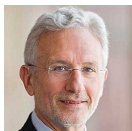


ARTICOLI ORIGINALI

# Il futuro della nefrologia italiana



**Carmine Zoccali**

*Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria*

## Introduzione

Stiamo vivendo il periodo in cui l'esercizio di prevedere il futuro è entrato nel dominio della ricerca: osservando il presente e il passato, possiamo disegnare gli scenari attraverso i quali l'esistente cambia e si sviluppa. Se vogliamo proiettarci nel domani, è necessario fissare dei punti chiave.

Primo, che cosa è e quali cambiamenti porterà la medicina personalizzata. Secondo, come evolverà l'epidemiologia e la clinica delle malattie renali nei prossimi 20 anni. Da qui ci muoveremo per descrivere il futuro prevedibile che si sta disegnando.

## La medicina personalizzata

La medicina personalizzata è un concetto antico e si identifica con il rapporto medico-paziente. Il medico formula consigli di vario tipo, dalla dieta all'uso dei farmaci in base a una serie vasta di conoscenze che vanno dalle conoscenze mediche a quelle specifiche sullo stato di salute, sulla psicologia e sui rapporti sociali dell'individuo malato. Il paziente è un "unicum" e il medico profila le opzioni diagnostiche e terapeutiche in rapporto alle caratteristiche e alle esigenze dell'individuo.

Oggi viviamo già nell'era degli "OMICS": "Genomics" (la base dell'informazione), "Proteomics" (il prodotto dell'informazione: le proteine, gli enzimi) ed infine "metabolomics" (quello che risulta dall'attività enzimatica: i metaboliti a basso peso molecolare, i prodotti). Questi "OMICS" consentiranno presto di conoscere la genetica e la fisiopatologia delle varie malattie e di comprendere come queste si integrano nel singolo individuo. Quando si arriverà al "complete omics", cioè a una mappatura completa dei processi che dal gene conduce ai prodotti metabolici, si potrà disegnare il profilo funzionale del singolo individuo. Il medico sarà in grado di formulare diagnosi esatte e di identificare esattamente l'assetto fisiopatologico della malattia in ogni fase della malattia.

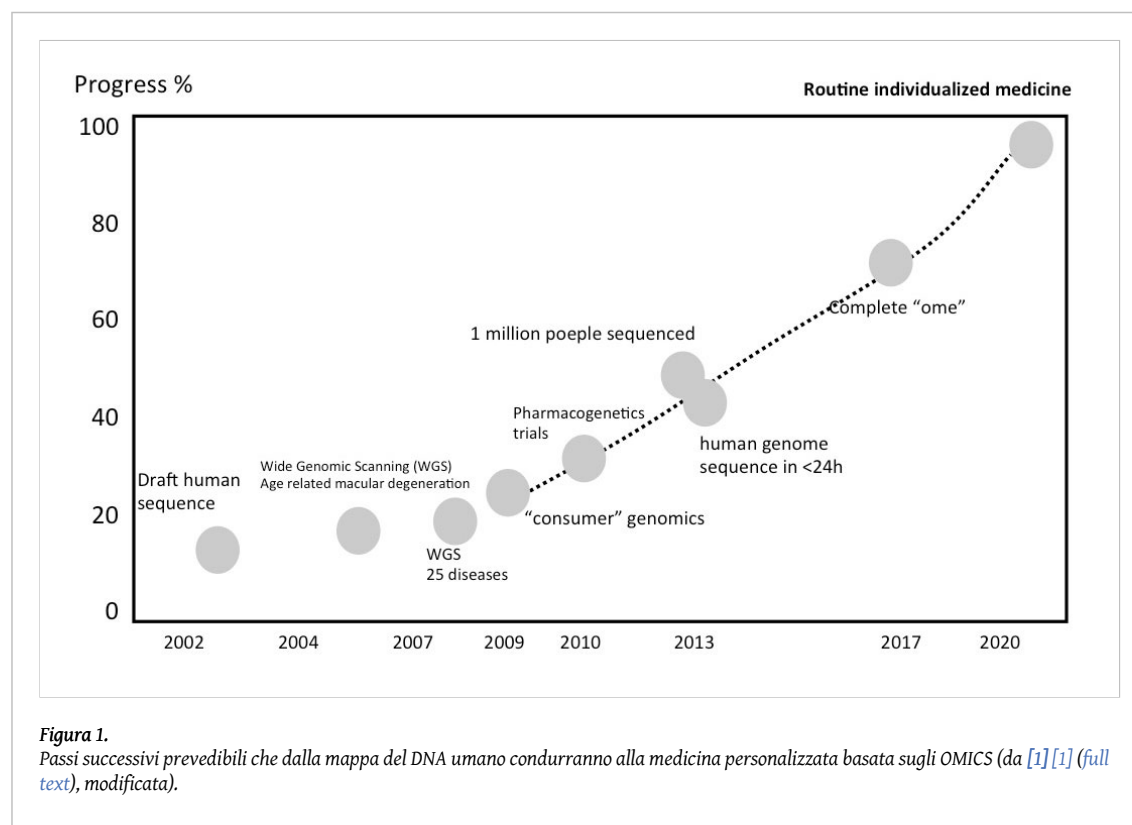
Un articolo pubblicato su Science nel 2007 presenta in forma grafica (figura 1) le linee di sviluppo della medicina nel recente passato e traccia il percorso del futuro [1] (full text), [2]. Nel 2002 Craig Venter e i ricercatori dell'istituto nazionale della salute americano (NIH) completarono il sequenziamento del DNA umano. Nel 2004 per la prima volta è stato applicato il wide genomic scanning (WGS) allo studio di una malattia, la degenerazione maculare. Nel 2007 l'uso del WGS è stato esteso allo studio di altre 25 malattie. Nel 2009 sono state prodotte le prime informazioni circa la prevedibilità dell'efficacia dei farmaci in rapporto a polimorfismi genetici. Nel 2011, è iniziata "consumer genomics" cioè la genomica portata a livello del consumatore: negli USA il sequenziamento completo del genoma è direttamente acquistabile a livello individuale. Nel 2012 è stato possibile ridurre i tempi del

