ciclovit110125

DINAMICA DEL CICLO DELLA VITA

*Luigi Greco*

*Professore di Pediatria all’Università di Napoli Federico II*

INDICE:

Prima di concepire

Il momento dell’amore

La vita in grembo

La nascita**:** uscire alla luce

Il nutrimento dell'amore

La straordinaria ascesa dello sviluppo
Da due a tanti:  la socialità
L'avventura dell'apprendimento: la scuola
Mantenersi in salute
La malattia
La patologia invalidante
Le cure innovative
Benevolenza nella cura
Da *Homo Sapiens* ad *Homo Sientens*
Mutazioni difficili da riparare
*A senis latere numquam discederem*
Benevolenza all'anziano
Il corpo si ferma

**Prima di concepire**

Anche se può accadere, non è un momento occasionale. La riproduzione, in tutti gli esseri viventi, è uno straordinario atto di coesione che garantisce la vita sulla terra: la responsabilità è condivisa ugualmente tra i coniugi. Lo stato di salute, il comportamento, la dieta e lo stato emozionale (per esempio lo stress) hanno una influenza decisiva sullo sviluppo della prole. Oltre alla trasmissione e fusione del patrimonio genetico di padre e madre ( il DNA), una serie di fattori epigenetici (capaci di influenzare la espressione dei geni della prole) condizioneranno lo sviluppo e la salute della prole.

**Nel momento dell'amore**

 Il nuovo nato è frutto della meravigliosa fusione del DNA materno con il DNA paterno nella riproduzione: per secoli abbiamo pensato che la responsabilità dei padri nella fecondazione è la sola trasmissione di DNA Genetico contenuto nel singolo spermatozoo che feconda l’ovocita. Poi è tutto lavoro della madre, che espelle dall’ovocita i mitocondri, ed il DNA Mitocondriale, del padre. Così noi ereditiamo solo il DNA mitocondriale della madre e non quello del padre.

Nel momento del concepimento il padre fonde i suoi circa 25.000 geni con quelli della madre immettendo nell'ovocita il nucleo di uno spermatozoo, ma non basta. Con il plasma seminale e la parte esterna al nucleo di questa unica cellula, il padre trasmette all'ovocita una serie di piccoli frammenti di RNA regolatori, che non codificato per la sintesi di proteine (detti sncRNA), capaci di interferire, insieme ad analoghi frammenti della madre, sulla espressione dei geni dei figli, originati dalla fusione del genoma paterno e quello materno.

In realtà lo spermatozoo, ed il liquido seminale che lo accompagna, non è un semplice ‘iniettore di DNA’, ma influenza lo sviluppo in utero, la crescita e la salute futura della prole al di là della semplice trasmissione di geni. Lo spermatozoo immaturo transita diverse settimane attraverso l’epididimo: durante questo passaggio si arricchisce di piccoli frammenti di RNA, che non codificano per proteine, capaci di interagire geneticamente con la espressione genetica del frutto del concepimento, sia nello sviluppo in utero che nella vita futura. Analogamente nel liquido seminale, prodotto nelle vescichette seminali e nella prostata vengono rilasciati piccoli frammenti di RNA con attività epigenetica marcata (sncRNA). La qualità di queste componenti ‘non genetiche’ del seme paterno dipende dalla età, dallo stato di salute, dalla esposizione a rischi individuali ed ambientali del padre.

**BOX 1 : la responsabilità del padre**

 Un topino maschio stressato per alterazione del ritmo circadiano (disturbo dell’alternanza sonno-veglia), con ridotti livelli di corticosterone, produce nel suo seme sncRNA capaci di influenzare i geni bersaglio dei Glucocorticoidi nella placenta, stimolando geni pro-aterogeni negli embrioni, con effetti avversi sulla salute cardiovascolare della prole. Se il topino rientra nell’ordinario ritmo veglia-sonno, non vi sono più effetti avversi nella prole.

Analogamente un topino messo per 30 giorni ad una dieta ricca di grassi e colesterolo, produce nel suo seme sncRNA che attivano percorsi pro-aterogeni nelle strutture dei vasi cardiaci delle figlie femmine: due nuovi geni pro-aterogeni, Ccn1 e Ccn2, favoriscono lo sviluppo di aterosclerosi nelle figlie femmine regolando l'espressione del gene pro-aterogeno nelle cellule endoteliali. Se il topino torna a dieta ‘magra’ questi effetti avversi non si verificano.

 Il 20% della varianza della obesità dei bambini è associato all’obesità della madre, ma anche il padre contribuisce a questo rischio per il 6,5%. Oltre ai geni di predisposizione all’obesità sia nei topi che negli umani il seme paterno trasmette uno specifico tipo di sncRNA, i transfer RNA mitocondriali (mt-tRNA) capaci di influenzare la salute metabolica e cardiovascolare della prole.

[**Teperino R. et al.** Epigenetic inheritance of diet-induced and sperm-borne mitochondrial RNAs.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38839949/) Nature. 2024 Jun;630(8017):720-727. doi: 10.1038/s41586-024-07472-3. Epub 2024 Jun 5.PMID: 38839949

In conclusione i padri non trasmettono solo geni e DNA nucleare, bensì molecole capaci di influenzare sviluppo e salute della prole, modificandone la espressione genica.

Stile di vita e salute del padre nel momento del concepimento hanno un’importanza rilevante sullo sviluppo della prole. Si tratta di meccanismi reversibili: il topino rimesso a dormire tranquillo, che fa una dieta sana ed un buon esercizio non trasmette più effetti perniciosi sulla prole.

