- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.165.246 Tue, 16 Apr 2024, 16:22:36

Nuovi *target* della prevenzione: l'identificazione di specifici meccanismi di malattia

Attilio Maseri

Presidente Heart Care Foundation, Firenze

Key words:
Cardiovascular prevention; Clinical research; Etiology; Index case.

Current therapeutic strategies have proven to be remarkably effective in correcting known cardiovascular risk factors but coronary events still occur in a significant number of patients. New therapeutic targets should be pursued in order to overcome traditional research methodology, which is focused on the reduction of the mean values. Novel clinical approaches should be based on the analysis of the outliers rather than focusing only on the distribution of the mean values. In this subset of patients that deviate most from the average, the identification of peculiar features is easier and may subsequently help to detect the same, but less marked, characteristics in the general patient population. An individually tailored therapy based on the underlying etiologic factors will be more effective than the present optimal treatment. The study of these outliers may lead to identify new cardiovascular risk factors and new therapeutic targets for future pharmacological research.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (11-12 Suppl 3): 39S-42S)

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Attilio Maseri

Heart Care Foundation
Via A. La Marmora, 36
50121 Firenze
E-mail: amaseri@heartcarefound.org

Introduzione

Nel corso degli ultimi decenni, nell'ambito della prevenzione cardiovascolare, sono stati conseguiti progressi formidabili grazie a vasti studi di popolazione che hanno portato all'individuazione di fattori di rischio cardiovascolare, quali l'ipercolesterolemia o l'ipertensione arteriosa, cui risulta attribuibile un significativo incremento della probabilità di sviluppo degli eventi cardiovascolari. Basandosi su queste conoscenze è stato possibile sviluppare trattamenti farmacologici mirati alla loro correzione ottenendo ottimi risultati clinici. Tuttavia, a fronte di questi successi negli ultimi anni ottenere un'ulteriore riduzione degli eventi cardiovascolari con nuovi trattamenti diretti contro gli stessi noti bersagli terapeutici è divenuto progressivamente più difficile, in quanto i trattamenti esistenti hanno già una dimostrata efficacia. Conseguenza di ciò è la progressiva crescita della numerosità di pazienti da arruolare negli studi clinici per ottenere differenze percentuali statisticamente significative, segno che in termini quantitativi assoluti il miglioramento clinico ottenuto è sempre più piccolo. Oltre che alla correzione dei fattori di rischio noti è necessario quindi ricercare nuovi *target* terapeutici attraverso strategie di ricerca innovative.

Limiti della ricerca clinica basata sulla "media"

Attualmente la ricerca clinica segue un approccio "riduzionistico" rappresentato dalla ricerca di un comune denominatore responsabile di uno spettro sempre più ampio di malattie cardiovascolari, verso il quale sviluppare strategie terapeutiche comuni. Questo rende più agevole la diagnosi e la scelta di schemi terapeutici. Tuttavia, questo approccio ha già fornito quasi tutti i vantaggi che poteva offrire; bisogna cominciare a pensare a strategie di ricerca innovative. La ricerca classica è focalizzata sui comportamenti "medi", sulla risposta media e sulle differenze statisticamente significative ottenute analizzando numeri molto grandi di pazienti. Certe volte, avendo il coraggio di spostare il punto di osservazione da cui si studiano le cose, si possono vedere particolari che non si sarebbero sospettati. Le basi di una ricerca clinica innovativa si fondano proprio sulla modifica dell'angolo di visuale della ricerca.