sequenziamento dell'intero genoma umano in meno di 24 ore e si prevede che entro il 2013 saranno sequenziati oltre un milione di individui. Nel 2017 si avrà il "complete ome", il tracciato completo dal gene ai metaboliti. Si prevede che a partire dal 2020, o anche prima, la medicina personalizzata potrà essere concretamente applicata. Un forte segnale che quanto detto si sta già verificando è rappresentato dai costi. Inizialmente il WGS costava 1 milione di dollari per individuo. Nel 2006 Navigenics, un'azienda che ha investito sulla genomica, offrì il wide genomic scanning al prezzo stracciato di 5.000 dollari e successivamente deCODE genetics abbassò l'offerta a poco più di mille dollari. Nel 2008 twentythreeandme ha offerto il wide genomic scanning al pubblico a soli 350 dollari. Quindi i costi per questa metodica sono in caduta verticale.

Le nostre conoscenze si stanno ristrutturando e necessariamente anche l'organizzazione "del sapere e del saper fare" sono in una fase di rapido cambiamento.

## La Medicina Specialistica e la Medicina Generale: Nuovi strumenti e nuovi confini

Le specialità mediche hanno iniziato a separarsi all'inizio del XX secolo e la medicina specialistica ha raggiunto il massimo fulgore negli anni '90. Ora sono entrate in campo energie intellettuali e conoscenze che tendono a rendere tenui se non a cancellare i confini delle interspecialistici. Sempre più spesso società scientifiche formulano politiche e programmi scientifici condivisi. Anche in nefrologia c'è una grande spinta verso aree condivise da specialità diverse. Per esempio negli Stati Uniti da circa sette anni la società americana di cardiologia e quella di nefrologia hanno stabilito un consiglio scientifico comune per i problemi che riguardano l'ipertensione e il rischio cardiovascolare connesso alle malattie renali. Questa tendenza a uno stretto dialogo interspecialistico si accompagna a una progressiva frammentazione intra-specialistica. Di questo ci sono dei forti segnali anche nel giornalismo scientifico. *Lancet* per secoli è stata una rivista monolitica. *Circulation* ha gemmato altre ri-



viste che, sotto l'ombrello del giornale-madre, focalizzano su aritmie ed elettrofisiologia, genetica cardiovascolare, imaging, insufficienza cardiaca, cardiologia interventistica e su outcome e qualità. Se da un lato, quindi, le specialità si segmentano sempre di più, dall'altro nascono nuovi contenitori. Un nuovo contenitore è *PLoS*. *PLoS-one* è una nuova iniziativa della Public Library of Science, ed è completamente trans-specialistico. Si occupa di temi disparati. Nello stesso numero si possono trovare articoli su come la religione può influenzare l'acuità visiva, sulle mutazioni geniche nel cancro del polmone, o sull'immunizzazione neonatale. Temi diversi in un unico contenitore.

