

Estate 2025

Segreteria scientifica

Francesco Baldo,
Marta Cognigni,
Prisca Da Lozzo,
Laura De Nardi,
Sara Lega,
Antimo Tessitore

Coordinamento scientifico

Egidio Barbi,
Irene Berti,
Giorgio Longo,
Federico Marchetti,
Giorgio Tamburlini,
Alessandro Ventura

Progetto grafico e impaginazione

Alice Paviotti

ISSN 3034-8765

www.medicoebambino.com

zero* diciotto

Il magazine di Medico e Bambino

Buongiorno futuro

2 Uno per uno

Come una terapia personalizzata ha curato il singolo difetto genetico “alla base” di una malattia

Succede ai bambini

**4 Dall'emergenza climatica...
alla crisi alimentare**

La sicurezza alimentare globale è minacciata dal cambiamento climatico

Appunti di pediatria

**6 Autoanticorpi in reumatologia,
conoscerli per NON richiederli**

Screenshot

8 AI: un cervello in outsourcing?

Pensare nell'era dell'intelligenza artificiale è un esercizio ancora necessario

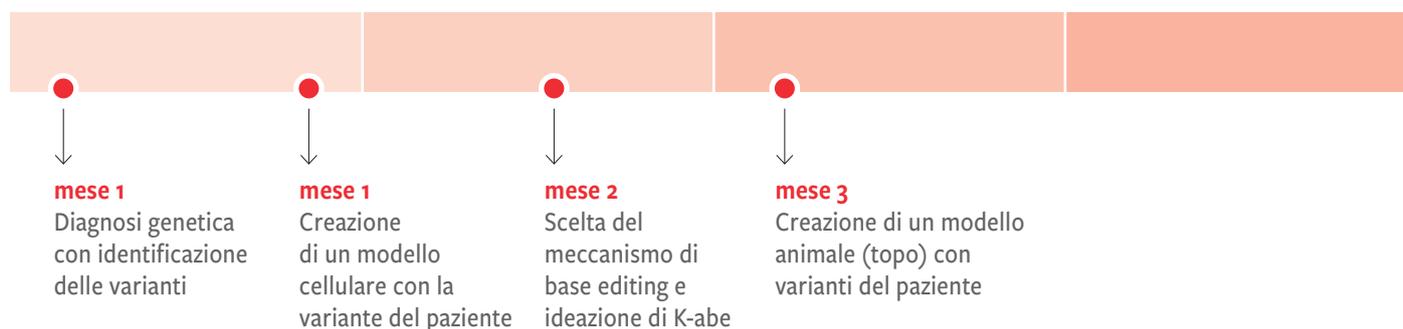
Uno per uno

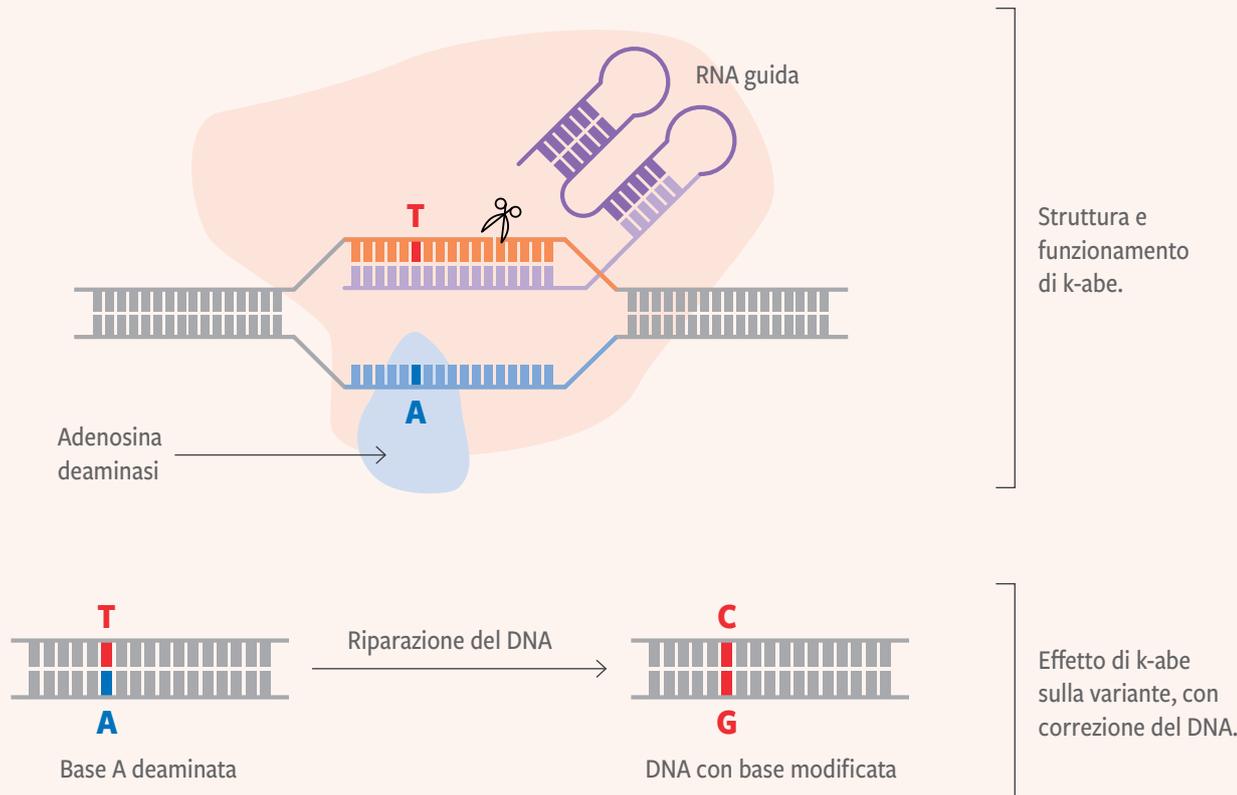
Come una terapia personalizzata ha curato il singolo difetto genetico “alla base” di una malattia