Non è una scoperta di poco conto: nelle malattie multifattoriali con forte componente ereditaria (vediamo la celiachia che ha una incidenza di ricorrenza nei familiari di primo grado dal 10 al 28%) la componente ‘genetica’ della ereditarietà spiega non più del 50% della trasmissione. Altri meccanismi, di tipo regolatorio sulla espressione genica, sono da esplorare per comprendere la familiarità della maggior parte delle malattie ad eredità non mendeliana.

La madre ovviamente ha una funzione prevalente in questi percorsi epigenetici, ma solo una recente scoperta ha attribuito anche al padre, queste responsabilità. Dunque concepire è una azione che necessità responsabilità da parte del padre e della madre ugualmente. Non trascuriamo dunque di esplorare la salute e la condizione dei padri nelle schede familiari dei nostri bimbi.

**La vita in grembo**

 L'essere vivente nasce dalla produzione di due cellule originate dalla divisione dell'ovocita fecondato. In questa fase contiene ovviamente i 25.000 geni dei genitori, ma anche le decine di migliaia di molecole che condizioneranno la espressione genica del nascituro. Nelle primissime fasi della vita, i primi giorni, avvengono la maggior parte delle attività epigenetiche che descriveranno l'essere vivente fino all’età adulta. I geni, cioè il DNA, sono depositati nel nucleo cellulare bene avvolti in gomitoli; per renderli funzionanti bisogna svolgere i gomitoli, stendere il filo del DNA, farne copia e trasmettere alla fabbrica di proteine che c' è in ogni cellula (i Ribosomi). La regolazione epigenetica stabilisce chi è quando leggere un gene dal gomitolo e renderlo attivo biologicamente. Fase delicatissima regolata in utero sia dalla madre, ma anche, come abbiamo visto,  dai fattori epigenetici paterni.
Ma la interazione biologica tra madre e feto è basata su di una incredibile azione interattiva. La madre fornisce al feto sue proprie cellule, ma il feto trasmette alla madre, cellule staminali, originaste dal padre e dalla madre, che colonizzato il corpo materno, e specie il tessuto cerebrale, creando un chimerismo cellulare: una madre possederà, per tutta la vita, cellule del figlio generate a metà da lei stessa, e da altra metà dal padre. E' un vero trapianto eterologo, che garantisce la benevolenza eterna della madre verso i figli. Non vi sono surrogati: si può anche vivere con il cuore di un maiale ma non si può mai ignorare la madre biologica.

***BOX 2: Il Chimerismo Materno-Fetale***

Non importa se hanno partorito da tempo: le madri raccontano spesso di sentirsi come se il proprio figlio fosse sempre parte di loro. È davvero così, e non solo per ragioni affettive.

Durante la gravidanza un piccolo numero di cellule del feto attraversa la placenta per entrare nella circolazione sanguigna della madre e annidarsi nei tessuti. Il fenomeno, detto di microchimerismo, è diffuso tra i mammiferi e garantisce la sopravvivenza della specie.

Il microchimerismo fetale è la presenza di cellule staminali fetali nel corpo della madre e di cellule materne nel corpo del feto. Si tratta di uno scambio bidirezionale di cellule che avviene durante la gravidanza e che permette la coesistenza di due individui geneticamente diversi ma anche parzialmente simili. Durante la gestazione, e già a partire dalla 7^ settimana, una popolazione di cellule staminali fetali migra nel flusso sanguigno materno e ci resta per sempre. Non si tratta soltanto del senso di appartenenza affettiva ma del costante scambio organico di cellule dal feto per 40 settimane, con effetti particolarmente protettivi per il suo benessere psico-fisico. Dopo il parto restano nella circolazione sanguigna materna come un “tatuaggio” indelebile e si integrano nei tessuti.  Una donna conserva per sempre cellule staminali fetali di ogni precedente gravidanza, anche di quelle interrotte. Questo complesso e sofisticato scambio potrebbe quindi avere un significato essenziale per la sopravvivenza della madre, del feto e della stessa specie umana.

Molecular Human Reproduction, vol. 21, n. 11, nov 2015

BioEssays Vol 37, n.10 Ott 2015 Fetal microchimerism and maternal health: A review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb

**La nascita: uscire alla luce**

Leopardi si sbagliava: non è *'segno di morte il nascimento'*, è invero un sofferto e necessario atto di generazione. I meccanismi dolorosi del parto hanno tutti una funzione specifica programmata per far passare il nascituro da un ambiente liquido ad un ambiente asciutto, in cui l'aria espande i polmoni spingendo fuori i liquidi. Una serie di molecole (per esempio le citochine, essenziali per la difesa immunitaria) vengono attivate dal passaggio nel canale del parto, durante il quale il nato ingerisce una frazione del microbioma materno, che lo protegge dal primo giorno di vita.
Benevolenza è rispettare i tempi della donna e non sottoporla a misure invasive senza la reale necessità di proteggere la vita sua e del nato. Statisticamente non è possibile che si nasca più spesso di venerdì che di domenica. Le donne non hanno un calendario prefissato. Per fortuna gli ostetrici stanno sempre più coltivando attenzione verso le donne utilizzando metodi obiettivi per seguire con pazienza il progresso del parto, ma anche le donne hanno bisogno di essere preparate ad affrontare una dolorosa generazione senza lasciarsi indurre a richieste di interventi invasivi.