Questa nuova frammentazione e la nascita di nuovi contenitori scientifici che mirano a una indicizzazione globale trans-specialistica, sta cambiando il modo in cui il medico acquisisce nuove conoscenze ed approfondisce le sue competenze. È prevedibile che la medicina che sta nascendo (trans-specialistica e che utilizzerà sempre più gli OMICS) riporterà centralità al rapporto originario tra medico e paziente e renderà le conoscenze molto più fruibili. Le specialità saranno destrutturate, nascerà una nuova figura di medico che sarà necessariamente affiancato da nuovi elementi nella gestione della sanità pubblica e degli ospedali. I servizi di consulenza super-specialistica si moltiplicheranno. Il medico di medicina generale, l'internista, attraverso il calcolo del livello di rischio individuale (per esempio con il Framingham risk score o con calcolatori analoghi del rischio di malattia renale cronica) già ora possono fare previsioni a distanza di dieci o venti anni sul futuro cardiovascolare e renale dei loro pazienti. L'impiego di questi calcolatori di rischio attualmente è poco informativo nei pazienti a basso rischio. La genomica ha grandi potenzialità per raffinare le previsioni in questa categoria. ILLUMINA, una compagnia californiana in rapida ascesa, partendo da una piattaforma di 2462 geni, ha identificato combinazioni di 40-60 geni, attraverso le quali si riesce a definire, con ragionevole precisione, qual è il rischio individuale all'interno della categoria di soggetti a basso rischio [3].