È di poche settimane fa la notizia della creazione di una terapia personalizzata somministrata ad un bambino affetto da deficit di carbamil-fosfato sintetasi 1 (CPS1), un rarissimo difetto del ciclo dell'urea ad altissimo rischio di mortalità e di complicanze neurologiche (Musunuru K. NEJM. 2025;392:2235-2243). La storia naturale di questa patologia è drammatica: esordio iperacuto dopo pochissimi giorni di vita, rapida evoluzione verso il coma e il danno d'organo per l'accumulo progressivo di ammonio (estremamente tossico), necessità di terapie complesse, di emodialisi, di supporto vitale avanzato. In caso di guarigione, il rischio è quello di presentare crisi acute simili (detti “scompensi meta-

bolici”) ad ogni episodio febbrile o di digiuno prolungato. I farmaci (sodio benzoato e/o glicerolo fenilbutirato, arginina, citrullina) e una dieta ipoproteica permettono di ridurre il rischio di scompenso, tenendo sotto controllo la malattia, ma senza curarla. Da diversi anni per questi bambini esiste l'opzione del trapianto di fegato, organo in cui si svolge il ciclo dell'urea, e che quindi, se sostituito, evita l'accumulo di ammonio, annullando il rischio di eventi acuti. Questa procedura è però gravata da rischi e difficoltà (disponibilità dell'organo, complessità dell'intervento, immunosoppressione, rischio di rigetto dell'organo).

