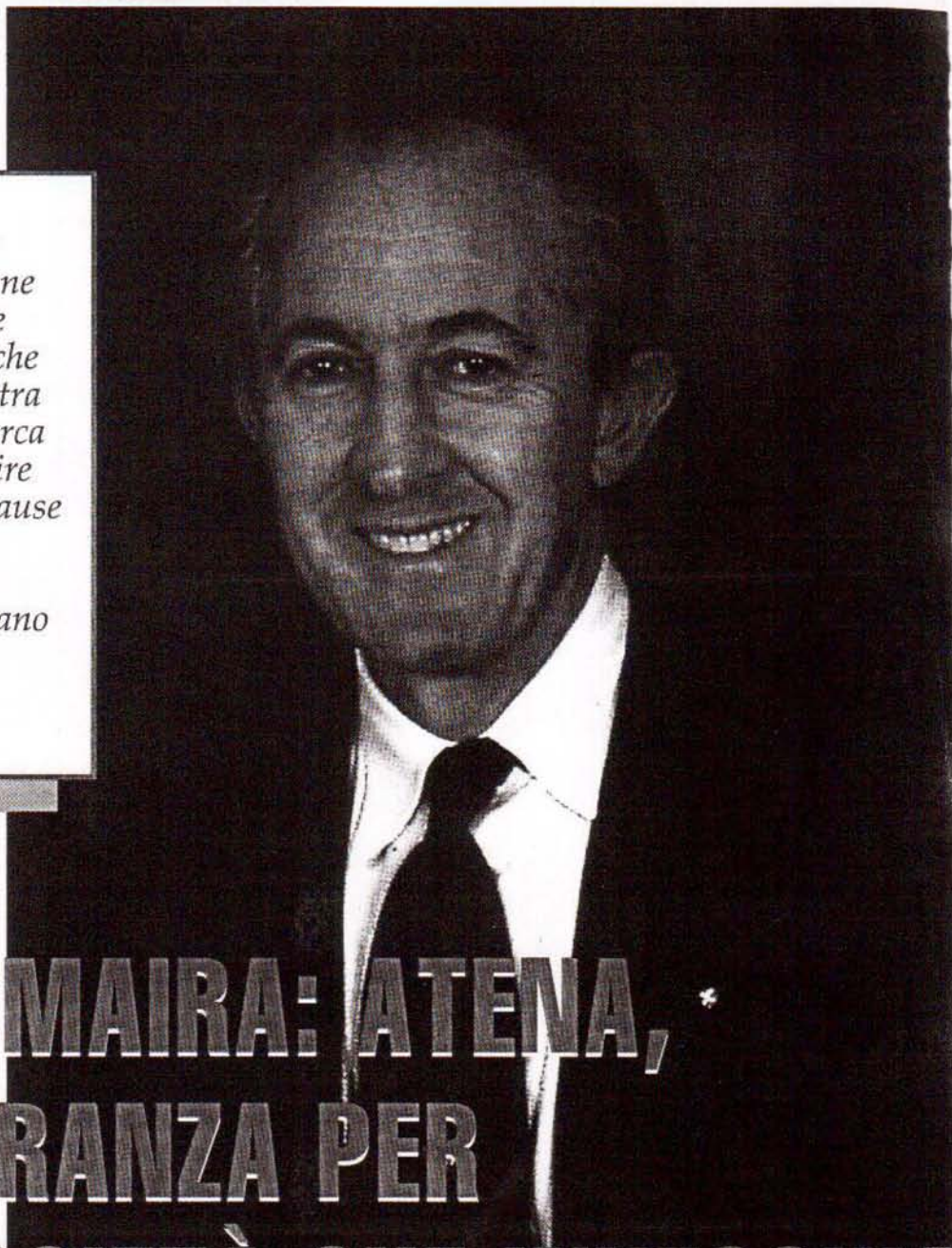


Il presidente dell'Associazione per le Terapie Neurochirurgiche Avanzate illustra l'attività di ricerca diretta a scoprire e combattere le cause di patologie di crescente rilevanza sul piano economico e sociale



