



# SOCIAL NEWS

CULTURE A CONFRONTO - MENSILE DI PROMOZIONE SOCIALE

Rai

Con il patrocinio  
Segretariato Sociale

[www.segretariatosociale.rai.it](http://www.segretariatosociale.rai.it)

MIGLIOR PRODOTTO DI  
EDITORIA A LIVELLO EUROPEO

EUROMEDITERRANEO 2008

[www.socialnews.it](http://www.socialnews.it)

Anno 6 - Numero 5  
MAGGIO 2009

**Diritto alla salute**  
di Francesca Martini

**Staminali: il futuro  
della medicina**  
di Umberto Veronesi

**Sostenere la ricerca**  
di Mariella Bocciardo

**Rare e penalizzate**  
di Dorina Bianchi

**Farmaci orfani**  
di Silvio Garattini

**Il nostro impegno**  
di Sergio Dompè

**Prevenzione, tratta-  
mento e sorveglianza**  
di Domenica Taruscio

**Ma dov'è finita la  
morale?**  
di Michele Mirabella

**Gli incentivi pubblici  
per la ricerca**  
di Fabio Pammolli

Numero Verde Malattie Rare

**800-89.69.49**

Istituto Superiore di Sanità

Servizio gratuito per ricevere  
informazioni personalizzate su  
presidi, associazioni, esenzioni

realizzazione e distribuzione gratuita

## MALATTIE RARE

LE NOVITA' SULLE TERAPIE  
PER LE LEUCODISTROFIE



COMITATO ITALIANO PROGETTO MIELINA

Poste Italiane s.p.a. Spedizione in A.P. - D.L. 353/2003 (Conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 2, DBC TS

## INDICE

3. **Golia contro Davide**  
di Massimiliano Fanni Canelles
4. **Diagnosi ed informazione**  
di Bruno Dallapiccola
5. **Diritto alla salute**  
di Francesca Martini
6. **Sostenere la ricerca**  
di Mariella Bocciardo
7. **Staminali: il futuro della medicina**  
di Umberto Veronesi
7. **Che cosa sono le cellule staminali**  
di David Roici
8. **"Rare" e penalizzate**  
di Dorina Bianchi
9. **Il nostro impegno**  
di Sergio Dompè
10. **Farmaci orfani**  
di Silvio Garattini
11. **Ma dov'è finita la morale?**  
di Michele Mirabella
11. **Che cos'è un farmaco orfano**  
di Sara Crisnaro
12. **Prevenzione, trattamento e sorveglianza**  
di Domenica Taruscio
12. **Medicina narrativa**  
di Domenica Taruscio
14. **Gli incentivi pubblici per la ricerca**  
di Fabio Pammolli, Massimo Riccaboni, Laura Magazzini
16. **Reti di assistenza e associazioni**  
di Renza Barbon Galluppi
18. **L'assistenza multidisciplinare**  
di Andrea Bartuli
20. **La scoperta di un mondo sconosciuto**  
di Giuseppe Remuzzi, Arrigo Schieppati, Erica Daina
22. **Condividere le esperienze**  
di Irene Bruno, Alessandro Ventura
24. **L'importanza della ricerca**  
di Lorenzo Moretta, Ornella Della Casa Alberighi
25. **Note ma non diagnosticate**  
di Carlo Hanau
26. **Soli e abbandonati**  
di Margherita De Bac
27. **Tra miraggio e business**  
di Stefano Pluchino, Gianvito Martino, Donatella De Feo
29. **Nuove terapie per l'ALD X-linked**  
di Enrico Bertini, Marco Cappa
30. **La Leucodistrofia Matacromatica**  
di Maria Sessa
30. **Il malato di SLA è libero di vivere?**  
di Mario Melazzini
31. **Oggi la SLA si combatte così**  
di Carolina Laperchia
32. **L'aiuto della tecnologia**  
di Claudio Bitelli
33. **Le vie dei farmaci**  
di Mauro Volpatti
34. **L'amore per Giuseppe**  
di Riccardo Clementi
34. **Una vitamina per una malattia rara**  
di Domenica Taruscio
35. **La battaglia di Giulia**  
di Marco Bilancioni

**I SocialNews precedenti: Anno 2005** - Tsunami, Darfur, I genitori, Fecondazione artificiale, Pedopornografia, Bambini abbandonati, Devianza minorile, Sviluppo psicologico, Aborto - **Anno 2006** - Mediazione, Malattie croniche, Infanzia femminile, La famiglia, Lavoro minorile, Droga, Immigrazione, Adozioni internazionali, Giustizia minorile, Tratta e schiavitù - **Anno 2007** - Bullismo, Disturbi alimentari, Videogiochi, Farmaci e infanzia, Acqua, Bambini scomparsi, Doping, Disagio scolastico, Sicurezza stradale, Affidi - **Anno 2008** - Sicurezza e criminalità, Sicurezza sul lavoro, Rifiuti, I nuovi media, Sport e disabili, Energia, Salute mentale, Meritocrazia, Riforma Scolastica, Crisi finanziaria - **Anno 2009** - Eutanasia, Bambini in guerra, Violenza sulle donne, Terremoti.