**Il nutrimento dell'amore**

Il simbolo dell’amore materno è la immediata offerta del seno al neonato. La madre, con le prime gocce di latte, lo vaccina mediante le immunoglobuline contro le malattie infettive, ma trasmette con il latte sia i nutrienti essenziali allo sviluppo, specie quello del cervello, ma anche ormoni, citochine molecole regolatorie.  Si sa che la madre *'trasfetta'* il neonato con particelle simili ai virus, dette esosomi, che contengono gli RNA di programmazione dello sviluppo metabolico e cellulare. Dunque non solo nutrimento, ma un complesso programma di sviluppo specifico della specie, non certo sostituibile da un latte artificiale di una altra specie vivente. Il latte umano contiene lipidi complessi che il bimbo utilizza, senza scomporli, per costruire le pareti delle cellule e le strutture cerebrali, che avranno per tutta la vita molecole ottenute dal latte materno. Ma, ben oltre la biologia, il rapporto diadico che si consolida con l'allattamento permane per tutta la vita.

**La straordinaria ascesa dello sviluppo**

Regge il capo, sorride, segue la luce.... un meraviglioso processo di sviluppo di capacità biologiche e relazionali, che hanno bisogno, ogni giorno, della dedizione dei genitori. Richiedono tanta curiosità da parte loro, ma anche tanta, tanta pazienza ed attenzione. I bambini non sono di cristallo, ma morbidi e quasi infrangibili: possono avere 3 cicli di sonno ogni notte, ed alle 3 del mattino stare svegli come se fosse mezzodì; bisogna comprendere, e non rispondere con l'ansia di non essere adeguati. Una interazione tranquilla e serena, il rischio più serio per un bambino è non essere amati. Un bambino non è un costo, ma un vero investimento di umanità futura.

**Da due a tanti:  la socialità**

Ed ora cammina, parla, riconosce l' estraneo, ha bisogno di incontrare altri bimbi. Interagire, talora in modo poco socievole, ma presto comprende la necessità della socialità, che lo aiuta a sviluppare, a parlare, a comprendere, a gestire le emozioni al di fuori della diade o meglio della triade mamma padre bimbo. Il contatto con altri bimbi, con adulti, con animali domestici facilità lo sviluppo della indipendenza relazionale del bambino e la sua capacità di resilienza di fronte ad inattese difficoltà che non lo vedono più soggetto unico di attenzione, ma parte integrante della comunità.

**L'avventura dell'apprendimento: la scuola**
La scuola non è un deposito, né un intrattenimento: l' apprendimento è una esigenza dello sviluppo. I neuroni hanno bisogno di conoscere per sviluppare i miliardi di connessioni tra di loro che ci fanno animali complessi e poi *Homo Sapiens*. La scuola è una esigenza indifferibile per il bambino che lo condizionerà per tutta la vita. Questa straordinaria funzione non può e non deve essere limitata da regolamenti difensivi che talora proteggono gli operatori e meno i bambini. Misure igieniche restrittive, che non hanno alcuna base scientifica, possono bloccare o limitare la interazione, la condivisione, il gioco, la socialità. Nella scuola deve riprendere la gioia tollerante della interazione tra i bimbi. La consolidata *'ipotesi igienica'* ha dimostrato, senza ombra di dubbio, che la interazione fisica tra bambini e con animali nelle prime epoche della vita, diminuisce il rischio di patologie immuni ed allergiche nella età adulta.

In tutto il mondo la scuola, ed in special modo quella primaria, è il sentiero principale per il progresso dello sviluppo del bambino: non solo conoscenza, ma relazione, resilienza, socialità, sviluppo di autostima: una vera palestra per il benessere dei bambini. Le insegnanti e gli insegnanti debbono, ogni giorno, attraverso la loro fatica, comprendere quale prezioso strumento è stato loro affidato e mai scoraggiarsi di fronte alle risposte ingrate ed inattese degli scolari. A quelli ‘a rischio’ dovranno dedicare maggiore attenzione: il medico ha successo se cura il malato, non solo se accompagna il sano.

**Mantenersi in salute**Nutrizione, ambiente e comportamenti sono i determinanti principali del mantenimento della salute. Se mi chiedessero quale investimento fare per garantire la salute dei bambini direi di investire prioritariamente nella scuola e poi nella sanità. La conoscenza protegge la salute. Iniziando da una sana alimentazione, basata, sin dallo svezzamento, sui nutrienti naturali della Dieta Mediterranea, patrimonio immateriale della umanità.  Bambini allevati con questi alimenti (specie cereali, legumi, pesce, verdure, frutta ed olio d'oliva) hanno minor rischio di sviluppare patologie croniche di quelli nutriti con cibi industriali, *baby foods*, o diete carnee.

E conta molto l’attività fisica a tutte le età: i bimbi in età prescolare la fanno spontaneamente per la loro innata ricerca del movimento, mentre già in età scolare si comincia a ridurre significativamente l’attività fisica. E’stato finanche notato che, in alcune scuole, per limiti della struttura, l’ora di educazione fisica si svolge in classe con una lezione. La sedentarietà è un fattore di rischio consistente di sviluppo di obesità e disturbi metabolici collegati. Inoltre il bimbo che è precocemente sovrappeso tende a godere meno frequentemente del bambino normopeso dell’attività fisica ed anche del gioco di squadra, aumentando così il suo rischio di obesità. Insegnanti consapevoli dovranno dedicare più energie al bambino che si muove poco, rispetto al piccolo campione.