GIULIO MAIRA: ATENA, LA SPERANZA PER UNA SOCIETÀ CHE INVECCHIA

Costituita tre anni fa in collaborazione con l'Istituto di Neurochirurgia dell'Università Cattolica e con il Policlinico Agostino Gemelli di Roma per favorire lo sviluppo della ricerca nel campo della Neurochirurgia, l'Associazione Atena Onlus, presieduta dal prof. Giulio Maira, ha l'obiettivo di migliorare la cura di alcune malattie per le quali le terapie sono ancora limitate. Per raggiungere lo scopo l'Associazione si è prefissa di costituire dei laboratori, avviare nuovi progetti di ricerca, favorire lo scambio dei risultati. Il nome Atena è dovuto al collegamento

tra la Neurochirurgia e la dea greca che, secondo la mitologia, Zeus generò dalla sua stessa testa; ma Atena significa anche Associazione per le Terapie Neurochirurgiche Avanzate.

Laureato in Medicina e Chirurgia all'Università Cattolica di Roma e specializzato in Neurochirurgia all'Università di Genova, il prof. Giulio Maira è in prima linea in questa impegnativa battaglia. Ha tutti i titoli per combatterla: ha completato la propria formazione specifica con una lunga esperienza in strutture scientifico-sanitarie straniere, a Montreal, Zurigo, London Ontario, Hannover; è stato titolare della cattedra di Neu-

rochirurgia all'Università di Perugia, diretto l'Unità Organica di Neurochirurgia di Terni; attualmente insegna Neurochirurgia all'Università Campus Bio Medico di Roma, è titolare della cattedra di Neurochirurgia e direttore del relativo Istituto dell'Università Cattolica di Ferrara. È responsabile e coordinatore scientifico di importanti progetti di ricerca finanziati dal Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca, dal Ministero della Salute, dal Consiglio Nazionale delle Ricerche, dalla Fondazione Nando Pericoli. Ricopre importanti cariche e incarichi tra-universitari, tra cui quelli di membro del Consiglio Superiore di Sanità.

**Il prof. Giulio Maira,
presidente
dell'Associazione
Atena Onlus**

membro della Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria. Dal 1971 il prof. Maira ha pubblicato 427 articoli scientifici ed ha effettuato 6.200 interventi chirurgici. In questa intervista illustra i risultati e le prospettive nella ricerca in un settore che ha importanti risvolti sul piano sociale ed umano.

Domanda. Perché ha costituito l'Associazione Atena?

Risposta. Come neurochirurgo mi occupo di malattie gravi e complesse, per molte delle quali possiamo offrire soluzioni parziali e non definitive. Favorire l'attività di ricercatori su progetti finalizzati alla scoperta di nuove terapie per queste malattie mi è sembrato fondamentale per superare i nostri attuali limiti terapeutici e contribuire, anche solo un poco, alla progressione della scienza nel campo della Neurochirurgia. L'Università ha già il dovere di fare ricerca, ma l'Associazione spinge a svilupparla, la promuove e la finalizza a reali necessità cliniche; i risultati, se si raggiungeranno, dovranno consistere in nuove cure concrete per patologie per le quali oggi non c'è una risposta. L'Associazione è nata dalla volontà di un gruppo di persone a me molto vicine. Abbiamo costituito un Comitato Scientifico e un Comitato d'Onore; del primo fanno parte illustri neurochirurghi, neurologi e ricercatori, italiani e stranieri, che ringrazio perché dal loro impegno dipende il successo della nostra attività; nel secondo figurano, fra gli altri, il rettore dell'Università Cattolica prof. Lorenzo Ornaghi, il premio Nobel Rita Levi Montalcini, i cardinali Achille Silvestrini e Fiorenzo Angelini, Mons. Vincenzo Paglia della Comunità di Sant'Egidio, l'ex Capo dello Stato Oscar Luigi Scalfaro, il senatore Giulio Andreotti, il presidente del Circolo degli Scacchi marchese Giulio Patrizi.