**Direttore responsabile:**  
Massimiliano Fanni Canelles

**Direttore editoriale:**  
Luciana Versi

**Redazione:**  
*Capo redattore*  
Claudio Cettolo  
*Redattore*  
Lisa Vit  
*Grafica*  
Paolo Buonsante  
*Ufficio stampa*  
Elena Volponi  
*Ufficio legale*  
Silvio Albanese  
*Giornale on-line e segreteria*  
Paola Pauletig  
*Relazioni esterne*  
Martina Seleni  
*Correzione ortografica*  
Tullio Ciancarella, Elena Volponi  
*Newsletter*  
David Roici  
*Spedizioni*  
Alessandra Skerk  
*Responsabili Ministeriali*  
Serenella Pesarin (Direttrice Generale Ministero Giustizia), Donatella Toresi (Vice Prefetto Aggiunto Ministero dell'Interno), Paola Viero (UTC Ministero Affari Esteri)  
*Responsabili Universitari*  
Cristina Castelli (Professore ordinario Psicologia dello Sviluppo Università Cattolica), Pina Lali (Professore ordinario Scienze della Comunicazione Università Bologna), Maurizio Fanni (Professore ordinario di Finanza Aziendale all'Università di Trieste), Francesco Pira (Professore aggregato di Comunicazione Pubblica e Sociale Università di Udine), Tiziano Agostini (Professore ordinario di Psicologia all'Università di Trieste), Fabio Lucidi (Professore associato Psicologia Università La Sapienza Roma)

**Responsabili e redazioni regionali:**  
Grazia Russo (Regione Campania), Luca Casadei (Regione Emilia Romagna), Ivana Milic (Regione Friuli Venezia Giulia), Angela Deni (Regione Lazio), Roberto Bonin (Regione Lombardia), Elena Volponi (Regione Piemonte), Rossana Carta (Regione Sardegna), Salvatore Garofalo (Regione Sicilia)

**Collaboratori di Redazione:**  
Davide Bordon  
Eugenio Cardi  
Monica Coronica  
Giovanna De'Manzano  
Maria Rosa Dominici  
Paolo Falconer  
Anna Giuffrida  
Alma Grandin  
Bianca La Rocca  
Alessandro Maria Fucili  
Elisa Mattaloni  
Cristian Mattaloni  
Cinzia Migani  
Manuela Ponti  
Lidia Radovanovic  
Enrico Sbriglia  
Martina Seleni  
Cristina Sirch  
Claudio Tommasini

**Con il contributo di:**  
Renza Barbon Galluppi  
Andrea Bartuli  
Enrico Bertini  
Dorina Bianchi  
Marco Bilancioni  
Claudio Bitelli  
Mariella Bocciardo  
Irene Bruno  
Marco Cappa  
Riccardo Clementi  
Sara Crisnaro  
Erica Daina  
Bruno Dallapiccola  
Margherita De Bac  
Donatella De Feo  
Ornella Della Casa Alberighi

Sergio Dompè  
Silvio Garattini  
Carlo Hanau  
Carolina Laperchia  
Laura Magazzini  
Francesca Martini  
Gianvito Martino  
Mario Melazzini  
Michele Mirabella  
Lorenzo Moretta  
Fabio Pammolli  
Stefano Pluchino  
Giuseppe Remuzzi  
Massimo Riccaboni  
David Roici  
Arrigo Schieppati



ASSOCIAZIONE ITALIANA  
DEI MALATTI RARI  
AIRD

Periodico  
Associato



Questo periodico è aperto a quanti desiderino collaborarvi ai sensi dell'art. 21 della Costituzione della Repubblica Italiana che così dispone: "Tutti hanno diritto di manifestare il proprio pensiero con la parola, lo scritto e ogni mezzo di diffusione". Tutti i testi, se non diversamente specificato, sono stati scritti per la presente testata. La pubblicazione degli scritti è subordinata all'insindacabile giudizio della Redazione: in ogni caso, non costituisce alcun rapporto di collaborazione con la testata e, quindi, deve intendersi prestata a titolo gratuito.

Tutte le informazioni, gli articoli, i numeri arretrati in formato PDF li trovate sul nostro sito: [www.socialnews.it](http://www.socialnews.it) Per qualsiasi suggerimento, informazioni, richiesta di copie cartacee o abbonamenti, potete contattarci a: [redazione@socialnews.it](mailto:redazione@socialnews.it)  
Ufficio stampa: [ufficio.stampa@socialnews.it](mailto:ufficio.stampa@socialnews.it)  
Registr. presso il Trib. di Trieste n. 1089 del 27 luglio 2004 - ROC Aut. Ministero Garanzie Comunicazioni n° 13449  
Proprietario della testata: Associazione di volontariato @uxilia onlus [www.auxilia.fvg.it](http://www.auxilia.fvg.it) - e-mail: [info@auxilia.fvg.it](mailto:info@auxilia.fvg.it)  
Stampa: **AREAGRAFICA - Meduno PN - [www.areagrafica.eu](http://www.areagrafica.eu)**  
Qualsiasi impegno per la realizzazione della presente testata è a titolo completamente gratuito. Social News non è responsabile di eventuali inesattezze e non si assume la responsabilità per il rinvenimento del giornale in luoghi non autorizzati. È consentita la riproduzione di testi ed immagini previa autorizzazione citandone la fonte. Informativa sulla legge che tutela la privacy: i dati sensibili vengono trattati in conformità al D.L.G. 196 del 2003. Ai sensi del D.L.G. 196 del 2003 i dati potranno essere cancellati dietro semplice richiesta da inviare alla redazione.