La metodica utilizzata per questo bambino è stata quella del **base editing**. Tramite questo processo è **possibile sostituire, in modo quasi sartoriale, una o più basi azotate (adenosina, citosina, guanina, timina) direttamente nel DNA del paziente, correggendo il singolo difetto genetico, e ripristinando la corretta sequenza del gene e la formazione della proteina da esso codificata**. Quindi, a differenza della terapia genica “tradizionale” (come quella dell'atrofia muscolare spinale), in cui viene inserito l'intero gene nelle cellule del paziente, qui il difetto è estremamente piccolo. Il base editing rappresenta oggi la massima espressione della personalizzazione della





medicina: per ogni singolo difetto genetico (e quindi per ogni singolo paziente) è in teoria possibile creare un farmaco specifico. Nel caso di questo bambino, l'errore da correggere era la presenza di una timina al posto di una citosina (c.1003C→T, anche detta Q335X) nel gene *CPS1*.

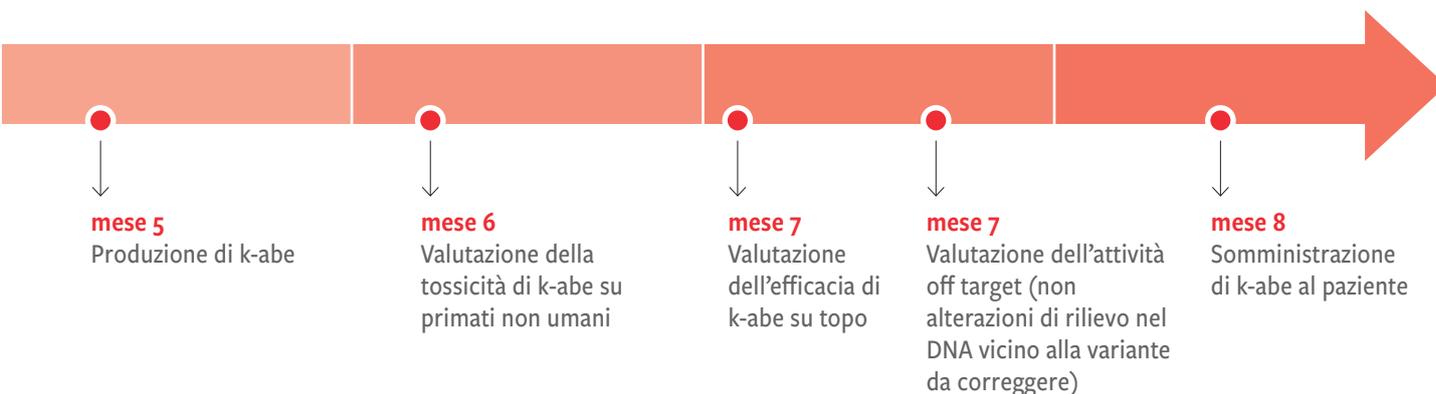
La complessità di questo tipo di approccio è ovviamente altissima, è la produzione di **K-abe**, nome d'arte della terapia prodotta ad hoc per questo bambino, ne è la chiara dimostrazione. Nell'arco di 8 mesi i ricercatori hanno creato un modello cellulare contenente la variante patogenetica e identificato la metodica di gene editing più efficace e con minor rischio di

effetti collaterali (in questo caso l'adenosine base editing, o abe); prodotto il farmaco (una molecola avvolta da una nanoparticella lipidica, composta da una parte attiva, l'abe, e una guida per farla legare nella sede corretta); testato il farmaco su primati non umani (valutazione della tossicità) e poi su topi esperimenti la variante del bambino (valutazione dell'efficacia); escluso il rischio di eventi avversi maggiori (modifiche indesiderate di altre aree di DNA); e infine somministrato il farmaco al bambino, in due infusioni endovenose.

Dopo questa terapia il quadro generale del paziente è significativamente migliorato: i marcatori di malattia agli

esami ematici si sono stabilizzati, si è ridotta significativamente la dose dei farmaci in terapia e, soprattutto, non si è verificato alcun episodio di scompenso metabolico nel corso delle infezioni virali intercorrenti, che prima della terapia avrebbero con ogni probabilità causato crisi acute.

