

Il futuro della Gastroenterologia

di Vincenzo Savarino

Professore Onorario di Gastroenterologia

Università degli Studi di Genova

La disciplina della Gastroenterologia è cambiata drammaticamente da quando lo studio delle malattie digestive e delle ghiandole annesse al nostro tubo gastroenterico (fegato e pancreas) ha mosso i primi passi come semplice branca della Medicina Interna. Oggi essa è una realtà multidisciplinare ed interdisciplinare con molte aree cliniche incentrate su organi specifici, ciascuna delle quali si avvale di proprie e molteplici indagini diagnostiche di tipo funzionale e morfologico e di varie discipline ancillari, quali la biochimica, l'anatomia patologica, la fisiologia, la biologia cellulare, la neuro-endocrinologia, la neurogastroenterologia, l'immunologia, la biologia molecolare e la genetica.

La nostra disciplina si è notevolmente sviluppata grazie ad una mole di ricerche fruttuose condotte da illuminati investigatori, che originariamente hanno permesso una sempre maggiore conoscenza delle alterazioni fisiologiche ed anatomiche delle varie parti del tratto gastrointestinale, alcune delle quali sono tuttora oggetto di studio ed evoluzione. Infatti, nessuno può negare gli enormi progressi raggiunti nello studio della secrezione acida gastrica e dei meccanismi che la controllano a livello cellulare con il conseguente sviluppo di potenti farmaci anti-secretori, che hanno drasticamente ridimensionato il ruolo della chirurgia nella cura delle patologie acido-correlate del tratto digestivo superiore. Non deve essere dimenticato quanto la sintesi e la immissione nel mercato di questi farmaci acido-soppressori abbiano contribuito ad alimentare e finanziare le ricerche in questo ambito e gastroenterologico in generale e nello stesso tempo abbiano favorito l'esplosione della Gastroenterologia come disciplina autonoma e completamente separata dalla Medicina Interna. Anche l'approfondita conoscenza della motilità di tutto il tubo digerente ha stimolato una serie di ricerche che hanno chiarito il ruolo fondamentale del sistema nervoso autonomo gastrointestinale e le alterazioni della sensibilità viscerale in vari disordini "funzionali", che vanno dall'esofago al colon.

Si è poi sempre più documentata l'importanza degli agenti infettivi come causa di importanti patologie digestive e vale per tutti la ri-scoperta dell'infezione da *Helicobacter pylori* quale responsabile primo dell'ulcera peptica, soprattutto duodenale. L'attribuzione del premio Nobel a Barry Marshall e Robin Warren nel 2005 è uno dei rari esempi del conferimento di questo prestigioso riconoscimento a ricercatori clinici nel campo della Medicina.

Le suddette spettacolari scoperte di tipo eziopatogenetico hanno portato allo sviluppo di efficaci terapie innovative, quali i farmaci H₂ antagonisti prima e gli inibitori di pompa protonica successivamente e la combinazione di questi ultimi con gli antibiotici, che hanno effettivamente consentito di curare con successo e spesso in maniera definitiva molti pazienti con affezioni digestive alte.

Negli ultimi decenni la diagnosi delle malattie digestive ha potuto anche avvalersi dell'endoscopia e dei suoi molteplici e sempre rinnovantesi avanzamenti tecnologici, che ci hanno fatto compiere un notevole salto di qualità nell'identificare con precisione e trattare molte patologie, in quanto abbiamo potuto non solo visualizzare praticamente ogni parte del tubo gastroenterico e delle vie biliari e pancreatiche, ma anche ottenere campioni di tessuto ed, inoltre, hanno aperto la strada per effettuare interventi terapeutici mirati. All'endoscopia si sono anche associati i notevoli sviluppi di varie tecniche radiologiche d'immagine, con cui è stato possibile vedere in maniera spesso non invasiva la presenza e l'estensione dei vari eventi morbosi in ambito digestivo. Queste nuove tecnologie hanno sempre più favorito l'emergenza della figura del gastroenterologo clinico ed hanno contribuito a caratterizzare la nostra disciplina come specialità autonoma a tutti gli effetti.

Ma quali sono i possibili futuri scenari della Gastroenterologia e che cosa si possono aspettare i giovani medici che aspirano a diventare gli specialisti di domani e così continuare lo sviluppo della nostra disciplina? Essi sono molteplici e vanno suddivisi per aree, come di seguito:

Il futuro della neurogastroenterologia

Questo termine ha sostituito da tempo quello più semplice di motilità digestiva, perché esso riflette più accuratamente la vastità e la complessità di questa area della nostra disciplina. Infatti, essa ha lo scopo di studiare un ambito notevole di patologie, che comprendono sostanzialmente i disordini funzionali dell'apparato digerente e si avvalgono di varie indagini strumentali e di una attenta analisi psicopatologica dei pazienti. Il recente avvento di sofisticate metodiche diagnostiche, come la manometria ad alta defini-

zione e la pH-impedenzometria sulle 24 ore, ha permesso di migliorare in maniera rimarchevole le nostre conoscenze fisiopatologiche nelle malattie esofagee e di classificarle in modo più appropriato, in primis la malattia da reflusso gastroesofageo nelle sue varie forme e l'acalasia esofagea. Ciò ha avuto riflessi importanti sulla scelta degli interventi terapeutici, sia medici sia chirurgici, di queste patologie, ma stiamo ancora muovendo i primi passi ed un incessante programma di ricerche ci attende in questo campo, come succede tutte le volte che il medico si trova a disporre di tecnologie innovative di investigazione.