## Come evolverà l'epidemiologia clinica delle malattie renali

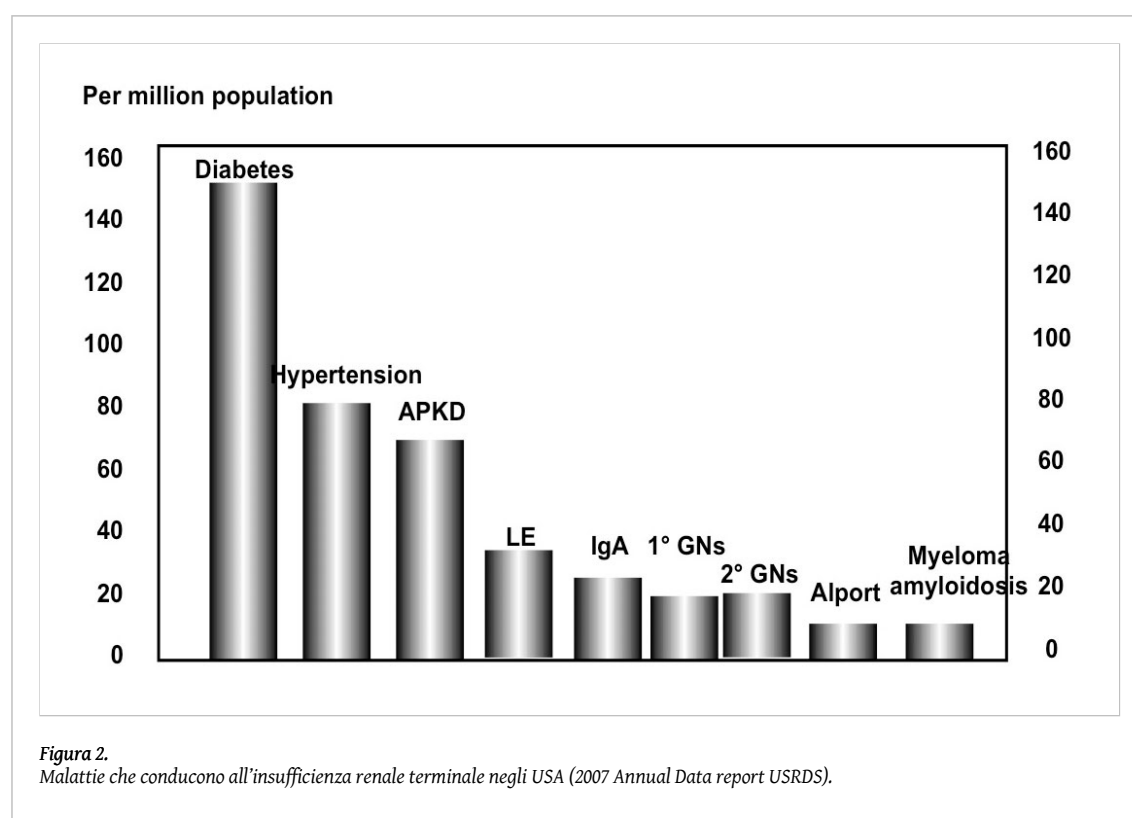
Nel 2008 il 20% della popolazione italiana aveva un'età compresa tra 65 ed 80 anni e il 5.5% aveva oltre 80 anni. Tra 10 anni il 25% degli italiani avranno un'età compresa tra i 65 e gli 80 anni mentre l'8% sarà ultraottantenne. Sembrano piccole variazioni ma, in termini di popolazione, sono variazioni di grande peso: nel 2018 la popolazione italiana avrà circa 1.5 milioni in più di ultraottantenni. Volgiamo ora lo sguardo alla nefro-epidemiologia con particolare attenzione all'epidemiologia della malattia renale terminale. Tra il 1995 e il 2005 l'incidenza dell'insufficienza renale terminale è rimasta stabile nei pazienti con età inferiore o uguale a 64 anni mentre è cresciuta, e continua crescere, quella nelle fasce di età comprese tra i 65 ed i 75 anni. Le malattie che generano insufficienza renale terminale sono principalmente il diabete, l'ipertensione, il rene policistico. Il lupus, la malattia da IgA, le altre glomerulopatie primitive e secondarie, la malattia di Alport ed altre malattie rare come il mieloma e l'amiloidosi hanno un peso modesto in termini epidemiologici (Figura 2). Negli anni futuri la conoscenza dei meccanismi molecolari alla base di queste patologie, consentirà di aprire nuovi orizzonti di trattamento e di prevenire almeno in un certo numero di casi l'evoluzione verso la fase terminale delle malattie renali. Per esempio, per quanto attiene il rene policistico in questi anni si è capito che la malattia è una "ciliopatia" causata dalla mutazione delle Policistine (policistina 1 e policistina 2), due proteine implicate in più tappe nel controllo del ciclo cellulare. All'interno delle cellule le ciglia sono collegate al centrosoma, l'organulo cellulare che regola la mitosi. Quando la cellula entra in fase replicativa le ciglia si retraggono ed il centrosoma assume il compito di guidare il fuso mitotico. La policistina 1 e la policistina 2 formano insieme un canale del calcio e fungono da trasduttore del segnale tra ciglia e centrosoma. Quando intervengono mutazioni geniche che interessano le policistine, la

concentrazione del calcio intracellulare diminuisce, viene attivata la via dell'AMP ciclico che promuove la replicazione cellulare e quindi la cistogenesi. La mutazione della poliestrogeno sintasi 1 è inoltre responsabile della mancata inibizione di una chinasi-2 ciclino dipendente con conseguente attivazione della replicazione cellulare e della cistogenesi. Infine la poliestrogeno sintasi 1 attraverso l'interazione con la tuberina, attiva mTOR e promuove la differenziazione cellulare. Queste nuove conoscenze di base sono fondamentali in quanto hanno avviato la sperimentazione di tre classi di farmaci in grado di ridurre la cistogenesi. In particolare il tolvaptan inibisce la formazione dell'cAMP, gli inibitori di mTOR, interferendo con il recettore cellulare della Rapamicina, inibiscono la proliferazione cellulare, mentre la chinasi ciclino dipendente può essere antagonizzata con il Seliciclib. Se questi farmaci si dimostreranno efficaci nel ritardare la progressione delle malattie renali, la colonna che definisce nel grafico (figura 2) il rene policistico si abbasserà. A parte il progresso farmacologico, altri fenomeni stanno cambiando il panorama delle malattie renali progressive.