Il potenziale del gene editing è certamente enorme, e la produzione di k-abe potrebbe rappresentare la svolta definitiva verso lo sviluppo di nuove terapie ad hoc per patologie gravissime e ultrarare, permettendo finalmente di parlare di terapie su misura. Una per una, base per base.



Dall'emergenza climatica... alla crisi alimentare

La sicurezza alimentare globale è minacciata dal cambiamento climatico

Vivere in una condizione di sicurezza alimentare significa avere a disposizione, in ogni momento, i mezzi fisici, sociali ed economici per avere cibo sufficiente, sicuro e nutriente a soddisfare le proprie esigenze dietetiche e a condurre una vita attiva e sana (The State of Food Insecurity in the World, The Food and Agriculture Organization FAO, 2001).

Secondo il rapporto recentemente pubblicato dall'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Alimentazione e l'Agricoltura, nel 2024 circa 673 milioni di persone (8,2% della popolazione mondiale) hanno sofferto la fame e 2,3 miliardi di persone si sono trovate in condizioni di insicurezza alimentare moderata o grave, con un impatto sproporzionato sulle donne, i bambini e le comunità rurali.

Il cambiamento climatico e i conflitti armati rappresentano i due principali fattori determinanti l'insicurezza alimentare (The State of Food Security and Nutrition in the World, FAO, 2024).

Se è vero che la richiesta alimentare globale è destinata ad aumentare di almeno il 45% entro il 2050 per far fronte all'aumento della popolazione (Popul. Dev. Rev. 48, 921-957, 2022), questo non potrà avvenire senza importanti ripercussioni sull'uso del suolo, sul clima e sulla biodiversità, aumentando ulteriormente il rischio di incertezza alimentare nelle popolazioni a rischio.

È stato stimato che il 10% delle aree attualmente adatte alla produzione agricola su larga scala diventerà inadatto dal punto di vista climatico

entro il 2050 (Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change, IPCC). Ondate di calore e periodi di siccità sono in aumento e questi eventi hanno un impatto sull'agricoltura, sull'allevamento e sulla pesca, con conseguente calo nella resa dei prodotti alimentari e aumento dei prezzi delle materie prime. Anche la resa qualitativa degli alimenti è minacciata dal cambiamento climatico, dato che l'aumento delle concentrazioni atmosferiche di anidride carbonica diminuisce la concentrazione di proteine e minerali nei cereali, riducendone il valore nutrizionale (Lancet Planet Health. 2019;3(7):e283-e284).

I cambiamenti nei regimi delle precipitazioni con periodi di siccità prolungata alternati a inondazioni determinano inoltre, nei Paesi a basso reddito, un maggior rischio di contaminazione delle fonti idriche. Ciò aumenta la prevalenza di malattie diarroiche, una delle principali cause di mortalità tra i bambini sotto i cinque anni nei Paesi a basse risorse. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che il cambiamento climatico causerà 48.000 decessi aggiuntivi nei bambini di età inferiore ai 15 anni a causa di malattie diarroiche entro il 2030 e altri 330.000 decessi entro il 2050. (Quantitative risk assessment of the effects of climate change on selected causes of death, 2030s and 2050s, WHO 2014.)

Gli effetti negativi legati al cambiamento climatico sembrano produrre un impatto maggiore sulla salute nutrizionale nel caso di donne in gravidanza e bambini. L'insicurezza

za alimentare materna nel periodo preconcezionale e prenatale, con diete insufficienti in termini di calorie, apporto proteico o micronutrienti, può portare a una restrizione della crescita intrauterina, che si manifesta con basso peso alla nascita e maggior morbilità e mortalità neonatale (Lancet Planet Health 2024; 8: e734-43). Anche la varietà della dieta nei primi anni di vita appare compromessa in presenza di condizioni climatiche sfavorevoli legate al surriscaldamento globale.