D. Quali vantaggi consente l'Associazione Atena?

R. Abbiamo sentito la necessità di costituire un'Associazione per la ricerca per rendere più visibile il coinvolgimento e la responsabilità di quanti vi lavorano. L'Associazione deve render conto di quanto fa ma, nello stesso tempo, se i suoi progetti sono seri e le persone che la

costituiscono sono ritenute affidabili, può avere la fiducia del mondo esterno e di istituzioni private, può chiedere e ricevere aiuti. Purtroppo, come tutti sappiamo, in particolare chi si occupa di ricerca, i finanziamenti pubblici disponibili per questa non bastano. Gli investimenti del nostro Paese sono inferiori alla media europea e ciò, oltre a non permettere un'efficace attività produttiva, crea spesso fenomeni di fuga di cervelli italiani all'estero e non incoraggia scienziati e studiosi stranieri a venire a lavorare in Italia. Impegnarsi nella ricerca, anche al di là del proprio dovere istituzionale, penso contribuisca a far progredire il nostro Paese. La ricerca deve prepararci al futuro, perché nel campo della medicina non ci si può limitare a quello che si fa oggi. Per questo resta ferma la necessità di ottenere finanziamenti. Allo stato attuale quelli che otteniamo dalle istituzioni pubbliche, da iniziative dell'Associazione stessa e da donazioni di privati cittadini o da istituzioni non statali, ci permettono di portare avanti la ricerca nelle strutture di cui già disponiamo. Grazie ai proventi ottenuti, inoltre, l'Atena ha contribuito alla costituzione di laboratori destinati allo studio delle cellule staminali neurali, elargisce borse di studio a giovani ricercatori, organizza manifestazioni scientifiche.

D. A che punto sono attualmente le co-

«**C**apire se una cellula neuronale può rigenerarsi e ricostituire una funzione servirebbe a migliorare la qualità del cervello e il modo di invecchiare, con importanti implicazioni per una società in cui la durata media della vita aumenta, ma spesso a scapito della funzione cerebrale; vivere più a lungo quando il cervello non funziona non ha significato»

noscenze nel suo campo specifico?

R. La Neurochirurgia sta vivendo un momento di sviluppo tecnologico eccezionale, che va dalla disponibilità di microscopi chirurgici sempre più perfezionati all'impiego in sala operatoria di apparecchiature tecnologicamente avanzate, quali i laser e gli aspiratori ad ultrasuoni, all'uso di strumenti che permettono di effettuare interventi sempre più precisi, come i neuronavigatori che permettono un controllo istantaneo di come stiamo compiendo il nostro intervento

Atena

chirurgico, o addirittura la risonanza magnetica intraoperatoria. Malgrado ciò ci accorgiamo che di fronte ad alcune forme tumorali siamo assolutamente impotenti. Compiamo interventi di altissima qualità ma sappiamo che quel tumore si riformerà in quanto la rimozione chirurgica non ne rappresenta la cura e che la soluzione va trovata per altre vie. Tante volte ci troviamo impotenti di fronte al danno cerebrale che rimane dopo un trauma o un'emorragia, e non sappiamo far nulla quando dobbiamo curare una lesione midollare che ha determinato una paraplegia. Queste premesse, unite al grande rilancio che le neuroscienze stanno vivendo grazie alle conoscenze raggiunte nella biologia molecolare e nella genetica e alle nuove frontiere aperte dall'uso delle cellule staminali, hanno spinto noi dell'Associazione Atena ad impegnarci in una ricerca che applica alle malattie neurochirurgiche proprio le conoscenze raggiunte in questi campi.

D. Quali sono le nuove conoscenze sulla genetica e sulle cellule staminali?

R. La terapia genica, che si propone di curare le malattie modificando i geni alterati che ne hanno indotto la comparsa e lo sviluppo, può aprire possibilità di cura per malattie oggi incurabili; le cellule staminali possono essere utilizzate per salvare un sistema nervoso danneggiato in modo irreparabile o per curare alcune malattie invalidanti della vecchiaia. Quest'ultimo aspetto, che riguarda malattie come il Parkinson o l'Alzheimer, tocca il profano, anche perché gli esempi di malati sofferenti per esse sono sotto gli occhi di tutti noi. I tumori cerebrali maligni costituiscono il 50 per cento di tutti i tumori ce-

rebrali primitivi e colpiscono persone tra i 35 e i 60 anni, con una sopravvivenza media di un anno malgrado l'intervento chirurgico, la radioterapia e altre terapie complementari. In collaborazione con ricercatori della nostra e di altre Università - Tor Vergata, La Sapienza, Messina - e del Cnr stiamo realizzando un progetto di ricerca che si prefigge lo scopo di definire una nuova strategia genica multidisciplinare. Per ottenere questo risultato occorre comprendere l'essenza di questa malattia. Abbiamo individuato