**BOX 3: Cultura è Nutrimento**

Crescita e sviluppo non hanno solo una componente organica, bensì anche una determinante componente relazionale e sociale. Il bambino, lo scolare ed il giovane hanno bisogno, come della nutrizione, anche del nutrimento culturale e sociale. Per questo sono stati analizzati i livelli di partecipazione culturale di giovani adulti secondo i seguenti criteri:

* partecipazione a corsi di istruzione e/o formazione
* abilità linguistiche
* lettura di libri, quotidiani, riviste settimanali e periodici;
* fruizione delle tecnologie dell’informazione e della comunicazione
* abilità pratiche: preparare confetture di frutta, ortaggi, lavori di manutenzione in casa, restaurare mobili o oggetti della casa, curare l'automobile, moto, motorino, bicicletta, giardinaggio, uno sport;
* propensione a svolgere attività artistiche e/o amatoriali
* Tra le persone di 18-24 anni, la quota con un livello di partecipazione bassissimo (livello uno) è di circa il 2,5% a Nord, ed è, invece, del 9,6% nell’Italia meridionale e del 10,2% nell’Italia insulare ossia circa il triplo di quella del resto del Paese. I livelli di partecipazione culturale medi o alti sono sempre migliori nel Nord del Paese rispetto a Sud ed isole. Questo dato è sconfortante perché si riferisce ai giovani che debbono essere i maggiori fruitori di cultura.
* Vivere al Nord o al Sud del Paese comporta una differenza di genere: la differenza tra la quota di donne con livello uno di partecipazione è, infatti, di circa 3 punti percentuali al Nord, diventa di 5 punti percentuali al Centro e di ben 10 punti percentuali al Sud.

Livelli di partecipazione alla vita della cultura in Italia. Adolfo Morrone Istat-SDS/D Tullio De Mauro Università di Roma “La Sapienza” Fondazione Mondo Digitale Roma 2008

**La malattia**

Una alterazione dell’equilibrio metabolico e cellulare

Le mutazioni genetiche ci hanno fatto passare da esseri monocellulari semplici, ma eterni, che si replicano copiando se stessi all’infinito, allo sviluppo progressivo di esseri multi cellulari, nei quali le mutazioni continue del patrimonio genetico sono la molla della evoluzione, perfezionando meccanismi cellulari e biologici e correggendo ed eliminando gli errori di replicazione. Siamo diventati *Homo Sapiens* attraverso miliardi di mutazioni nei millenni: ma non sempre la mutazione di un gene porta ad un effetto positivo, talora, raramente rispetto alle migliaia di mutazioni che ci perfezionano, una mutazione altera la funzione di una proteina, di un processo metabolico, di una funzione importante per mantenere la salute. Ecco la malattia: pegno del nostro progressivo e continuo perfezionamento. Oltre alle rare malattie originate da una alterazione di uno specifico gene, le patologie comuni sono frutto di una alterata modifica del nostro rapporto col cibo e con l’ambiente. Entrambe utilizzano meccanismi epigenetici per modificare la espressione di geni che alterano funzioni importanti per mantenersi in salute. Basta pensare alla allergia, che è una riposta eccessiva, e spesso mal controllata, nella gestione ‘tollerante’ di antigeni contenuti in alimenti o nei pollini o nell’ambiente.

 Modifiche epigenetiche, insieme a specifici profili di geni dell’immunità, sono responsabili della intolleranza permanente al glutine, la celiachia, che causa una riposta auto-inflitta (auto immunità) quando l’individuo è esposto all’alimento più comune nel nostro mondo, il grano.

**La patologia invalidante**

Esiste la diversità, esiste la diversità nel mondo vegetale, animale e nell’uomo. Un bambino può nascere con un profilo cromosomico diverso dalla maggioranza: richiede benevolenza nell’essere accettato e gestito secondo le sue peculiari esigenze, al fine di proteggere non solo la sua salute, ma specie la sua qualità di vita.

Ed il mondo dell’handicap ci ha mostrato, recentemente alle Olimpiadi, le straordinarie e peculiari capacità che ha l’essere vivente di partecipare alla vita attiva secondo le sue personali capacità, spesso strabilianti. Basta pensare a giovani privi di arti che vincono gare di nuoto… e tanti altri.

**Le cure innovative**
Straordinari progressi nella cura delle malattie: quando ho iniziato a svolgere l’attività di pediatra in ospedale, nel 1971, avevamo un cappella, ove pregare che il bambino affetto la leucemia non soffrisse troppo e troppo a lungo. Ora, nello stesso ambito, si lavora, si combatte e si vince contro la leucemia ed altri tumori infantili, nella stragrande maggioranza dei casi.

Ora è possibile recuperare cellule dal paziente malato, coltivarle in laboratorio e correggere con metodi di ingegneria genetica l’errore genetico che è alla base della malattia. Queste cellule ‘guarite in laboratorio’, vengono re infuse nel paziente, che non avrà più bisogno di chemioterapie invalidanti. Il sistema CRISPR/Cas9 si basa sull'impiego della proteina Cas9, una sorta di forbice molecolare in grado di tagliare un DNA bersaglio, che può essere programmata per effettuare specifiche modifiche al genoma di una cellula, sia questa animale, umana o vegetale.