Uno studio recentemente pubblicato su Lancet Planet Health, ha evidenziato come, in circa 300.000 famiglie in 36 diversi Paesi a basso e medio reddito, l'esposizione a ondate di calore sia stata collegata temporalmente ad una chiara riduzione in termini di qualità, quantità e varietà degli alimenti proposti ai bambini al di sotto dei 2 anni di vita; questi effetti sono persistiti fino a 2 settimane dopo l'esposizione alle temperature climatiche estreme con un forte impatto negativo sul consumo di alimenti ricchi di nutrienti come frutta e verdura. **Una maggiore vulnerabilità a pratiche alimentari inadeguate è stata osservata nelle aree rurali, nelle famiglie a basso reddito, nelle famiglie con più bambini piccoli e in quelle prive di sistemi di raffreddamento come frigorifero o aria condizionata** (Lancet Planet Health. 2025 Jul 22:101281).

L'infografica illustra i possibili effetti prodotti dal cambiamento climatico sulla sicurezza alimentare e sulla salute infantile.

Aumento delle temperature e ondate di calore

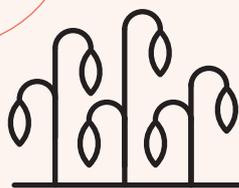


Precipitazioni estreme e inondazioni

cambiamento climatico

Siccità e impoverimento del suolo

Aumento delle emissioni di gas serra



Distruzione delle infrastrutture a causa di eventi climatici estremi

Calo nella resa delle colture agricole

Riduzione dell'area coltivabile disponibile

insicurezza alimentare

Aumento dei prezzi delle materie prime

Rischio di contaminazione delle fonti idriche



Minor qualità e variabilità dietetica

Aumentata incidenza di malattie diarroiche



effetti sulla salute

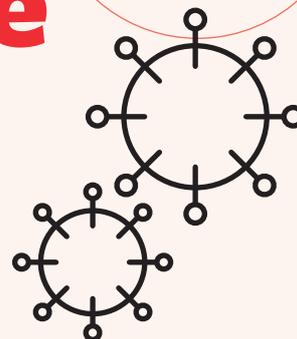
Malnutrizione materno-infantile

Aumentata incidenza di malattie infettive trasmesse da vettori

Basso peso neonatale



Sfollamento forzato e insicurezza abitativa, riduzione della frequenza scolastica



Autoanticorpi in reumatologia, conoscerli per NON richiederli

La positività degli anticorpi antinucleo (ANA) è una delle più frequenti cause di invio al reumatologo pediatra, spesso fonte di ansia genitoriale e di ulteriori esami di approfondimento, per lo più inutili.

Cosa sono gli ANA?

Sono autoanticorpi diretti contro acidi nucleici e proteine nucleari. Nella maggior parte dei casi sono prodotti a basso titolo da popolazioni di cellule B policlonali, stimulate da infezioni virali, tubercolosi, parassiti, farmaci; sono presenti in varie malattie autoimmuni come riscontro piuttosto

aspecifico. Quando prodotti da cellule B autoreattive sfuggite ai meccanismi di tolleranza immunitaria, possono essere patogenetici. In alcuni casi, il legame antigene-anticorpo porta alla formazione di immunocomplessi che si accumulano nei tessuti, generando infiammazione e potenzialmente danno tissutale.

Quando preoccuparsene?

Mai, in assenza di altri segni o sintomi suggestivi per malattia reumatica. La sola presenza di ANA in circolo non fa malattia, dal momento che essi **possono essere presenti dal 5 al 20%**

della popolazione sana. Gli ANA vengono spesso richiesti erroneamente in bambini con dolori muscolo-scheletrici per confermare o smentire il sospetto di malattia reumatica. Tuttavia, **non rappresentano un valido test di screening**, avendo un valore predittivo positivo dell'11% circa (Arch Dis Child Educ Pract Ed 2013; 98:64-70).

Come si misurano?