Per quanto attiene le malattie glomerulari si può notare che la frequenza delle glomerulonefriti sta diminuendo in misura non trascurabile (figura 3). Molte patologie come il lupus, la nefropatia da IgA, i casi acuti di mieloma, l'insufficienza renale acuta saranno trattate più facilmente con nuovi farmaci e nuove tecnologie alcune delle quali sono già disponibili. Mentre queste malattie, nel loro insieme, diminuiranno in maniera drastica, rimarrà a dominare la scena la nefrosclerosi che è una malattia legata all'invecchiamento. La senescenza è un processo che l'uomo difficilmente può controllare integralmente non solo nei prossimi 20 anni ma, probabilmente, nei prossimi 100 ed oltre.

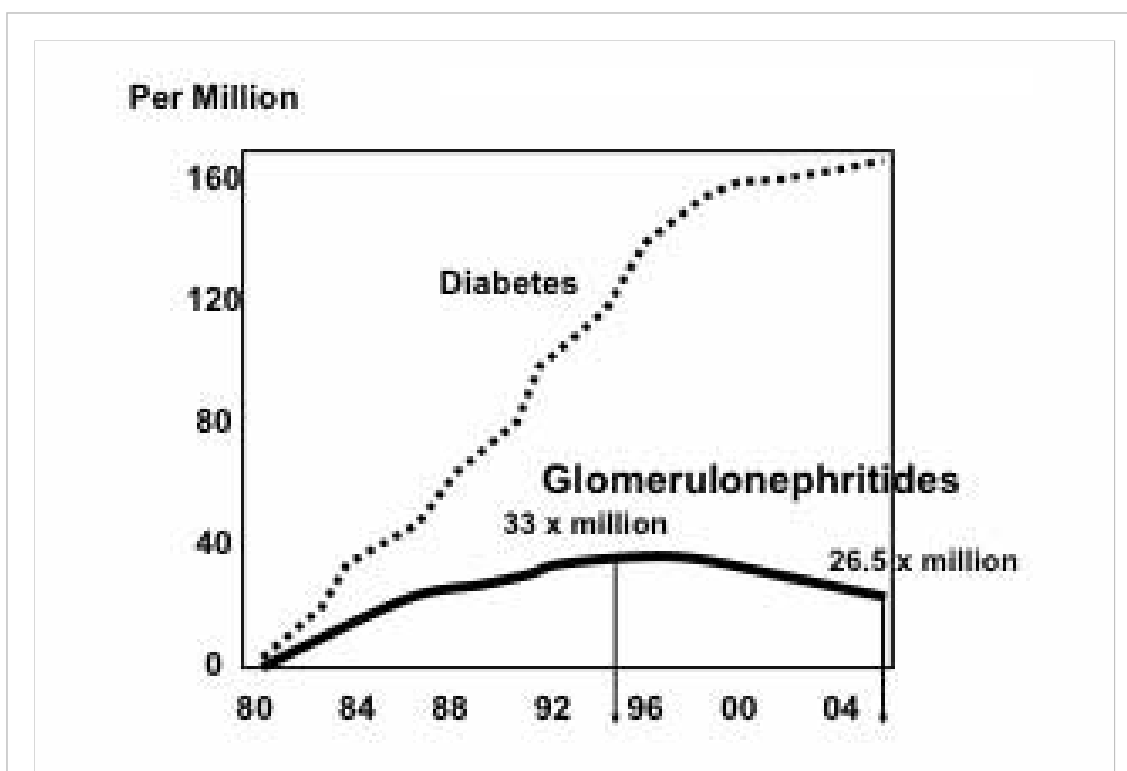
## Quale futuro si sta disegnando

La nefrosclerosi dal punto di vista clinico-scientifico si colloca in un triangolo di conoscenze disegnato dalla diabetologia, dalla medicina interna e dalla cardiologia e la nefrologia è al centro di questo triangolo (figura 4). Questa malattia che è alla base della grande maggioranza dei casi di "malattia renale cronica" secondo la definizione KDOQI, ha una frequenza



altissima nella popolazione: il 6-8%. Quando una malattia ha una frequenza così elevata essa esce dal dominio delle specialità. È il medico di medicina generale che deve farsene carico acquistando competenze multidisciplinari.