**BOX 4: Traguardi raggiunti e promesse imminenti per l’editing genomico**

Con la terapia genica si può intervenire modificando le funzioni dei geni alterati che causano gravi patologie attraverso inserzioni e delezioni di frammenti di DNA.

[CRISPR-Cas9](https://www.osservatoriomalattierare.it/crispr-e-l-editing-genomico-per-le-malattie-rare) è un sistema formato da enzimi che tagliano il filamento originale dannoso del DNA e da brevi sequenze di nuovo DNA in grado di legarsi alla sequenza di DNA colpita da mutazione, correggendo, di fatto, l’errore. Le sequenze Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (in una sigla, CRISPR) sono state scoperte nei batteri all’interno dei quali svolgono una funzione protettiva nei confronti delle infezioni. Questo modello ha consentito un incredibile balzo in avanti alla tecniche di [ingegneria genetica](https://www.osservatoriomalattierare.it/crispr-e-l-editing-genomico-per-le-malattie-rare/12061-crispr-la-tecnica-di-editing-potrebbe-liberare-le-generazioni-future-da-alcune-malattie-genetiche) e, oggi, le sue applicazioni *in vitro* e *in vivo* hanno prodotto risultati di enorme portata.

Patologie ematologiche non oncologiche

La [beta-talassemia](https://www.osservatoriomalattierare.it/talassemia), l’anemia falciforme, l’anemia di Fanconi e l’anemia di Diamond-Blackfan, insieme alla trombocitopenia e all’[emofilia](https://www.osservatoriomalattierare.it/emofilie) sono i maggiori campi di sfruttamento della tecnica CRISPR-Cas9 al di fuori del settore oncologico. Nella Talassemia, sfruttando le cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs), è possibile, grazie al sistema CRISPR-Cas9 un ripristino della produzione delle catene di beta globina (HBB), essenziali per la sintesi di emoglobina. Una volta reinfuse nel paziente, le iPSCs ingegnerizzate iniziano a produrre nuove cellule ematopoietiche sane. Anche nel caso dell’anemia falciforme, la tecnica CRISPR-Cas9 ha prodotto interessanti risultati, prendendo a bersaglio il gene *HBB*, responsabile della malattia. Nei pazienti con anemia di Fanconi sono state le cellule somatiche ad essere riprogrammate in iPSCs mentre per l’anemia di Diamond-Blackfan il risultato più promettente è legato all’inattivazione del gene *tp53* negli eritrociti.

Patologie ematologiche oncologiche

Il maggior problema riconducibile ai linfomi rimane il rischio di recidiva e refrattarietà al trattamento. Il ricorso al sistema CRISPR-Cas9 è volto sostanzialmente all’approfondimento dei meccanismi di resistenza alla terapia farmacologica e all’identificazione dei bersagli terapeutici ideali. Similmente, per quel che riguarda il [mieloma](https://www.osservatoriomalattierare.it/mieloma-multiplo), la metodica CRISPR-Cas9 è stata impiegata per silenziare *MUC1-C* al fine di bloccare la progressione tumorale. Le leucemie sono un terreno di prova unico per la CRSIPR-Cas9, sfruttata sia per l’editing genomico *ex vivo*, sia per veicolare versioni funzionali dei geni all'interno di linee cellulari *in vitro*, con un consistente aumento di pubblicazioni in materia, centrate non solo su protocolli di silenziamento genico ma anche di inserzione di sequenze genetiche a scopo terapeutico.

La tecnica CRSIPR-Cas9 sta offrendo spunti di ricerca anche nella lotta ad altre patologie ematologiche quali la malattia granulomatosa cronica, l’infezione da [HIV](https://www.osservatoriomalattierare.it/hiv) o EBV o la malaria, confermando il suo alto grado di versatilità e l’estrema potenzialità d’azione in chiave terapeutica per patologie che fino a qualche anno fa non avevano cura.

[*British Journal of Hematology*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27619566?dopt=Abstract), Ricercatori del Brown Foundation Institute of Molecular Medicine for The Prevention of Human Diseases di Houston,

**Vediamo ora miracoli**

I MIRACOLI ! Condussero da lui un sordo che parlava a stento poi, alzando gli occhi al cielo, sospirò e gli disse: "*Effatà!"*

**Effatà**: un bambino sordo muto, che ha integri i meccanismi del linguaggio, ma non può parlare perché inibito dalla mancanza dell’udito, riceve un micro impianto nelle zone cerebrali che comandano i muscoli (centinaia) coinvolti nella espressione del linguaggio, ed un programma di intelligenza artificiale intercetta i segnali cerebrali dell’intenzione a parlare, ed il bambino inizia a parlare a 120 parole al minuto.

256 microelettrodi wireless inseriti nel giro pre-centrale, ove si comandano le attività motorie della parola, rilevano segnali di ‘intenzione a parlare’.
I segnali vengono interpretati dalla Intelligenza Artificialeper assemblare semplici fonemi.
I fonemi vengono poi combinati da IA in parole compiute. Il programma IA riesce a ‘leggere’ dal cervello 120 parole al minuto con una accuratezza del 97%.
La IA permette di emettere parole con la cadenza propria della persona.

n engl j med 391;7 nejm.org August 15, 2024

***Alzati e Cammina:*** un bambino con una paralisi spastica che gli ha impedito fino a 5 anni di camminare e stare in piedi, oggi indossa una tutina robotizzata che lo sostiene e con un programma di intelligenza artificiale, intercetta l’intenzione del movimento del bambino e lo sostiene nel passo da lui desiderato.