Il gold standard per identificarli è l'immunofluorescenza indiretta (IFA). Il siero del paziente viene diluito e messo a contatto con un monostrato di cellule di carcinoma laringeo umano

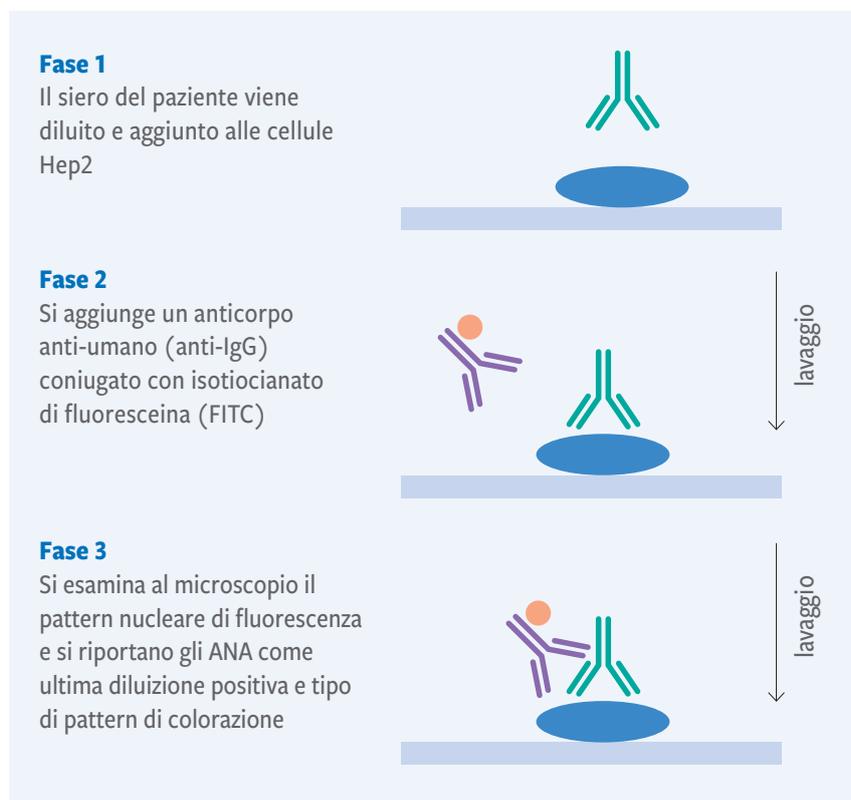


Figura 1. Rilevazione degli ANA con immunofluorescenza indiretta.

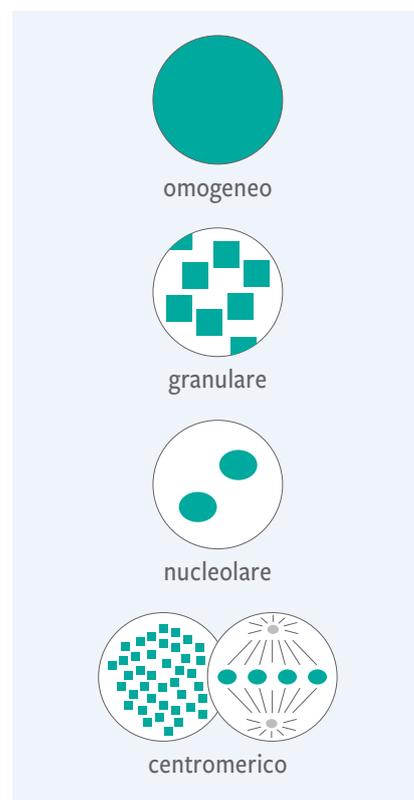


Figura 2. Tipo di pattern degli ANA.

(HEp2) fissate su un vetrino; gli ANA presenti nel siero rimangono legati agli antigeni nucleari anche dopo lavaggio; il vetrino viene poi incubato con immunoglobuline fluorescenti anti IgG umane che legano gli ANA, se presenti, rendendone possibile la visualizzazione al microscopio (Figura 1).

Titolo e pattern, contano?