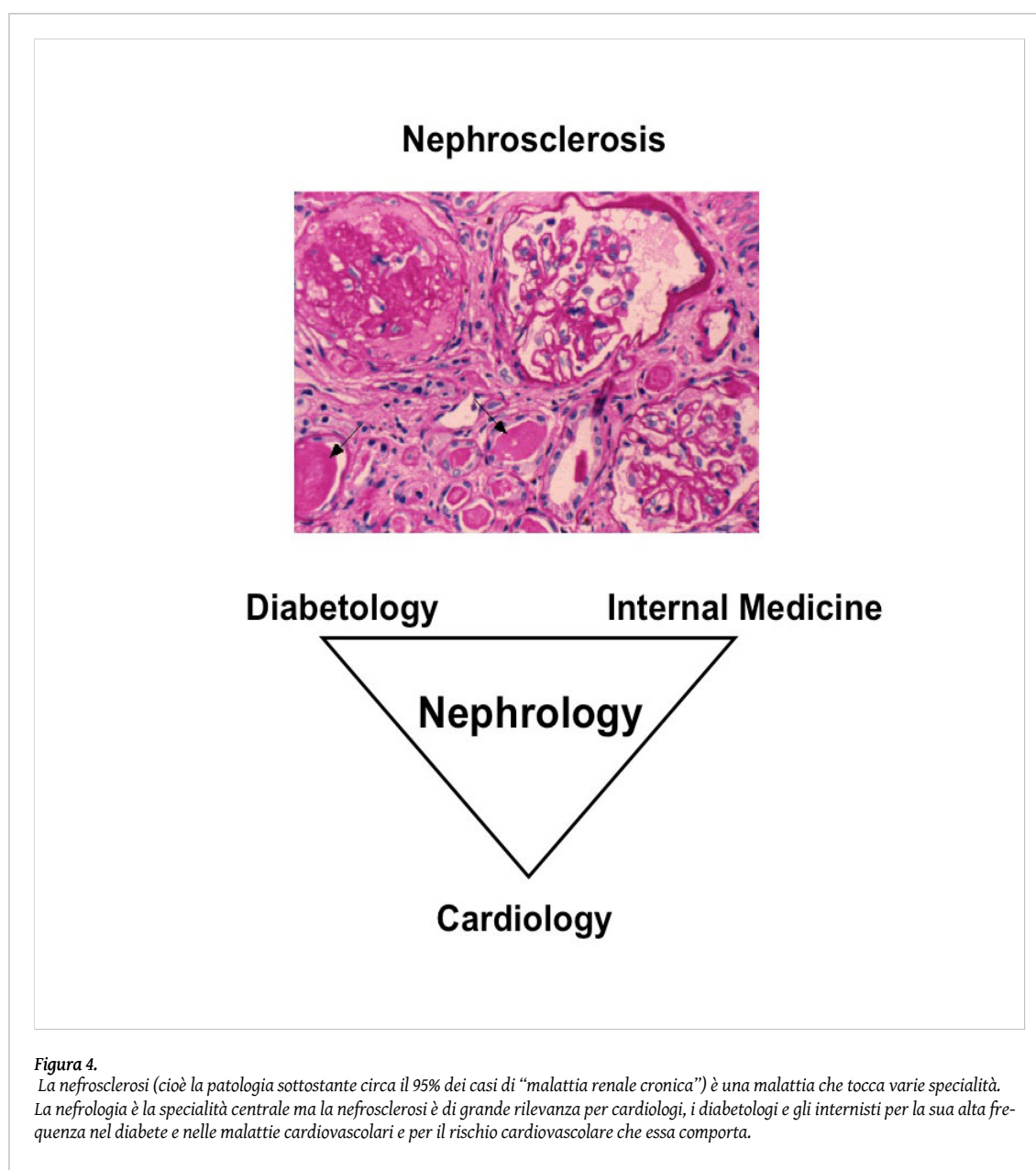
La medicina generale sta evolvendo a passi rapidi e il ruolo dei medici di medicina generale nella prevenzione e nella cura delle malattie croniche è sempre più determinante. Lo scopo è garantire un'assistenza sanitaria adeguata erogando prestazioni di alta qualità raggiungendo obiettivi di salute ben definiti e quantificabili (per esempio ridurre il numero degli ipertesi nella loro popolazione, ridurre il numero di diabetici che non ricevono un adeguato trattamento e, in un futuro prossimo, identificare e curare i pazienti con malattia renale cronica). In Gran Bretagna ed oggi anche in Italia, i medici di medicina generale utilizzano sistemi informatizzati. Questo farà sì che all'interno del sistema sanitario cresca il numero di manager di dati, esperti di biostatistica che producano un flusso di informazioni utili a monitorare e governare gli elevati costi della sanità. In Italia nel 2008 ci sono state 53.000.000 giornate di degenza ospedaliera e su base annuale 15.000.000 di italiani sono da considerarsi a rischio di ospedalizzazione. Sono dati che destano serie preoccupazioni al ministro dell'economia. Quale che sia il colore del governo che guida il Paese, sarà necessario sviluppare programmi che riducono il peso della medicina ospedaliera. D'altra gli investimenti nell'elettronica stanno crescendo in maniera esponenziale in tutti i paesi e la disponibilità di strumenti come ipod o cellulari-comunicatori renderanno gradualmente la prevenzione e la cura delle malattie una cosa diversa da quello che è ora. L'Europa negli ultimi anni ha investito nella ricerca della "Electronic Health", la salute elettronica, oltre 500.000.000 di euro. In Germania si è già arrivati alla carta magnetica della salute. Questa carta elettronica connette 80.000.000 di tedeschi ai data base delle loro assicurazioni, a 21000 farmacisti, a 123000 dottori, a 65000 dentisti e a 2200 ospedali. La eHealth, è già una realtà anche in Gran Bretagna. Tony Blair ha iniziato la trasformazione della medicina generale in medicina elet-