**Che cos'è una malattia rara?**

Sono definite rare le malattie che colpiscono un numero ristretto di persone rispetto alla popolazione generale. Il limite stabilito in Europa è di una persona affetta ogni 2000; tuttavia questa frequenza può variare nel tempo e dipende anche dall'area geografica considerata. Per molti anni, l'AIDS è stata una malattia estremamente rara, successivamente è diventata rara ed oggi è sempre più frequente in alcune popolazioni. Una malattia genetica o una malattia virale possono essere rare in una regione, ma essere frequenti in un'altra; ad esempio la lebbra è una malattia rara in Italia, ma frequente in Africa centrale. La talassemia, un'anemia di origine genetica, è rara nel Nord Europa, ma è frequente nelle regioni del Mediterraneo; la "malattia periodica" è rara in Italia, ma è diffusa in Armenia. Allo stesso modo, esistono molte malattie che possiedono varianti rare.

**Quante sono le malattie rare?**

Esistono migliaia di malattie rare. Attualmente, ne sono state calcolate 6000-7000 e ogni settimana, nelle pubblicazioni scientifiche, vengono descritte circa 5 nuove malattie. Il numero delle malattie rare dipende anche dall'accuratezza della definizione della malattia. Se una condizione viene ritenuta unica, ciò dipende dal livello delle nostre conoscenze, dall'accuratezza dell'analisi clinica e dal metodo generale scelto per classificare le malattie. Alcune patologie correlate possono essere considerate come entità unica (vengono raggruppate) oppure vengono suddivise e classificate come malattie separate. Questa complessità si riflette sulla classificazione diversificata delle malattie rare presenti in Orphanet.

**Qual è l'origine delle malattie rare?**

Se è vero che quasi tutte le malattie genetiche sono malattie rare, non è altrettanto vero che tutte le malattie rare abbiano un'origine genetica; ad esempio, esistono malattie infettive molto rare, così come malattie autoimmuni e intossicazioni molto rare. La causa di molte malattie rare non è oggi ancora nota.

**Quali sono le caratteristiche delle malattie rare?**

Le malattie rare sono gravi, croniche, evolutive, spesso a rischio per la vita. I segni clinici di molte malattie rare possono essere presenti già alla nascita o durante l'infanzia, come ad esempio nel caso dell'atrofia muscolare spinale prossimale, della neurofibromatosi, dell'osteogenesi imperfetta, delle condrodisplasie o della sindrome di Rett. Tuttavia, oltre il 50% delle malattie rare insorge in età adulta, ad esempio la malattia di Huntington, la malattia di Crohn, la malattia di Charcot-Marie-Tooth, la sclerosi laterale amiotrofica, il sarcoma di Kaposi o il cancro della tiroide. Le conoscenze scientifiche e mediche sulle malattie rare sono scarse e non adeguate. Per molto tempo sono state ignorate dai medici, dai ricercatori e dalle istituzioni e non esistevano fino a pochi anni or sono attività scientifiche e politiche finalizzate alla ricerca nel campo delle malattie rare. Per la maggior parte di queste malattie ancora oggi non è disponibile una cura efficace, ma numerosi trattamenti appropriati possono migliorare la qualità della vita e prolungarne la durata. In alcuni casi sono stati ottenuti progressi sostanziali, dimostrando che non bisogna arrendersi ma, al contrario, perseguire e intensificare gli sforzi nella ricerca e nella solidarietà sociale.

**Quali sono le conseguenze medico-sociali?**

Tutte le persone affette da queste malattie incontrano le stesse difficoltà nel raggiungere la diagnosi, nell'ottenere informazioni, nel venire orientati verso professionisti competenti. Molte malattie rare si accompagnano a deficit sensoriali, motori, mentali, e, talvolta, a segni fisici. Per questo, le persone affette dalle malattie rare sono più vulnerabili sul piano psicologico, sociale, economico e culturale. Queste difficoltà potrebbero essere aggirate attraverso interventi politici appropriati. A causa della mancanza di sufficienti conoscenze mediche e scientifiche, molti pazienti non vengono diagnosticati e le loro malattie non vengono riconosciute. I pazienti sono le persone che soffrono maggiormente per questa situazione.

**Possiamo sperare nel progresso della diagnosi e della cura?**

Notevoli speranze e profondi cambiamenti sono attesi dal progresso scientifico, per tutte queste malattie, in particolare dai risultati del Progetto Genoma Umano. Diverse centinaia di malati possono oggi ottenere una diagnosi attraverso un test biologico. Le conoscenze sulla storia naturale di queste malattie sono in continuo progresso attraverso la creazione di un osservatorio ad esse dedicato. I ricercatori lavorano sempre più spesso in rete per condividere i risultati delle loro ricerche e per progredire più efficacemente. Stanno nascendo nuove speranze basate sulle prospettive offerte dal regolamento sui farmaci orfani. Gli impegni in questo ambito variano nei diversi Paesi, in quanto ancora pochi di essi possiedono una politica di sostegno mirato alla ricerca applicata alle malattie rare.

**Orphanet è un database sulle malattie rare accessibile gratuitamente, che contiene informazioni su oltre 5.000 malattie rare.**

# Golia contro Davide

di Massimiliano Fanni Canelles\*

Quando incontrai Augusto Odone, lui mi chiese di prendere in mano il Comitato Italiano Mielina. Era stato lui a farlo nascere in Italia e in tutto il mondo. L'obiettivo era quello di continuare a promuovere la ricerca farmacologica per offrire una speranza ai bambini malati di adrenoleucodistrofia e ai loro genitori. Lorenzo era malato di una malattia rara e demielinizante. Augusto aveva contribuito a combatterla "sco- prendo" l'olio che prende il nome di suo figlio e che ancora oggi permette di rallentarne la progressione. Accettai ben conscio delle difficoltà che in questo campo corrispondono alla scarsità di "numeri" necessari per ottenere finanziamenti adeguati allo sviluppo di medicine dedicate. Una sfida quasi impossibile, contro ogni legge di mercato: ottenere un'enormità di denaro, necessaria allo sviluppo di molecole medicinali che non porteranno mai il profitto necessario a coprirne la spesa di ricerca e produzione e coinvolgere le industrie farmaceutiche, uniche depositarie della conoscenza necessaria per passare da un'idea ad un prodotto somministrabile.