Lo studio dell'intestino irritabile non ha potuto finora giovare di tecniche d'indagine così sofisticate e remunerative, per cui esso rimane un disordine che necessita di un grande lavoro di ricerca e di sistematizzazione dei suoi vari fenotipi, che sono sicuramente presenti all'interno di quel concetto ombrello definito come intestino irritabile. I campi di investigazione futura più interessanti sono rappresentati dalla migliore definizione della micro-infiammazione, l'imaging cerebrale per chiarire la stretta interazione con il nostro intestino, lo studio delle vie del dolore e della sensibilità viscerale, il ruolo della complessa flora batterica intestinale, la modulazione del sistema immune mucosale e naturalmente l'intricato sistema nervoso autonomo gastroenterico o secondo cervello. Nuove terapie endoscopiche e mini-invasive stanno già emergendo, quali la stimolazione elettrica, la miotomia submucosa ed il trapianto di nervi e muscoli (1).

Il futuro dell'endoscopia

Tale settore ha conosciuto e conoscerà tempi molto fruttuosi soprattutto per la cura dei nostri pazienti gastroenterologici (2). Essi riguarderanno la visualizzazione sempre più precoce dei tumori gastrointestinali ed il loro conseguente trattamento resettivo per via endoscopica, senza ricorrere alla chirurgia demolitiva. L'esplorazione dello spazio sottomucoso favorirà sempre più il trattamento dei disordini motori primitivi dell'esofago, dei tumori sottomucosi e aprirà molte opportunità per realizzare il rilascio locale di farmaci e dispositivi. Il miglioramento continuo della qualità della colonscopia garantirà di vincere ancor più la nostra battaglia contro il cancro coloretale, che peraltro è già soddisfacente. La terapia endoscopica della precoce neoplasia di Barrett sarà uno dei più brillanti esempi del passaggio dalla chirurgia al trattamento molto meno invasivo e più sicuro dell'endoscopia. Infine, le procedure di più agevole accesso pancreatico-biliare grazie al continuo progresso in ambito endo-sonografico consentiranno di trattare meglio in via definitiva o semplicemente palliativa le ostruzioni più complesse.

Il futuro della genetica

Dopo i fondamentali progressi in campo fisiologico, anatomo-patologico e della biologia cellulare noi siamo ormai entrati nell'era della genomica, che ci permetterà di fare un altro sostanziale balzo in avanti nella prevenzione e cura dei pazienti con malattie digestive (3). Questa era è cominciata con la identificazione delle mutazioni genetiche alla base di alcune patologie gastroenteriche, quali la poliposi adenomatosa familiare, la fibrosi cistica e l'emocromatosi. Le nozioni sull'assetto genetico, tuttavia, stanno avanzando in maniera rapida e molto concreta, per cui esse ci permetteranno di predire il comportamento, l'evoluzione ed il grado di sopravvivenza delle malattie e guideranno i tempi e modi di somministrazione dei farmaci anticancro nei singoli pazienti. I continui progressi tecnologici e la riduzione dei costi di sofisticate tecniche, come la next generation sequencing e le altre tecnologie di proteomica e metabolomica, apriranno una nuova eccitante fase per aiutare i nostri pazienti e cambieranno in maniera decisa il nostro modo di agire, specie in campo oncologico.

Questi studi in ambito genetico favoriranno anche lo sviluppo di biomarcatori molecolari, che potranno essere misurati in vari materiali biologici (sangue, tessuto, feci, urine) e potranno guidare la scelta del miglior intervento terapeutico per il singolo individuo. Essi potranno avere una valenza sia diagnostica sia prognostica e consentiranno di suddividere i pazienti in vari sottogruppi più omogenei ed idonei a condividere le stesse strategie di cura. Questo è un aspetto cruciale della medicina di precisione (precision medicine), personalizzata o individualizzata, che verrà implementata nella pratica clinica di ogni giorno (4).

Il futuro delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)

Nelle ultime due decadi abbiamo assistito ad enormi progressi nella nostra comprensione della biologia dell'infiammazione intestinale e di come essa sia fortemente implicata nella genesi delle MICI (5). Ciò ha portato consequenzialmente allo sviluppo di alcuni nuovi approcci terapeutici, che hanno decisamente migliorato le possibilità di cura, ma non hanno indotto la guarigione definitiva di questi processi patologici. Importanti acquisizioni si sono anche ottenute nella conoscenza delle basi genetiche delle MICI e nel legame tra alterazioni della flora batterica intestinale e loro sviluppo.