Un esoscheletro con otto motori: due sull’anca, uno al ginocchio e uno alla caviglia su ciascuna gamba. Il robot Atlas 2030 è stato progettato dall’azienda spagnola Marsi Bionics, esperta in “abilitazione del cammino umano” e fa parte di RoboKId, il progetto di ricerca che ora valuterà la fattibilità, l’intervento e l’impatto di un approccio pronto...

Atlas 2030 è il primo esoscheletro per la neuro riabilitazione motoria dei bambini tra i 4 e i 10 anni. L’Italia per ora ne possiede uno, che è stato presentato all’Irccs San Raffaele di Roma. La struttura aiuterà i più piccoli a camminare e giocare con le proprie gambe.

Atlas può essere utilizzato nei casi di paralisi cerebrale infantile, lesioni del midollo spinale, atrofia muscolare, distrofia muscolare, miopatie e diverse malattie neuromuscolari

Un esoscheletro per pazienti con atrofie muscolari, portatile in grado di migliorare la qualità della vita dei piccoli è disponibile al Reparto Materno-Infantile dell’Ospedale di Sant Joan de Deu, a Barcellona.

**Generosità nella cura**

Gli straordinari progressi della scienza, frutto della dedizione appassionata e moralmente motivata dalla attenzione verso il malato, non possono avere successo, nel bambino, come nell’adulto e nell’anziano, senza la relazione benevole ed appassionata verso il paziente, al centro dell’attività dell’operatore sanitario.

Ma non è solo una dimensione etica: è vantaggio del medico che il paziente stia meglio e sia personalmente soddisfatto delle cure: è in fondo il prodotto del lavoro dell’operatore sanitario. Lunghi anni di studio ed esercizio professionale sono finalizzati, in termini brutalmente econometrici, al miglioramento della vita del paziente, alla sua ripresa di una qualità di esistenza accettabile, alla collaborazione per limitare i danni prodotti dalla patologia.

Tutto questo non è denaro e non può essere misurato col denaro: è infintamente più prezioso, per il medico stesso, dell’oro e dei preziosi. E’il motivo della sua vita e della sua esistenza.

Troppo spesso i limiti strutturali nel nostro prezioso Sistema Sanitario Nazionale non facilitano l’accesso e l’uso dei presidi disponibili per la cura del paziente. Per questo, fin dal 1990 il Ministero della Sanità, attivò un programma di *‘Sanità Amica’* per facilitare l’accesso e la umanizzazione delle cure.

Questo progetto, ancora di straordinari attualità è basato su 4 azioni organizzative e relazionali:

1. *La semplificazione delle procedure:* eliminando adempimenti che non rispondono a necessità sostanziali, evitando spostamenti e ritorni, per adempimenti burocratici e riesaminando la necessità di autorizzazioni preventive per procedure ordinarie
2. *La Umanizzazione e personalizzazione dei rapporti:* sensibilizzando il personale a diretto contatto con i cittadini, a trattare con umanità, calore e comprensione i malati e con cortesia e professionalità, promuovere tecniche di *"nursing"* personalizzato, istruendo il personale al colloquio ed al contatto con gli utenti e gratificando il personale meritevole con opzioni ed agevolazioni
3. *Organizzare spazi e servizi destinati agli utenti:* migliorare le sale d’attesa, i sistemi di accettazione, l’assistenza ai degenti ed il confort per i visitatori
4. *Valutare il gradimento ed il consenso dei cittadini verso i singoli servizi:* facilitare le segnalazioni da parte degli utenti ed incoraggiarli a partecipare alla valutazione dei servizi, anche pubblicizzando i risultati della valutazione periodica della qualità dei servizi

Il successo della cura dipende anche molto dalla qualità delle relazioni dirette con gli operatori, dalla empatia che si stabilisce con il curante ed infine dalla ‘gentilezza’ (Papa Francesco) con cui si intessono le relazioni di cura.

Da *Homo Sapiens* ad *Homo Sientens*

*Circa 13.800 milioni di anni fa si formò l’Universo e 9.000 milioni di anni dopo si creò la Terra, il pianeta azzurro dove 3.800 milioni di anni fa nacque una speranza di vita unicellulare. Solo 2.500 milioni di anni dopo comparvero i primi organismi pluricellulari nel nostro pianeta; le cellule inventarono la morte e cominciarono a dialogare tra di loro, e da questa conversazione sorse una esplosione di vita. Gabriel Garcia Marquez ci ricorda che dovettero trascorrere ancora 380 milioni di anni perché una farfalla imparasse a volare ed ancora 180 milioni di anni per fabbricare una rosa senza altro impegno che di essere bella, e quattro ere geologiche affinché gli esseri umani fossero capaci di cantare meglio degli uccelli e morire di amor…*

Carlos Lopez-Otin ‘La Vida en cuatro letras’. Editorial Planeta, Paidos, 2019.

All’inizio della vita esistevano solo organismi unicellulari, semplici, che si replicavano facendo copie esatte del loro materiale genetico: dunque organismi eterni, come una medusa che se viene tagliata in due genera due meduse. Il sistema complesso di replicazione del semplice genoma portò a mutazioni che o facevano eliminare la cellula o la facevano sviluppare. Così sorsero organismi pluricellulari che con il sistema di mutazioni, che implicavano nascita e morte di cellule, avviarono la strada alla formazione di organi, tessuti, cervelli….