In aiuto, è arrivata anche la crisi economica mondiale. Ha messo in discussione certe regole del profitto "ad ogni costo" ed ha condotto allo sviluppo della "Responsabilità Sociale delle Imprese". Sulla base di questa nuova "etica" imprenditoriale, la comunità internazionale chiede ora alle aziende di farsi carico dei problemi di ambientamento ed umanizzazione derivanti dalla loro attività.

Gli amministratori delegati ed i manager delle multinazionali devono anche cominciare a rendersi conto che la situazione storico-economica attuale ha portato nuove forme di imprenditorialità: alimentate spesso da denaro pubblico, che possano raccogliere la collaborazione di enti di ricerca, università, ospedali, la stessa industria, in consorzi no-profit. Per le "aziende" del farmaco l'obiettivo deve essere quello di ottenere una medicina efficace per combattere le malattie anche se poco interessanti dal punto di vista economico.

Quello della industria "della salute" è comunque un problema ad ampio spettro. La ricerca del profitto pone dubbi morali ed etici. Ci si interroga se il "disturbo dell'attenzione" (Add) e "dell'iperattività" (Adhd) siano stati creati ad arte per raggiungere nuove fette di mercato.

Si ipotizza che le ricerche scientifiche vengano pilotate dalle case farmaceutiche che orientano gli interessi degli scienziati. Ci si indigna sul fatto che milioni di persone non possano permettersi i costi della terapia e non dispongano di un sistema sanitario statale. Si accetta che, a causa di un brevetto o della proprietà intellettuale, le molecole salvavita abbiano costi elevati e spesso inaccessibili.

Di certo è questo il momento in cui "Big Pharma" (il colosso accusato di gestire cartelli ed interessi che esulano dal benessere del paziente e il cui profitto supera quello delle prime 490 multinazionali messe insieme) potrebbe sfatare qualsiasi maldicenza dedicando una piccola percentuale del suo guadagno ad alcuni bambini molto meno fortunati di tutti noi.

\*Direttore del mensile SocialNews, Presidente del Comitato Italiano Mielina.

Bruno Dallapiccola

Professore ordinario di Genetica Medica presso l'Università "La Sapienza" di Roma, direttore scientifico dell'Istituto Mendel di Roma e dell'I.R.C.C.S. Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo

## Diagnosi e informazione

**Tra i vari 'colli di bottiglia' delle malattie rare, oltre alla difficoltà o all'impossibilità di accedere in molti casi ad una diagnosi corretta, c'è l'obiettivo difficoltà ad ottenere informazioni adeguate e, spesso, la mancanza di conoscenze scientifiche.**

Vengono definite rare le malattie che individualmente hanno una frequenza inferiore a 1:2.000. Complessivamente, riguardano oltre 6.000 condizioni che colpiscono circa 2 milioni di cittadini in Italia e oltre 30 milioni nella comunità europea, compreso il 3% dei neonati ed il 6% della popolazione. Il 75% delle malattie rare riguarda l'età pediatrica. La loro rarità le rende poco conosciute e limita la disponibilità di professionisti in grado di prenderle in carico, tenuto presente che spesso si tratta di condizioni multisistemiche che richiedono l'intervento di specialisti diversi (mediamente 9 nel corso della vita). L'80% circa delle malattie rare ha una base genetica. Si tratta di condizioni spesso gravi o molto gravi, che nel 60% dei casi modificano le attese di vita. Di fatto, il 30% di questi pazienti muore entro i 5 anni di vita. Sono in molti casi invalidanti e la vita dei pazienti viene spesso seriamente compromessa dalla mancanza o dalla perdita di autonomia. Molte di queste malattie sono croniche, degenerative e progressive. Sono spesso dolorose e la sofferenza dei pazienti e dei loro familiari è aggravata dalle disuguaglianze psicologiche e dalla mancanza di riferimenti terapeutici. Molte sono incurabili, in quanto non sono disponibili terapie efficaci. In altri casi, i sintomi possono essere trattati per migliorare la qualità e le attese di vita. Solo per un numero ancora esiguo di queste malattie esistono terapie risolutive. Tra i vari 'colli di bottiglia' delle malattie rare, oltre alla difficoltà o all'impossibilità di accedere in molti casi ad una diagnosi corretta, c'è l'obiettivo difficoltà ad ottenere informazioni adeguate e, spesso, la mancanza di conoscenze scientifiche. Tutto ciò ha conseguenze sociali rilevanti per il paziente (stigmatizzazione, isolamento nella scuola e nelle attività lavorative), non è spesso disponibile un'assistenza medica adeguata, esistono disuguaglianze e difficoltà nell'accesso al trattamento e alle cure e l'elevato costo dei trattamenti causa povertà alle famiglie. Il percorso all'interno del quale si muovono le malattie rare è definito da un mosaico contenente quattro tessere principali: la diagnosi, la presa in carico, la ricerca, l'informazione. Sono disponibili numerosi strumenti, spesso non validati, che consentono di conoscere vari aspetti delle malattie rare. Al loro interno si colloca autorevolmente Orphanet (www.orpha.net), un consorzio di 37 Paesi che hanno sviluppato il più importante database mondiale a libero accesso dedicato a queste patologie. L'attività dei diversi nodi si focalizza sulla raccolta e sulla validazione delle risorse disponibili nei singoli Paesi, in termini di diagnosi clinica e di laboratorio, ricerca e sperimentazioni, associazioni e registri dei pazienti, reti dei professionisti, farmaci orfani. Orphanet-Italia, che è gestito dall'Istituto Mendel di Roma, ha messo in rete le informazioni relative ad oltre 1.606 professionisti, 250