Un esempio dell'importanza della dispersione dei valori intorno alla media, si può evidenziare in uno studio anatomo-patologico multicentrico pubblicato nel 1983 che si prefiggeva di ricercare una relazione tra estensione dell'aterosclerosi coronarica ed incidenza degli eventi ischemici cardiovascolari[1]. In 7 centri di Anatomia Patologica è stata misurata l'estensione della placca aterosclerotica nelle coronarie di cadaveri (all'epoca non esisteva l'ecografia intravascolare), sezionandole e planimetrando l'area di placca sollevata. I soggetti studiati sono stati distinti in due gruppi, uno costituito da pazienti morti per cause coronariche e l'altro costituito da pazienti deceduti per morte non cardiaca (incidenti, suicidi, omicidi). Dai valori ottenuti sono stati costruiti due grafici cartesiani, ciascuno con l'età in ascissa e la percentuale di inti-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.165.246 Tue, 16 Apr 2024, 16:22:36

ma coronarica ricoperta da placca ateromasica in ordinata (Figura 1). In ciascun grafico si osserva una linea che esprime il valore medio dell'estensione dell'aterosclerosi coronarica al crescere dell'età. Nei pazienti con morte non cardiaca fino ai 30-40 anni, l'interessamento coronarico da parte della patologia ateromasica è molto limitato, inferiore al 20%. Osservando lo stesso dato nei pazienti morti per cause coronariche, la percentuale sale al 60% e tale differenza è quantitativamente rilevante e statisticamente significativa. Da questi dati, tuttavia, se guardati con attenzione, possono emergere punti di riflessione. Focalizzando l'attenzione unicamente sui pazienti di 70 anni di ciascun gruppo, non si osserva enorme differenza nella quantità di aterosclerosi coronarica, in media 40% nel gruppo di soggetti morti per cause non cardiache e 60% nel gruppo di soggetti morti per cause cardiovascolari. Se cambiamo il punto di osservazione di questi dati, possono emergere particolari altrimenti non visibili. Se consideriamo i singoli casi che sono serviti per calcolare la media è molto evidente una grande dispersione (Figura 2). Vi sono, infatti, pazienti morti per cause coronariche con meno del 30% della superficie coronarica coperta da placche e all'altro estremo pazienti morti per cause non cardiache con più dei due terzi di superficie coronarica interessata da aterosclerosi. Non esiste pertanto corrispondenza tra i dati anatomo-patologici e gli eventi clinici. Da queste osservazioni può nascere la curiosità di comprendere cosa contraddistingua i pazienti che, pur con poca aterosclerosi, hanno avuto un evento che ne ha determinato la morte e che fattori protettivi abbiano quelli che pur avendo più dei due terzi della superficie coronarica coperta da placca sono morti per altre cause. Guardando agli estremi si può imparare qualcosa che non è visibile guardando solo la media: è questo il potenziale di una ricerca clinica innovativa.

Importanza di una diagnosi eziologica per una terapia personalizzata

La cura delle malattie è resa possibile dalla conoscenza dei meccanismi eziopatologici. Un esempio di questo concetto è la cura dell'anemia. Di fronte ad un'anemia molto grave una trasfusione è sempre indicata qualunque sia l'eziologia. Se, tuttavia, si vuole impedire che si riformi è necessario individuarne la causa eziologica, quale una carenza marziale per scarsa assunzione, assorbimento o perdite eccessive, una carenza di B12 per scarsa assunzione o assorbimento. A seconda della causa eziologica la terapia dell'anemia è completamente differente.

Analogamente il morbo di Addison può avere eziologie distinte: sia un'infezione tubercolare che un'atrofia