Atena

fattori che sembrano importanti per la progressione di questi tumori in quanto in grado di influenzare il processo di neoangiogenesi e lo sviluppo tumorale; gli esperimenti in vitro e su animali dimostrano che, attaccando tali fattori, si ritarda e si riduce lo sviluppo del male. Studi recenti fanno ipotizzare che le cellule staminali abbiano un rapporto con i tumori cerebrali maligni; si è visto che cellule staminali iniettate nel cervello di animali da esperimento tendono a seguire le vie di diffusione del tumore; questo comportamento da un canto fa pensare a una certa analogia tra cellule staminali e tumori, dall'altro fa intravedere l'utilizzo di cellule staminali come vettori di sostanze antitumorali. Una soluzione al problema dei tumori può venire anche da questa via e questo rappresenta un nuovo filone di ricerca dell'Associazione Atena Onlus.

D. A che punto è lo studio sulle cellule staminali?

R. Preso i laboratori del Cnr stiamo compiendo esperimenti che consistono nel trapiantare cellule staminali nel midollo di topi e ratti per studiare la possibilità di riparare una lesione midollare. Sappiamo che nell'uomo le lesioni del midollo spinale hanno conseguenze pesanti dal punto di vista economico e sociale rappresentando una frequente causa di invalidità cronica. Le lesioni midollari gravi hanno una prognosi severa per l'incapacità rigenerativa delle cellule distrutte. Attualmente stiamo studiando la possibilità di rigenerarle in laboratorio mediante trapianto di cellule staminali neurali adulte. I risultati sono ancora lontani, malgrado l'impegno sia elevato, per la difficoltà di capire pienamente la biologia delle staminali e di indurle a generare neuroni attivi. Un secondo studio mira a studiare le cellule staminali nel cervello umano. Si è constatato che nel cervello umano esistono cellule staminali che in teoria potrebbero permettere di riparare lesioni e vincere alcune malattie. I nostri studi hanno lo scopo di individuare la localizzazione.

D. A che punto è questo studio?

R. È in una fase iniziale. Solo da poco si conosce l'esistenza di queste cellule. Nel cervello esistono cellule staminali adulte, cioè già indirizzate verso la differenziazione in astrociti e neuroni, le cellule che costituiscono il nostro cervello. Sono differenti da quelle embrionali, potenzialmente in grado di generare qualunque cellula. Cellule staminali neurali adulte si trovano nel bulbo olfattivo; inoltre formano addirittura uno strato

«Il nostro sogno è quello di ottenere un finanziamento significativo da parte di un importante ente, che ci permetterebbe di realizzare un Istituto scientifico autonomo, con propri laboratori, di richiamare anche ricercatori italiani dall'estero e di offrire a quelli giovani la possibilità di lavoro stabile»

continuo, localizzato in un'area che si chiama zona subventricolare. Prelevare tali cellule da queste zone è possibile, così come è possibile coltivarle in laboratorio; in teoria possono diventare nuovi neuroni e possono essere trapiantate nello stesso paziente da cui si è effettuato il prelievo, per riparare lesioni cerebrali. Tuttavia ancora non si conosce quali funzione abbiano e perché vi siano. Ad alcuni animali servono molto. Il cervello della salamandra si rigenera in continuazione, quello dei topi solo in parte, in particolare intorno al bulbo olfattivo, per mantenere sempre efficiente l'olfatto. Il cervello dell'uomo invece sembra non avere capacità rigenerative. La scoperta di staminali che scorrono nella zona subventricolare come se fossero nell'alveo di un fiume pone un nuovo problema: qual è il loro sbocco? Sarebbe quasi che queste cellule rappresentino delle grandi potenzialità terapeutiche, ma che stiano lì inutilmente, di tanto in tanto scatenando addirittura dei tumori. Ma il fatto che non sia stata ancora trovata, non vuol dire che la via di migrazione delle staminali non esista. Potrebbero andare, come anche nel topo, verso l'ippocampo, una delle aree coinvolte nella memoria, che ha quindi bisogno di essere molto plastica.