laboratori diagnostici, 3.216 diagnosi, 433 tipi di consulenza specialistica, 750 progetti di ricerca, 56 sperimentazioni cliniche, 225 associazioni, 48 registri di pazienti, 40 reti di professionisti. L'enciclopedia on-line contiene, al momento, oltre 2.250 testi relativi ad altrettante malattie rare. Dal sito è anche possibile accedere alla consultazione di due riviste elettroniche, Orphanet Journal of Rare Diseases (OJRD) e OrphaNewsEurope (ONSE). Il nuovo portale, inaugurato nel 2008, fornisce anche informazioni sull'epidemiologia, sul modello di trasmissione, l'età media all'esordio e le attese di vita di queste patologie. La collaborazione con Eurogentest, un progetto rivolto ad armonizzare i test genetici in Europa, ha permesso di inserire nel database nuovi dati sui laboratori diagnostici, compresa la loro certificazione e l'accreditamento. È stato avviato il progetto Orphanet-urgenze, finalizzato a gestire le situazioni di emergenza che possono insorgere nelle persone affette dalle malattie rare e che le possono portare in condizioni di urgenza ai pronto soccorsi. Nel 2008 è stato avviato il progetto Rare Disease Platform, che si propone di facilitare le partnership in Europa tra i ricercatori e l'industria, promuovere la conoscenza delle nuove piattaforme tecnologiche e migliorare le interazioni tra i ricercatori.

### COINCIDENZE

QUANDO NOI SIAMO AL GOVERNO  
VOI DELL'OPPOSIZIONE NON DOVETE  
INVENTARVI PANDEMIE ALTRIMENTI  
CREDERANNO CHE PORTIAMO SFIGA.



### Definizione di malattia rara in Europa, Stati Uniti, Giappone ed Australia

Paese	Numero di persone affette da MR/100.000 o Prevalenza <sup>13</sup>
Stati Uniti	Malattia orfana come malattia o condizione che affligge meno di 200.000 soggetti o prevalenza inferiore a 75/100.000
Unione Europea	Malattia mortale o molto seria che affligge non più di 50 individui su 100.000
Giappone	Meno di 50.000 o prevalenza inferiore a 40/100.000
Australia	Meno di 2.000 o prevalenza inferiore a 11/100.000

\* Malattia ultra-orfana: prevalenza inferiore a 1/50.000

Fonte: CERM '09

Francesca Martini

Sottosegretario alla Salute per il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali

## Diritto alla salute

**Da una parte ci sono regioni che eseguono un primo screening su circa 50 malattie rare direttamente alla nascita, in altre regioni invece questo non accade. È una situazione da correggere.**



Ritengo di fondamentale importanza un approccio corretto alla problematica delle malattie rare, che costituiscono un complesso di oltre cinquemila patologie, a volte fatali o croniche invalidanti. Esse rappresentano il 10% delle malattie che affliggono l'umanità. Proprio per la loro rarità, queste malattie sono difficili da diagnosticare e da curare. Nei loro confronti, finora, le industrie farmaceutiche, a causa del mercato limitato, hanno dimostrato scarso interesse a sviluppare la ricerca e la produzione dei farmaci cosiddetti orfani, potenzialmente utili per la cura. La loro limitata conoscenza comporta poi, per coloro che ne sono affetti e per i loro familiari, notevoli difficoltà nell'individuare i Centri specializzati nella diagnosi e nella cura e, quindi, nell'accesso agli eventuali trattamenti disponibili. Purtroppo, sul fronte delle malattie rare, l'Italia è a due velocità: da una parte ci sono regioni che eseguono un primo screening su circa 50 malattie rare direttamente alla nascita, in altre Regioni, invece, questo non accade. È una situazione da correggere. Anche perché, spesso, le regioni che offrono maggiori servizi ai cittadini sono quelle che spendono di meno. Hanno fatto delle scelte più equilibrate e appropriate. Per venire incontro alle esigenze dei malati rari e delle loro famiglie, è fondamentale

ampliare l'elenco delle patologie rare per le quali sono previste esenzioni e provvidenze economiche. È necessario, altresì, dare impulso alla Rete Nazionale mediante la quale svolgere azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi ed alla terapia, promuovere l'informazione e la formazione, ridurre l'onere che grava sui pazienti e le loro famiglie. L'obiettivo è quello di ottenere un percorso multidisciplinare

con tanti professionisti che collaborino per assicurare il diritto alla salute tutelato dall'articolo 32 della nostra Costituzione. Nel complesso di relazioni tra medici, ricercatori, istituzioni e pazienti, destinato ad arricchirsi dell'apporto federativo delle Regioni con le diverse competenze in materia di sanità, si collocano anche le associazioni, che svolgono un ruolo essenziale sia nella vita quotidiana, sia nei luoghi di cura e di ricerca.