Assolutamente sì. Il *titolo* è la più alta diluizione del siero che permetta di identificare ancora la fluorescenza. **Si considera significativa una positività degli ANA con un titolo pari ad almeno 1:160.** Il *pattern* è l'aspetto che assume la fluorescenza al microscopio nella colorazione di specifiche parti del nucleo (Figura 2). In caso di ANA positività e forte sospetto clinico di malattia, può essere utile a completamento caratterizzare un sottoinsieme di ANA

diretti contro specifici antigeni nucleari estraibili: gli ENA. Anche il pattern di fluorescenza può dare informazioni utili: omogeneo nel lupus eritematoso sistemico (LES), granulare (speckled) spesso dovuto a positività di ENA, nucleolare o centromerico, più tipico della sclerosi sistemica (Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2022; 107:236-241).

Quando richiederli?

In alcune situazioni specifiche: 1) In caso di forte sospetto clinico di LES, laddove l'ANA positività rappresenta criterio diagnostico necessario (EULAR/ACR 2019) ed il valore predittivo negativo del test è del 100% (Arthritis Rheumatol 2019;71(9):1400-12). 2) Nel sospetto di artrite idiopatica giovanile (AIG) all'esordio, per identificare un sottotipo di AIG a insorgenza precoce caratterizzato da maggior rischio di

uveite. 3) In pazienti con fenomeno di Raynaud per escludere segni di malattia sistemica (in tal caso non farò diagnosi sulla base degli ANA, ma sarà senz'altro necessario eseguire anche una capillaroscopia e proseguire un follow-up).

L'ANA positività è presente poi nella sclerosi sistemica, nella sindrome di Sjogren, nella connettivite mista, o nelle miopatie infiammatorie; in tutti questi casi, la ricerca degli ENA può orientare nelle diagnosi (Tabella). In generale, gli ANA contano solo se: si confermano persistentemente positivi, ad alto titolo, e associati a segni e sintomi di malattia. D'altro canto, fatta eccezione per il LES, l'assenza degli ANA non esclude mai una diagnosi e nel caso di una clinica dubbia o suggestiva è sempre indicato inviare il paziente al reumatologo.

Red flags	Sospetto diagnostico	Autoanticorpi
Rash malare, fotosensibilità, aftosi orale, segni di sierosite, febbre, artrite, psicosi	Lupus eritematoso sistemico	anti-dsDNA, anti-Sm
Secchezza orale/oculare	Sindrome di Sjogren	Anti-Ro (SSA) / Anti-La (SSB)
Indurimento cutaneo, Raynaud, sclerodattilia, ulcere cutanee, artrite	Sclerosi sistemica	CENP Scl70 (topoisomerasi1) RNA polimerasi III
Debolezza muscolare prossimale, rash eliotropo, papule di Gottron, teleangectasie	Miopatie infiammatorie (polimiosite, dermatomiosite)	Jo-1 (istidil-tRNA sintetasi)

| **Tabella.** Patologie reumatologiche caratterizzate da ANA positività e sottotipi di autoanticorpi.

AI: un cervello in outsourcing?

Pensare nell'era dell'intelligenza artificiale è un esercizio ancora necessario

L'intelligenza artificiale sta cambiando il modo in cui pensiamo, ma non sempre in meglio.

Un recente studio del Massachusetts Institute of Technology (KOSMYNA, N., et al. Your Brain on ChatGPT. arXiv preprint arXiv:2506.08872, 2025, 4.), ancora in fase preliminare ma già al centro del dibattito, ha provato a rispondere a una domanda urgente: l'uso dell'AI riduce la nostra capacità di pensare?

Risultato? Sì. Collegando gli studenti a un EEG mentre scrivevano saggi con e senza l'aiuto di ChatGPT, i ricercatori hanno misurato una drastica riduzione dell'attività cerebrale nei gruppi che usavano AI. I più "spenti"? Proprio quelli assistiti dal chatbot: -55% di connettività neurale, soprattutto in aree legate a memoria, attenzione e creatività.