D. Quali sono i risultati delle ricerche compiute, nel momento attuale?

R. Già molti anni fa il premio Nobel Rita Levi Montalcini ha compiuto studi sullo sviluppo del cervello, sulla specia-

lizzazione e sulla limitazione delle cellule neuronali. Si sa che, benché lo sviluppo del cervello sia compiuto e sia conclusa la differenziazione delle cellule e la loro destinazione a una funzione, ne restano alcune che, sottoposte in laboratorio a stimoli particolari, possono sviluppare nuovi neuroni o cellule di sostegno per i neuroni. Ma non abbiamo prove che questo processo possa essere attivato nel cervello umano e in quale misura. La nostra esperienza clinica ci insegna che non è possibile il ripristino di una funzione o di una zona cerebrale danneggiata da una grave ictus o da un trauma. Se le cellule staminali presenti nel cervello non sono in grado di indurre una rigenerazione di tessuto, ciò potrebbe dipendere dalla mancanza di quegli stimoli che all'origine le indussero a riprodursi, a differenziarsi e quindi a limitare o ad accentuare la propria crescita. Probabilmente nel cervello di un uomo adulto questi stimoli sono notevolmente ridotti, ma se comprendiamo il meccanismo di funzionamento di tali cellule, potremo indurle a una nuova attività rigenerativa attraverso modificazioni del loro programma genetico. Molti ricercatori in Italia lavorano nel campo delle staminali neurali. Esperimenti condotti iniettando staminali neurali adulte nel cervello di topi con una forma di sclerosi multipla hanno dimostrato che è possibile curare la malattia; le staminali hanno raggiunto e riparato le aree colpite dal processo infiammatorio, hanno formato nuovi neuroni, ma anche altri tipi cellulari, come gli oligodendrociti che formano la mielina, la guaina che avvolge i nervi. Sicuramente è un campo di ricerca affascinante.

D. Ma il ricorso alle cellule staminali non apre un problema etico?

R. Tutti gli esperimenti che stiamo conducendo riguardano cellule staminali adulte, ma esiste un campo di ricerca su quelle embrionali il cui impiego è disciplinato legislativamente; l'argomento è attualmente oggetto di dibattito nell'intera comunità scientifica. Alcuni scienziati esigerebbero che si esplorassero interamente le potenzialità delle cellule staminali, ma problemi etici limitano l'uso di cellule prelevate da embrioni. Su tale tema l'anno scorso l'Associazione Atena ha organizzato a Roma, presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica, un convegno con la partecipazione di ricercatori venuti da ogni parte del mondo e con rappresentanti di associazioni di pazienti affetti da gravi malattie neurologiche.

D. Ci sono pericoli in questi processi?

R. Se una cellula embrionale viene immessa nel cervello di una persona, per sua caratteristica biologica tende a duplicarsi. Affinché non cresca indefinitamente occorrono fattori di controllo; c'è pertanto il pericolo che, se non esiste un



Un'immagine del Policlinico Gemelli di Roma, annesso all'Università Cattolica

controllo alla crescita o se le cellule non ne subiscono gli effetti, la loro duplicazione indefinita provochi lo sviluppo di un tumore.

D. In che modo le nuove conoscenze possono trasformare la neurochirurgia?

R. Si può giungere a una chirurgia non demolitiva e ablativa come l'attuale, ma sostitutiva e curativa. È molto più facile e sicuro inoculare cellule o fattori terapeutici con una piccola sonda piuttosto che fare un intervento demolitivo con rischio di lesioni e danni cerebrali. Ma ciò che ci interessa è soprattutto capire la causa e la ragione di alcune malattie cerebrali ed effettuare una terapia che elimini i fattori che ne hanno determinato la comparsa. I neurochirurghi del futuro applicheranno le loro conoscenze tecniche straordinarie a queste nuove possibilità terapeutiche.