### Incentivi economici per la ricerca sulle malattie rare in alcuni Stati membri dell'Unione Europea

	FRANCIA (GIS-IRAD)	ITALIA (ISS-AIFA)	SPAGNA (ISCIII)	GERMANIA (BMBF)	OLANDA (ZonMW)
Piano Nazionale	In essere 2005-2008	In essere 2008 (DPCM 21-3-2008)	In essere	No	No
Programma R&S Specifico	€5-10 mln	2005-2005 €5 mln (T-US AIFA 2006 ca €15 mln AIFA 2007 ca €15 mln)	€6-8 mln/anno	€5-6 mln/anno	2007 €2,5 mln
Programma R&S generico	NA	NA	€6-8 mln	> €9 mln	Ca €2,5 mln/anno
Arco Temporale	2002-2008	2003-2008	3-4 anni	2003-2008 2008-2012	Illimitato
Finanziamento per	Progetti e reti	Progetti e reti	Progetti, reti e CIBER Reti	Reti	Progetti e reti

Fonte: European Conference on Rare Diseases ECRD, 2007

### Istituzioni attive nella RetS di farmaci orfani: il confronto tra Europa (EMA) e Stati Uniti (FDA)

Tipologia sponsor	Designazione orfana Stati Uniti		Designazione orfana Unione Europea	
	Stati Uniti	%	Unione Europea	%
Imprese biotecnologiche	1.027	55,8%	225	44,1%
Grandi imprese farmaceutiche	562	30,5%	159	31,2%
Istituzioni di ricerca pubbliche	124	6,7%	35	6,9%
Imprese farmaceutiche piccole e medie	45	2,4%	65	12,7%
Non classificato	82	4,5%	26	5,1%
Totale	1.840		510	

Fonte: CERM '09

Mariella Bocciardo

Deputato al Parlamento, componente XII Commissione Affari Sociali, Commissione parlamentare per l'infanzia

## Sostenere la ricerca

**Il Pdl prevede modalità innovative per gli incentivi alle imprese biotecnologiche che intendano svolgere studi finalizzati verso trattamenti altamente avanzati.**



La proposta di legge che ho presentato alla Camera nel settembre 2008 si pone l'obiettivo di introdurre misure innovative a sostegno della diagnosi, assistenza e cura delle persone affette da malattie rare; di tutelarne i diritti e di definire i doveri nei loro confronti da parte dello Stato, delle Regioni, delle Autonomie locali e della Pubblica amministrazione; di garantire, in osservanza di un principio costituzionale, alle persone colpite da malattie rare, lo stesso diritto alla salute di cui godono gli altri malati. Nelle ultime tre legislature, sono stati presentati alcuni disegni di legge sul tema con lo scopo di porre rimedio ai seri problemi che quotidianamente incontrano le persone colpite da una malattia rara ed i loro familiari. Nessuna proposta si è trasformata finora in una legge completa ed organica. L'ultimo provvedimento riguardante le malattie rare risale ad otto anni fa, quando fu emanato il decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n. 279, dal titolo "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie". Grazie a questo decreto, sono stati istituiti la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare e, presso l'Istituto superiore di sanità, il Registro nazionale delle malattie rare al fine di ottenere, a livello nazionale, un quadro complessivo delle malattie rare e della loro distribuzione sul territorio. Sono stati primi passi, certo importanti, ma non ancora adeguati a fornire una soluzione complessiva ed organica ai problemi così rilevanti, spesso drammatici, vissuti ogni giorno da chi è colpito da una malattia rara. Credo

che il problema delle malattie rare, in Italia, rappresenti un'emergenza sanitaria ed una priorità politica. Sono circa 2 milioni i "malati rari". Se facciamo bene i conti, tenendo conto dell'ambito familiare, non meno di 6 milioni di persone sono fortemente interessate a questo problema ed attendono dalla politica risposte chiare e concrete. Nonostante i rilevanti progressi compiuti dalla ricerca scientifica nel corso degli ultimi vent'anni, vi sono moltissime patologie non ancora ben conosciute e non classificate. Per molte malattie, la diagnosi non esiste, oppure è estremamente difficile. E non esistono adeguate forme di prevenzione, né terapie. Le malattie rare sono un ampio gruppo di patologie (le ultime stime parlano di 7.000 singole patologie), per l'80% di origine genetica, caratterizzate dalla bassa prevalenza nella popolazione (non superiore a 5 casi su 10.000 abitanti, secondo i criteri adottati nell'Unione Europea). Oltre che numerose, queste malattie sono molto eterogenee tra loro, sia nell'eziopatogenesi, sia nelle manifestazioni sintomatologiche. Tuttavia, sono accomunate da una precisa caratteristica sotto il profilo sociosanitario: la bassa prevalenza nella popolazione spesso si associa alla difficoltà di ottenere una rapida e corretta diagnosi e di trovare un'adeguata terapia. Sarebbe un errore ricavare dal concetto di rarità una visione circoscritta del fenomeno. Si tratta, invece, di un problema sanitario primario. Queste malattie, croniche, gravemente invalidanti e spesso causa di mortalità precoce, costringono i malati e le loro famiglie alla difficile ricerca di strutture sanitarie adeguate alla diagnosi ed ai trattamenti disponibili, dove reperire la necessaria specializzazione ed esperienza per affrontare la malattia. Tanto più una malattia è rara, tanto più risulta difficile disporre di terapie valide. Gli alti costi della ricerca, la sperimentazione complicata dal numero basso e disperso dei casi, lo sviluppo e la commercializzazione dei medicinali, con l'oggettiva impossibilità di realizzare profitti adeguati a coprire le spese, costituiscono un disincentivo per le industrie farmaceutiche ad investire nella ricerca e nella produzione di farmaci per terapie innovative. Per questo motivo, si parla di "farmaci orfani", a proposito delle malattie rare. La mia proposta di legge prevede modalità innovative per gli incentivi alle imprese farmaceutiche e biotecnologiche che intendano svolgere studi finalizzati alla scoperta di farmaci orfani o trattamenti