Siamo Homo Sapiens per il frutto evoluzionistico inarrestabile delle mutazioni.

**Mutazioni difficili da riparare**

Ogni giorno ciascuna cellula del nostro corpo, durante il gigantesco processo di copia del patrimonio genetico, di tremila milioni di molecole del genoma, è esposta a circa settantamila mutazioni, causate dalla radiazione ultraviolette, agenti chimici ed ambientali o, semplicemente, dalla instabilità del materiale genetico. La stragrande maggioranza di queste mutazioni non provocano alcun danno o sono efficacemente riparate dai molteplici sistemi di correzione del materiale duplicato di cui dispone la cellula. Molte altre mutazioni ci fanno evolvere, migliorare, diventare più capaci, più belli. Sentire. Da *Homo Sapiens* ad Homo *Sientens*, capace di emozioni.

Alcune mutazioni, trasmissibili o occasionali, provocano un danno ad uno dei sette meccanismi che garantiscono la nostra salute.

La malattia Umana ha le sue radici nel rischio che abbiamo dovuto assumere quando, più di mille milioni di anni fa, si è generata la grande transizione da esseri unicellulari, il cui unico sogno era dividersi per crearne altri uguali, ad esseri pluricellulari, come siamo noi.

Senza questo rischio, saremmo una infinita collezione di microbi, senza nostalgia o melanconia, ed anche senza poesia e senza felicità

Ma il genoma, contenuto in ogni cellula, è la nostra banca di informazione, è la nostra biblioteca. Sono i meccanismi di prelevamento e lettura di ciascuno dei nostri geni che attivano la funzione di quel gene, attraverso la sua espressione. Sono dunque i processi epigenetici alla base del nostro stato quotidiano di salute. Le modifiche epigenetiche sono continue, milioni in ogni istante, e dipendono dalla alimentazione, dalla temperatura, dalla attività fisica ma anche dalle emozioni che sperimentiamo. In conclusione, con Carlos Lopez-Otin, siamo molto più del risultato dei nostri geni, bensì di una complessa interazione con l’ambiente e con gli esseri viventi che ci circondano.

La chiave della vita e del benessere è profondamente radicata nel rapporto di benevolenza che riusciamo ad esprimere col mondo fuori di noi.

**A senis latere numquam discederem**

…… *ego autem a patre ita eram deductus ad Scaevolam sumpta virili toga, ut, quoad possem et liceret,* ***a*** *senis latere numquam discederem; itaque multa ab eo prudenter disputata, multa etiam breviter et commode dicta memoriae mandabam fierique studebam eius prudentia doctior.* (Cicerone - Laelius de amicitia)

…. io, poi, presa la toga virile, ero stato condotto dal padre mio a Scevola con l'intenzione che, finché potessi e mi fosse consentito, non mi allontanassi mai dal fianco del vecchio, e così molte cose da lui con sapienza discusse, molte dette con brevità e garbo, le mandavo a memoria e mi studiavo di farmi con la sua esperienza più dotto.

**Rispetto dell’anziano**

Il processo di invecchiamento è la naturale continuità dello sviluppo di una vita complessa ed articolata in miriadi di esperienze. La medusa non invecchia, i batteri non invecchiano: gli organismi pluricellulari che si sono evoluti attraverso miliardi di mutazioni (evoluzioni) genetiche ogni giorno replicano il loro patrimonio genetico in ogni cellula nuova e sono sottoposti a migliaia di mutazioni, che non riescono più a riparare in ogni caso. I sistemi di riparazione del DNA avvertono sensi di stanchezza con gli anni e così migliaia di cellule vanno progressivamente al deterioramento ed all’autodistruzione. Iniziamo a perdere cellule e strutture muscolari (la sarcopenia) ma perdiamo anche ogni giorno migliaia di cellule cerebrali: la velocità di sintesi di nuove cellule con il rinnovo dei tessuti rallenta e diventiamo più fragili: basta pensare all’osteopenia ed osteoporosi che causano tante fratture per caduta.

Ma, più di tutto, i sistemi di controllo dei nostri oncogeni diventano meno efficaci, e siamo dunque esposti allo sviluppo di cloni di cellule ‘egoiste ed indisciplinate’ che originano il tumore.

**BOX 5: RALLENTARE IL DETERIORAMENTO DELLA STRUTTURA**

Il processo naturale di senescenza provoca un'[atrofia muscolare](https://www.my-personaltrainer.it/Sintomi/Atrofia_muscolare)**generalizzata**(l'atrofia [muscolare](https://www.my-personaltrainer.it/fisiologia/muscolo-scheletrico.html) è una riduzione del volume dei muscoli e del numero totale delle [fibre](https://www.my-personaltrainer.it/Importanza-della-fibra-alimentare.htm) muscolari) ed un **peggioramento della qualità del**[tessuto muscolare](https://www.my-personaltrainer.it/fisiologia/muscoli.html), peggioramento le cui peculiarità sono: la sostituzione del muscolare con [tessuto adiposo](https://www.my-personaltrainer.it/fisiologia/tessuto-adiposo.html), l'aumento della percentuale complessiva di tessuto fibroso, i cambiamenti nel [metabolismo](https://www.my-personaltrainer.it/metabolismo_basale.htm) della cellulare muscolare, l'aumento della fragilità dei muscoli, la degenerazione della [giunzione neuromuscolare](https://www.my-personaltrainer.it/fisiologia/placca-neuromuscolare1.html) e il maggior [stress](https://www.my-personaltrainer.it/allenamento/fitness-terapia-l-attivita-motoria-e-una-potente-arma-conto-lo-stress-l-ansia-e-la-depressione.html) ossidativo a carico della cellula muscolare.