Tuttavia, ulteriori ricerche sono necessarie per definire meglio la complessa interazione tra le varie famiglie di linfociti ed il loro ruolo nella regolazione della risposta infiammatoria intestinale che porta allo sviluppo delle MICI. Ciò condurrà certamente alla sintesi di nuovi farmaci biotecnologici, sempre più potenti ed effi-

caci. Inoltre, vi è un crescente interesse nella ricerca di biomarcatori capaci di aiutare il medico nella quotidiana cura dei pazienti con MICI.

Il futuro dello studio della microflora intestinale

Questo è un argomento di grande interesse e foriero di straordinarie conoscenze nel prossimo futuro, per cui esso rappresenterà un ambito di ricerca molto vasto e remunerativo, grazie alla disponibilità di tecniche innovative per sequenziare il DNA dei microbi che albergano nel nostro intestino in gran quantità e, quindi, di individuarli con precisione senza ricorrere a fastidiose e lunghe culture di materiale fecale. Esistono già dati importanti sul fatto che il nostro ambiente microbico intestinale è particolarmente importante nel garantire il nostro benessere, ma anche nel favorire lo stato di malattia (6). L'esempio più evidente a favore di quanto sopra detto è la notevole efficacia terapeutica del trapianto di flora intestinale per l'eliminazione quasi totale dell'infezione da *Clostridium difficile* in tutti coloro che vi si sono sottoposti (7). Tuttavia, è utile ricordare che non solo i batteri, ma anche i virus ed i funghi presenti a livello intestinale intervengono attivamente nel condizionare benessere e malattia.

L'interazione bidirezionale tra flora batterica e sistema immune mucosale enterico è ben bilanciata nel soggetto sano, mentre la sua alterazione può portare a patologie digestive (es. MICI, intestino irritabile) o a malattie metaboliche sistemiche (es. obesità e sindrome metabolica).

I progressi nel conoscere la sequenza del DNA e l'associazione con i dati della bioinformatica rivoluzioneranno la nostra identificazione di molti micro-organismi intestinali e ciò offrirà la straordinaria opportunità di individuare i meccanismi molecolari che governano il rapporto tra batteri, virus e funghi ed il loro ospite uomo. Lo scopo ultimo sarà sempre quello di sviluppare nuove strategie terapeutiche più mirate ed efficaci per migliorare la salute del paziente con malattie digestive.

Conclusioni

Alla fine di queste rapide considerazioni, possiamo dire che la Gastroenterologia appare come una disciplina viva e capace di impressionanti sviluppi futuri. Ciò dipenderà dal mantenimento della sua natura complessa senza ulteriori smembramenti in settori sempre più piccoli, perché noi non possiamo diventare una sotto-specialità ridotta ad usare una singola procedura per una singola indicazione, e dal grado di innovazione tecnologica, particolarmente fervida in campo endoscopico. La difesa delle tecnologie è fundamenta-

le per mantenere la nostra identità. A questo proposito, è utile rimarcare che l'endoscopia deve rimanere uno strumento in mano al gastroenterologo clinico, che la deve utilizzare per impostare il giusto percorso diagnostico e la più efficace terapia in un dato paziente e non deve diventare una tecnica a se stante, come le nostre autorità sanitarie tendono a fare, creando unità endoscopiche piuttosto che reparti gastroenterologici con endoscopia annessa.

I campi di ricerca futura di base e applicata sono innumerevoli e potenzialmente capaci di fornire grandi soddisfazioni ai giovani che si affacciano a questa specialità, che rimane una delle più ambite nel mondo occidentale. Basti pensare, per esempio, all'universo ancora tutto da conoscere della microflora intestinale con le sue numerose implicazioni digestive ed extra-digestive ed al complesso ed ancora poco esplorato settore della neuro-gastroenterologia.

Bibliografia

1. Parisha PJ. Neurogastroenterology: a great career choice for aspiring gastroenterologists thinking about the future. *Gastroenterology* 2011; 140:1126-8.
2. Bergman JJ, Yachimski PS. Advances in endoscopic therapy. *Gastroenterology* 2018; 154:1859-60.
3. Carethers JM, Braun J, Sands BE. Genetics, genetic testing and biomarkers of digestive diseases. *Gastroenterology* 2015; 149:1131-3.
4. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372:793-5.
5. Blumberg R, Cho J, Lewis J, Wu G. Inflammatory bowel disease: an update on the fundamental biology and clinical management. *Gastroenterology* 2011; 140:1701-3.
6. Owyang C, Wu GD. The gut microbiome in health and disease. *Gastroenterology* 2014; 146:1433-6.
7. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368:407-15.