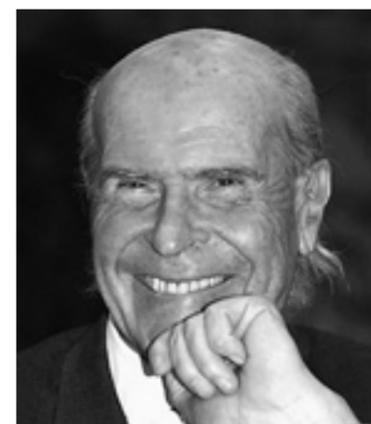
altamente avanzati. Al fine di incentivare la ricerca e l'innovazione nel campo della salute e della qualità di vita dei malati rari, per sostenere l'imprenditoria italiana in questo settore, con particolare riguardo alla piccola e media impresa, ho previsto inoltre la realizzazione di Consorzi per la ricerca ed innovazione tra soggetti pubblici (Regioni, Università, Parchi Scientifici e Tecnologici e altre Istituzioni dedicate alla ricerca, Aziende Sanitarie, Amministrazioni Locali, ecc.) e aziende private e Alleanze di pazienti. Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca si impegnano ad introdurre costantemente il tema delle malattie rare nei bandi per la ricerca da loro gestiti. Impegno che interesserà anche le Regioni nei loro bandi della ricerca. Un caposaldo della proposta di legge è l'istituzione del Comitato Nazionale per le Malattie Rare, che ha il compito di coordinare ed orientare le politiche nazionali in tema di malattie rare, di verificarne l'attuazione e di valutarne efficacia e impatto sul Sistema Sanitario Nazionale. La proposta di legge introduce importanti novità per quanto riguarda l'inserimento comunitario della persona affetta da malattia rara. Le Pubbliche Amministrazioni sono tenute ad attivare tutti gli interventi che favoriscano l'inserimento e la permanenza delle persone con malattia rara nei diversi ambienti di vita e lavoro. Il diritto all'educazione dei minori con malattia rara sarà garantito per ogni ordine e grado scolastico. Grande attenzione è riservata alla formazione. Si sottolinea la necessità di un'informazione tempestiva e corretta ai pazienti ed alle loro famiglie, oltre che una sensibilizzazione dell'opinione pubblica sul tema delle malattie rare attraverso campagne di comunicazione sociale. Il problema della malattie rare, le sofferenze e le difficoltà economiche di chi sfortunatamente ne viene colpito, si fa sempre più drammatico. Ricordo sempre un accorato appello che la presidente di UNIAMO, la federazione italiana malattie rare, che raggruppa circa 80 associazioni, fece all'ex ministro Livia Turco nella scorsa legislatura: "Ci vogliono sette anni per diagnosticare una malattia rara. Sette anni in cui il malato sente che la sua vita se ne sta andando senza capire il perché. Non sa dove cercare la cura e quando, forse, la trova non si può curare perché non c'è chi produce il farmaco giusto. Intanto, tutto intorno frana, la famiglia, il lavoro, la vita in generale".

Umberto Veronesi

Senatore, già ministro della sanità, direttore scientifico dell'IEO - Istituto Oncologico Europeo

## Staminali: il futuro della medicina

**A differenza delle normali cellule staminali, quelle del cancro sono immortali. Poterle colpire con farmaci specifici vorrà dire in futuro distruggere alla radice il tumore.**



Se non curati, i tumori non regrediscono spontaneamente, ma continuano a crescere in maniera incontrollata. Questo avviene perché all'interno del sistema-tumore ci sono alcune cellule, maligne, in grado di riprodurre altre, chiamate "cellule staminali" del cancro. A differenza delle normali cellule che invecchiano e muoiono, le staminali del cancro sono immortali. Nei tumori è presente una modestissima percentuale (dall'1 al 5%, a seconda del tipo di tumore) di queste cellule "madri", capaci di mantenere in vita il tumore e sostenere la crescita delle altre cellule tumorali (le "figlie"). L'idea che non tutte le cellule neoplastiche siano uguali risale addirittura al 1960, quando non si parlava ancora di staminali del cancro. Oggi, grazie ai progressi della biologia molecolare, sappiamo che per far attecchire un tumore è necessario inoculare un milione di cellule neoplastiche. Sono invece sufficienti mille cellule staminali del cancro. Questo meccanismo

spiega l'inguaribilità di molti tumori e ha fornito una risposta ad osservazioni cliniche che non trovavano spiegazione: la ricomparsa della malattia dopo anni, anche dopo che la chemioterapia sembrava averlo sradicato; in caso di tumore del seno, al contrario, le poche metastasi ossee che si verificano rispetto alla gran quantità di pazienti affetti da cellule tumorali nel midollo osseo. La scoperta dell'esistenza di queste cellule potrebbe quindi portare alla formulazione di farmaci in grado di prevenire le metastasi. Poiché le staminali del cancro alimentano la malattia, poterle colpire con farmaci specifici vorrà dire in futuro distruggere alla radice il tumore. La seconda scoperta decisiva sulle staminali del cancro è recentissima e si deve al gruppo di ricerca guidato dal Professor Pier Giuseppe Pelicci, Direttore del Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell'Istituto Europeo di Oncologia, autore di uno studio pubblicato lo scorso dicembre su Nature. Lo studio spiega perché le cellule staminali del cancro sono immortali e svela la strada per eliminarle. I ricercatori hanno osservato che queste cellule sono in grado di attivare in maniera anomala dei sistemi di riparazione del danno genomico che impediscono loro di invecchiare, senza smettere mai di funzionare. Tutto questo grazie all'attivazione di una proteina (prodotta dal gene p21), la quale, rallentando il ciclo di proliferazione delle cellule staminali, lascia loro il tempo di riparare il danno al Dna. In altre parole, non proliferando o proliferando poco, le cellule staminali del tumore non invecchiano, ma sopravvivono nel tempo. I ricercatori hanno così provato a togliere il gene p21 dal tumore e hanno constatato che le cellule staminali proliferavano di più, accumulando danni al Dna