Ma il dato più inquietante è che l'effetto sembra cumulativo: dopo alcune settimane, i partecipanti affidatisi all'AI ricordavano poco di ciò che avevano scritto e facevano fatica a produrre testi autonomi. Al contrario, chi aveva scritto solo "col cervello" mostrava più coinvolgimento, soddisfazione e pensiero originale.

Il fenomeno è noto come cognitive offloading (delegare i compiti mentali a strumenti esterni) ed esiste da sempre: le calcolatrici e il GPS ne sono due esempi. In aggiunta l'AI permette di "scaricare" processi complessi come ragionamento, sintesi, problem-solving e una volta che il cervello si abitua alla scorciatoia, specie in età evolutiva, tornare indietro è difficile.

Il rischio? Un circolo vizioso: meno pensiero → più dipendenza → ancora meno pensiero.

Per i più giovani, la sfida è ancora più delicata. Se il cervello in sviluppo smette di allenarsi presto, riprendere in mano gli strumenti del pensiero potrebbe non essere così immediato. Serve allora evitare l'AI? Non necessariamente. Ma usarla in modo consapevole sì. Alcuni suggeriscono di interagire con l'AI passo per passo, come si farebbe con un assistente inesperto, o di farsi "provocare" da domande che stimolino la riflessione. Insomma, l'AI non è il nemico, ma la nostra capacità di pensare in modo autonomo rimane insostituibile. Continuare a stimolare la curiosità, la creatività e l'impegno mentale è fondamentale per non lasciare che la tecnologia prenda il sopravvento sul cervello umano. Pensare è sinonimo di fatica. Ma allenare il cervello resta, almeno per ora, il miglior investimento a lungo termine.

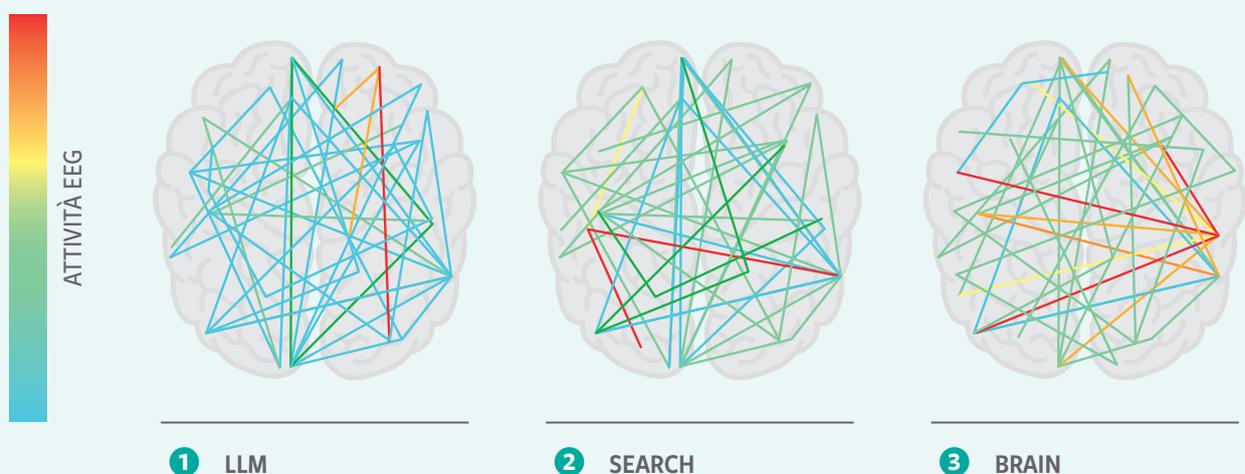


Figura 1. Confronto dell'attività cerebrale nei tre gruppi di studio: **1 LLM:** uso di AI; **2 SEARCH:** uso attivo del motore di ricerca (Google); **3 BRAIN:** attività mentale senza supporto tecnologico. L'intensità dell'attività cerebrale è indicata dal colore delle linee: più il colore è rosso, maggiore è l'attività EEG.