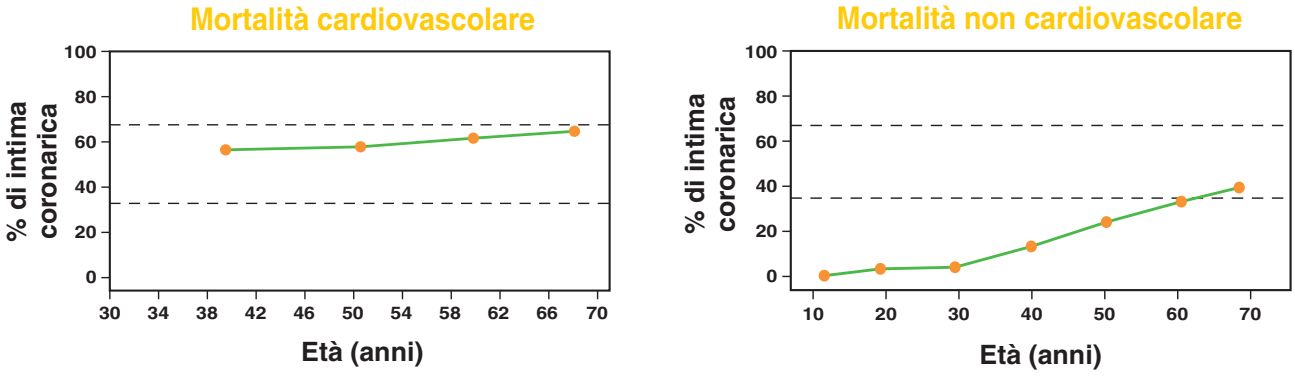

Figura 1. *Valori medi della percentuale di intima coronarica coinvolta da aterosclerosi in relazione all'età. Da Solberg e Strong[1], modificata.*

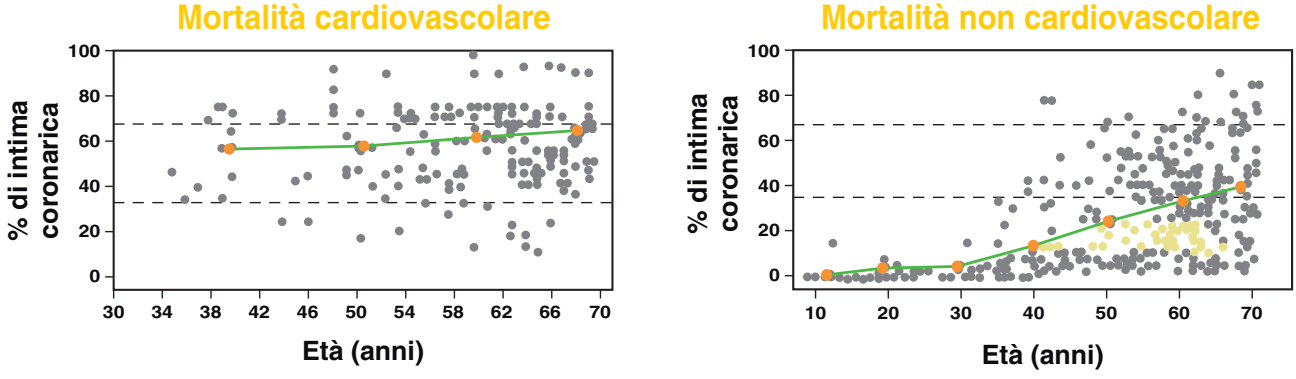

Figura 2. *Valori della percentuale di intima coronarica coinvolta da aterosclerosi in relazione all'età nei singoli pazienti studiati dai quali sono stati calcolati i valori medi riportati nella Figura 1. Da Solberg e Strong[1], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.165.246 Tue, 16 Apr 2024, 16:22:36

delle ghiandole surrenali; nel secondo caso la terapia antibiotica sarà completamente inutile, pur manifestandosi le due condizioni con gli stessi caratteri clinici.

È verosimile che anche per la cardiopatia ischemica esista un'eziologia multifattoriale; la causa ultima dell'infarto è rappresentata dall'occlusione coronarica ma i fattori eziopatologici che conducono a questo evento finale possono essere differenti da un paziente all'altro in maniera analoga a quanto si verifica per l'anemia o in tante altre sindromi cliniche. In passato la ricerca si proponeva di comprendere la fisiopatologia dei processi patologici responsabile dei sintomi e di correggerli. Ora la sfida è la comprensione delle cause che hanno innescato il processo fisiopatologico stesso. È relativamente semplice documentare e quantificare una disfunzione valvolare o una stenosi coronarica e conseguentemente trattarla in modo appropriato. È necessario, tuttavia, conoscere ed individuare le possibili cause che possano condurre al processo patologico finale, diverse di caso in caso, per attuare una cura e prevenzione "personalizzata".