**Figura 3.**  
Declino delle malattie glomerulari come causa di insufficienza renale terminale. Il diabete è ancora in ascesa ma a partire dal 2000 la tendenza si è nettamente attenuata (2007 Annual Data report USRDS).

tronica già nei primi anni del suo governo ed è riuscito a completarla prima del termine del suo lungo mandato. Oggi, è possibile creare su Google cartella cliniche consultabili sul WEB che rendono disponibili le informazioni cliniche dei paziente in ogni centro medico o in ogni studio medico che abbia accesso ad Internet. Le nazioni economicamente sviluppate hanno già realizzato o sono vicini a realizzare la “salute elettronica”. In questi paesi la clinica e la ricerca clinica convergeranno sempre più e moltiplicheranno le opportunità per generare nuove conoscenze e testare nuove ipotesi.

È prevedibile che i paesi in via di sviluppo avvieranno programmi di salute elettronica con grande ritardo rispetto a quelli economicamente più solidi: la lotta alla fame, alle malattie infettive e le guerre intestine assorbiranno le scarse risorse di questi paesi. Nei paesi sviluppati nel 2002 l'attesa di vita era di 75 anni per i maschi e di 83 anni per le femmine e si prevede che nel 2030 sarà 82 e 87 anni. Nell'Africa sub-sahariana la durata di vita, nel 2002, era, per maschi e femmine, di 45 e 48 anni. Nel 2030 la differenza che ci sarà tra paesi sviluppati e paesi non sviluppati in termini di sopravvivenza sarà superiore ai 20 anni. A lungo termine questo divario tra paesi ricchi e poveri sarà un rischio per l'Umanità perché



nei Paesi in via di sviluppo la Malaria, l'AIDS, le emergenze ostetriche sono e rimarranno il problema principale. Le Nazioni Unite hanno proposto ai governi mondiali di investire, per lo sviluppo di questi Paesi, 95.000.000.000 di dollari l'anno a partire dal 2010. Questa cifra rappresenta solo 1/280 di quello che è stato impiegato per salvare il sistema bancario americano. Su come i paesi occidentali sviluppati interverranno per aiutare i paesi economicamente svantaggiati è difficile far previsioni. Questo è un problema cruciale che se non risolto potrebbe fare cadere il genere umano nella situazione conflittuale immaginata da Aldous Huxley nel "Mondo Nuovo" [4] e forse rendere vano il grande sviluppo e le grandi conquiste che l'umanità ha fatto nella sua storia.

---

## Bibliografia

[1] Kennedy D Breakthrough of the year. Science (New York, N.Y.) 2007 Dec 21;318(5858):1833 (full text)

[2] [https://en.wikipedia.org/wiki/Whole\\_genome\\_sequencing](https://en.wikipedia.org/wiki/Whole_genome_sequencing). Accessed July 23rd , 2013

[3] A Genomic Signature of Atherosclerosis among Individuals with Low Framingham Risk Score: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)

[4] Aldous Huxley, Il mondo nuovo e Ritorno al mondo nuovo. Oscar classici moderni, Arnoldo Mondadori Editore, 1991. ISBN 880434248X.