Per rallentare questi processi è indispensabile l'**esercizio fisico costante** ed un'**alimentazione che risponde alle esigenze del tessuto muscolare dell'anziano**. Questi interventi riescono a contrastare e rallentare il fisiologico declino della massa e della forza muscolare (sarcopenia).

### L’alimentazione ideale per l’anziano è la Dieta Mediterranea, con una riduzione relativa di calorie totali, anche legata alla minore dispersione per attività fisica, con particolare attenzione alle fonti di Proteine e Calcio e preferendo, tra i grassi, l’olio d’oliva.

L'esercizio fisico è un modo per utilizzare i muscoli; l'utilizzo dei muscoli è fondamentale per mantenere o, se l'utilizzo è intenso, migliorare la loro massa e la loro forza. Secondo il parere degli esperti, per contrastare la sarcopenia, l'esercizio fisico dovrebbe:

* Comprendere **allenamenti per la forza** e **allenamenti per la resistenza**;
* Effettuarsi **almeno un paio di volte a settimana**;
* **Coinvolgere tutti i più importanti distretti muscolari**, quindi gambe, braccia, petto, [spalle](https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/spalla.html), [schiena](https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/materassi-per-la-schiena-i-10-migliori-del-2023.html) e addome.

**Il corpo si ferma**

 La consapevolezza è l’unico approccio ‘umano’ all’avvicinarsi del termine di funzionamento del corpo. Essere in vita significa avere coscienza di sé: poter respirare, sentire, percepire il mondo circostante. Un corpo che sembra sopravvivere mediante una macchina è un complesso di ossa e muscoli movimentati meccanicamente: non è vita. Quando l’essere umano perde l’autonomia delle sue funzioni vitali e non ha coscienza di sé non ha bisogno di essere manipolato per dimostrare che è in vita, se basta spingere un interruttore e la scena si spegne. L’accanimento terapeutico è talora motivato più dalla mancata accettazione della evoluzione del processo biologico che alla *pietas* verso il paziente, che ha bisogno di essere amorevolmente accompagnato al destino che il suo stesso corpo ha raffigurato.

 Ma la sofferenza, l’handicap, il dolore terribile sono tutti segnali di vita e non possono, proprio dal punto di vista biologico e molecolare, giustificare l’accelerazione di un processo di morte. La scienza ora propone una serie di misure palliative volte a moderare il dolore e la sofferenza ed a rendere più sopportabile lo stato di limite del corpo deteriorato: è necessario comprendere che, finché c’è coscienza di sé, non è comprensibile la scelta operativa verso la interruzione della vita. Il medico è legato al chiaro vincolo del giuramento di Ippocrate ed ha il dovere di offrire il miglior livello di cure palliative di cui possa disporre nel suo o in altri contesti.

**BOX 6: DOLORE PROLUNGATO DOPO UNA PERDITA**

Perdita significa sofferenza, talora insopportabile, per in familiari: è stata appena descritta sul *New England Journal of Medicine* nel 2024, una sindrome di patologia psichiatrica severa originata dalla perdita di una persona cara.

C’è stata confusione sulla differenza tra disturbo da lutto prolungato e dolore normale e continuo. Questa confusione è comprensibile perché la persistenza della tristezza e del desiderio per la persona deceduta è solitamente di lunga durata dopo la morte di una persona cara e qualsiasi sintomo del disturbo da lutto prolungato può persistere. Periodi di dolore intenso si verificano comunemente in ondate associate a date di anniversari, vacanze familiari o altri ricordi della perdita. L'attivazione delle emozioni, incluso il pianto, può verificarsi quando ai pazienti viene chiesto della persona morta.

Nel disturbo da lutto prolungato, i pensieri e i sentimenti verso la persona deceduta e il disagio emotivo correlato al dolore sono preoccupanti, persistenti, intensi e pervasivi in ​​un modo che interferisce con l’impegno in relazioni e attività significative, anche con persone che il paziente conosce e ama.

La terapia per il dolore prolungato si concentra sia sull’accettazione della perdita che sul ripristino della capacità di riattivarsi alla vita. La terapia del dolore prolungato è un trattamento integrato che enfatizza l'ascolto empatico attivo e include componenti di interviste motivazionali, psico-educazione interattiva e una serie di attività esperienziali somministrate in un ordine pianificato. Questo approccio è stato il primo trattamento sviluppato per il disturbo da lutto prolungato e attualmente vanta la base di prove più solida. L’obiettivo principale degli interventi per il disturbo da lutto prolungato è facilitare l’accettazione della realtà della perdita e affrontare gli impedimenti. La maggior parte degli interventi include anche mezzi per aiutare i pazienti a ripristinare la loro capacità di benessere (ad esempio, identificando un forte interesse o valore fondamentale e supportando l’impegno in un’attività ad esso correlata).

#### [Prolonged Grief Disorder](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2308707)

* N.M. Simon and M.K. ShearN Engl J Med 2024;391:1227-1236

Per lenire sofferenze che durano anni e talora decenni, è necessario impegnarsi benevolmente nella gestione e nella comunicazione verso i familiari.