Sulla base dei fattori di rischio favorenti gli eventi cardiaci coronarici noti da tempo, quali l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il fumo e il diabete mellito si riesce tramite le carte del rischio a stimare un profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti[2]. Nei soggetti ad alto rischio, ad esempio, si stima che circa il 30% andrà incontro ad un evento coronarico nei successivi 10 anni, suggerendo in questi pazienti una correzione più aggressiva dei fattori di rischio. Questo approccio, tuttavia, ha dei limiti:

1. non è in grado di identificare i 70 pazienti su 100 che non saranno colpiti da patologia coronarica pur essendo etichettati come "ad alto rischio";
2. se la terapia medica determina un dimezzamento degli eventi cardiovascolari da 30% a 15%; il restante 15% di pazienti andrà comunque incontro ad eventi cardiovascolari nonostante la correzione dei fattori di rischio.

In altre parole, sulla base delle conoscenze attuali non riusciamo ancora a distinguere tra i pazienti che non risponderanno ai trattamenti e i pazienti che "alla faccia" dei fattori di rischio nei 10 anni successivi non presenteranno alcun evento, quasi fossero protetti da "angeli custodi" (che, se scoperti, potrebbero essere dati a chi non li ha!).

La ricerca degli estremi

La ricerca clinica eziologica non può essere una ricerca riduzionistica, basata sui valori medi. Al contrario un approccio di ricerca innovativo è rappresentato dalla ricerca dei pazienti che più si diversificano dagli altri. È necessario cercare di individuare una serie di "descrittori" che caratterizzi un sottogruppo di pazienti affetti da una patologia ed accomunati dalla stessa eziologia. In questi pazienti si cercheranno caratteristiche particolari, "impronte digitali", da utilizzare per formulare nuove ipotesi di lavoro che poi saranno testate. Per cominciare a muovere i primi passi in questa direzione è importante:

1. ricercare nei pazienti con la stessa sindrome caratteristiche cliniche e biologiche che siano distintive, formando dei sottogruppi fenotipicamente omogenei;
2. disporre di un follow-up a lungo termine. I vecchi clinici descrivevano i pazienti seguendoli nel tempo e dopo la morte assistendo all'autopsia, per cercare di comprendere quello che avevano visto e seguito per tanti anni;
3. focalizzare la ricerca di base sui casi clinici più marcatamente diversi dalla media.

Un esempio dell'importanza degli estremi si ottiene guardando un disegno di Escher (Figura 3), se si focalizza lo sguardo nella porzione centrale del disegno non si comprende cosa rappresenti. Se invece di guardare nel mezzo si osserva un estremo, si riconoscono delle figure, uccelli e pesci: guardano agli estremi è più probabile riuscire a identificare caratteri distintivi, ciò che gli americani chiamano "index case", il caso indice, casi così "gentili" da fare capire qual è il loro problema. Dopo averlo identificato lo si va a cercare negli altri e lo si ritrova, anche se con caratteristiche più sfumate, quando si sa cosa cercare. Questi pazienti sono "gentili" in quanto si offrono a chi ha gli occhi aperti e cercano di spiegare cosa hanno di diverso, cosa rende il loro comportamento diverso.

Solo i clinici, in questo caso i cardiologi, possono individuare pazienti con caratteristiche peculiari, poiché i biologi non li vedono. Quando un paziente racconta una storia che si discosta dalla comune storia clinica raccontata dalla "media" dei pazienti incontrati fino a quel momento, non bisogna pensare che sia il paziente a sbagliare, raccontando in modo errato la propria malattia, ma porre attenzione ai particolari per i quali se ne discosta, alla ricerca di spunti da cogliere. Una volta raccolti casi clinici che appaiono veramente strani, i clinici possono suggerire ai biologi ulteriori approfondimenti con le metodiche a loro disposizione. La ricerca deve andare dal letto del paziente alla ricerca di base *(from bedside to bench)*. Portare la ricerca dal laboratorio al letto del paziente *(from bench to bedside)* non è possibile senza capire prima cosa si deve correggere. Solo dopo aver portato la ricerca dal letto del malato al laboratorio, dopo avere capito qualcosa di nuovo, la si può riportare dal laboratorio alla pratica clinica. Le biotecnologie sono eccezionali ma è necessario sapere dove puntare