D. Quali altre patologie studia l'Associazione?

R. Un altro campo di ricerca è costituito dalla genetica degli aneurismi intracranici, patologia che può dare emorragie cerebrali e procurare la morte o una invalidità grave a persone di età giovane. Si tratta di malformazioni vascolari presenti nel 2-5 per cento della popolazione, quindi frequenti; fortunatamente una emorragia da rottura di aneurisma colpisce un individuo su 10.000, però l'età preferita va dai 30 ai 60 anni, con un 30 per cento di rischio di mortalità e un 50 per cento di menomazioni neurologiche. L'associazione di varie malattie ereditarie con la presenza di aneurisma intracranico e la loro aggregazione familiare suggeriscono la rilevanza di fattori genetici nella loro formazione e patogenesi. Questa malattia colpisce persone nel pieno della vita e ha conseguenze gravi; uno

studio delle caratteristiche geniche di queste malformazioni può permettere di capire perché si formano, quali sono i fattori che ne determinano la rottura, e quindi facilitare una terapia preventiva. I primi risultati ottenuti sono molto incoraggianti e saranno oggetto di una prossima pubblicazione scientifica.

D. Come progredisce la ricerca in questi campi?

R. Il vero impulso alle ricerche nei campi di cui noi ci occupiamo si è avuto negli ultimi anni. Con la conoscenza del genoma umano, cioè dell'intero patrimonio genetico dell'uomo, e del funzionamento della cellula, forse si potrà cominciare a capire perché quest'ultima si riproduce, sfugge ai controlli, evita il tumore o lo facilita, muore. La conoscenza sempre più approfondita della sua biologia permetterà di capire come colpire il gene alterato, la proteina sbagliata, il meccanismo con il quale la cellula si svincola dal controllo. Occorrono molti anni, ma lo sviluppo della ricerca non è lineare ma esponenziale. Capire se una cellula neuronale può rigenerarsi e ricostruire una funzione servirebbe anche a migliorare la qualità del cervello e il modo di invecchiare, con importanti implicazioni per una società in cui la durata media della vita aumenta ma spesso a scapito della funzione cerebrale. Vivere più a lungo quando il cervello non funziona non ha significato.

D. Come finanziate l'attività dell'Associazione Atena?

R. Dal Ministero della Salute abbiamo ottenuto un finanziamento per una parte della ricerca sulle cellule staminali. Dal Ministero della Ricerca un altro per le terapie innovative dei tumori cerebrali, progetto in parte finanziato anche dal

Cnr. La ricerca sulla genetica degli aneurismi intracranici è finanziata dalla Fondazione Nando Peretti, istituzione privata molto sensibile a questi problemi. Parte dei nostri finanziamenti proviene da manifestazioni organizzate per raccogliere donazioni da privati. Tra queste vi è una serata di gala che tradizionalmente si svolge ogni anno, a luglio, nei giardini di Villa Medici e che vuole essere una festa per la ricerca scientifica, e non solo scientifica: partendo dal presupposto che la ricerca è parte della vita dell'uomo e si manifesta in tutti quei campi in cui persone di genio e di inventiva permettono lo sviluppo e il progresso, la manifestazione viene dedicata ogni anno a un personaggio che si è distinto nelle scienze o nell'arte. Due anni fa è stata dedicata a Carlo Rustichelli e alle sue musiche da film. L'anno scorso a Rita Levi Montalcini. Quest'anno la serata di Villa Medici, di cui mia figlia Francesca è l'ideatrice e la curatrice, si svolgerà il 6 luglio. Otteniamo poi fondi da donazioni di privati o da sponsorizzazioni. In particolare in Sicilia vi sono sostenitori della nostra attività il cui aiuto è encomiabile. Naturalmente il nostro sogno è quello di ottenere un finanziamento significativo da parte di un importante ente. Questo ci permetterebbe di realizzare un Istituto scientifico autonomo, con propri laboratori e ricercatori, richiamandone alcuni italiani dall'estero e permettendo a giovani di avere una possibilità di lavoro stabile, sfruttando così pienamente le potenzialità che i nostri ricercatori hanno. Abbiamo ricevuto proposte in tal senso, ma la realizzazione di una tale struttura richiede finanziamenti e impegno gestionale nettamente superiori alla nostra realtà attuale.