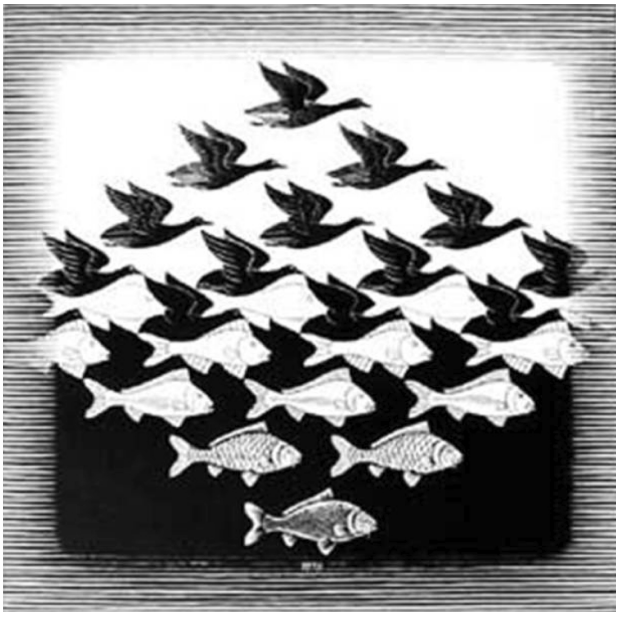

Figura 3. *Maurits Cornelis Escher "Sky and Water I" (1938).*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.165.246 Tue, 16 Apr 2024, 16:22:36

il microscopio. Se lo si punta su argomenti che nessuno ha mai guardato prima, è probabile che si vedano cose che nessuno ha mai visto prima.

I casi unici *(outliers)* sono rari, ma in Italia esiste una possibilità per individuarli e raccoglierli: la rete delle cardiologie, la rete dell'ANMCO, che in passato ha condotto gli studi GISSI. Al fine di raccogliere casi peculiari è stato creato un modulo apposito, scaricabile dal sito web dell'Heart Care Foundation, tramite il quale i cardiologi possono segnalare pazienti particolari, che giungono alla loro osservazione.

Conclusioni

La ricerca di nuovi *target* terapeutici nella prevenzione della patologia cardiovascolare è fondamentale per sviluppare una terapia personalizzata mirata. L'utilizzo di una ricerca clinica innovativa che analizzi i dati da un nuovo punto di vista, non solo il classico studio dei valori medi ma l'attenzione agli estremi *(outliers)*, può fornire nuovi spunti di ricerca. Questo approccio sembra diffondersi![3]

Riassunto

Le terapie attualmente disponibili determinano già una notevole efficacia nella correzione dei fattori di rischio cardiovascolare noti. Questo ha portato ad un'importante diminuzione degli eventi coronarici che tuttavia continuano a verificarsi. Per ottenere ulteriori progressi è necessario ricercare nuovi *target* terapeutici. La ricerca classica, basata solo sullo studio della media, non è più sufficiente a questo scopo. Le basi di una ricerca clinica innovativa si fondano sulla ricerca degli estremi, dei casi limite, invece che sul solo calcolo dei valori medi. In questi pazienti sarà più agevole identificare caratteristiche distintive, da ricercare poi con aspetti più sfumati in altri soggetti. Una terapia personalizzata sulla base dei singoli fattori eziologici responsabili ha maggiore probabilità di successo nella cura di un processo patologico, rispetto ad una cura standard identica per tutti. Lo studio di gruppi di pazienti accomunati da caratteristiche cliniche distintive può aiutare nella scoperta di nuovi fattori di rischio, nuovi *target* terapeutici sui quali focalizzare successivamente la ricerca farmacologica.

Parole chiave: Casi indice; Eziologia; Prevenzione cardiovascolare; Ricerca clinica.

Bibliografia

1. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. Arteriosclerosis 1983; 3: 187-98.
2. Progetto CUORE: Carta del rischio cardiovascolare. http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp [accesso 18 novembre 2009].
3. Amy Dockser Marcus. Rare "outliers" drive search for cures to disease. The Wall Street Journal, 20 ottobre 2009.