cellulare ed arrivando così alla morte. E anche il tumore era scomparso. La ricerca è stata condotta su modelli animali di leucemia mieloide acuta e i risultati ottenuti sono stati successivamente confermati da esperimenti condotti su cellule prelevate da pazienti affetti dalla stessa malattia. Le potenziali implicazioni di questa ricerca sulla cura dei tumori sono straordinarie. Finora, infatti, le terapie anti-tumorali si focalizzavano sulle cellule proliferanti, considerate le vere responsabili del cancro, mentre sfuggiva alle cure quella modesta percentuale di cellule staminali che proliferavano poco, ma erano in grado di sopravvivere al danno genomico e di far crescere il tumore. Dopo questo studio, la ricerca dedicherà i prossimi anni all'identificazione di farmaci intelligenti (inibitori del riparo del Dna) che riescano ad attivare un meccanismo di autodistruzione delle staminali tumorali, trasformandole in cellule capaci di invecchiare. Questi farmaci permetteranno di intervenire ad uno stadio abbastanza precoce della malattia e di anticiparne l'evoluzione. Agiranno inoltre come farmaci-bersaglio, colpendo solo le cellule tumorali e risparmiando i tessuti sani.



### Che cosa sono le cellule staminali

Le cellule staminali sono le cellule da cui derivano tutti i tessuti del corpo. La trasformazione (differenziamento) avviene sia nel periodo embrionale da una cellula staminale primordiale (che ha grandi capacità di trasformazione), sia nell'individuo adulto da cellule staminali già maturate e quindi con minore capacità di evoluzione in tessuti diversi. La possibilità di gestire a piacimento la trasformazione di queste cellule è la strada che i ricercatori stanno percorrendo per curare con l'impianto di cellule "nuove" vari tipi di malattie come il morbo di Parkinson e l'Alzheimer, i traumi midollari, il diabete, l'infarto, varie malattie rare, ecc. Con il trapianto di cellule staminali si dovrebbe quindi sostituire la parte di tessuto

danneggiata dalla malattia. Questa terapia pone però un problema etico nell'utilizzo e quindi nel sacrificio dell'embrione come fonte di cellule. Inoltre una delle preoccupazioni della comunità scientifica è che cellule staminali trapiantate possano produrre tumori nel ricevente. Questo sospetto è maggiore nell'utilizzo di cellule staminali embrionali (HESC). Per questo, prima del loro utilizzo, gli scienziati cercano di modificarle in modo da trapiantare cellule già differenziate e maturate in laboratorio (OPC), quindi più sicure, verso il tessuto da riparare. Riguardo al rischio di rigetto sia le OPC che le HESC sembra non stimolino forti risposte a livello immunologico, fornendo il razionale per usarle anche fra tessuti

non compatibili con HLA. Per tutti questi motivi gli atteggiamenti verso l'uso di cellule staminali a fini di ricerca o di cure mediche variano da un paese all'altro. In Germania l'estrazione di cellule staminali da un embrione umano è illegale. In Gran Bretagna è legale se si utilizzano embrioni umani a fini di ricerca fino a quattordici giorni dopo la fecondazione dell'ovulo. In molti paesi non esistono ancora leggi esplicite atte a disciplinare la ricerca sulle cellule staminali umane. Per tutte queste difficoltà si sta tentando di utilizzare le cellule staminali del cordone ombelicale o adulte (del midollo osseo) anche se queste non sono facilmente "pilotabili" nella trasformazione come quelle embrionali.

David Roici

Dorina Bianchi  
Senatrice e medico italiana,  
XII Commissione Igiene e Sanità al Senato

## "Rare" e penalizzate

**Questa definizione ha penalizzato la tutela della malattia a livello giuridico e non ha agevolato il processo di ricerca e di attenzione sulle cause delle malattie rare con la conseguenza di lasciare il paziente isolato nell'affrontare la propria malattia insieme alla sua famiglia.**



In campo sanitario, una politica "attendistica" non è stata mai, ed oggi ancor di più non lo è, economicamente sostenibile. Quando poi si parla di un milione e mezzo di persone, tanti sono gli affetti da malattie rare, una popolazione che non sta a guardare il colore politico dei disegni di legge, ma attende risposte concrete, il discorso deve tutto tendere alla priorità assoluta di introdurre nel nostro ordinamento una sorta di «organicità» per la cura e la ricerca delle malattie rare e, di riflesso, in materia di farmaci orfani. Non è più il tempo di lasciare a sporadici interventi ministeriali il compito di assumere diversi provvedimenti su temi come questo ed è diventato imperativo oggi invertire la rotta e promuovere politiche "aggressive" di prevenzione e promozione alla salute. La Commissione di cui faccio parte sta riservando al tema delle malattie rare una seria attenzione. Siamo già ad un testo base e ne stiamo esaminando gli emendamenti. Nel dibattito parlamentare, abbiamo convenuto tutti che sul tema non ci sono posizioni di parte, per cui le premesse ci sono tutte per giungere ad un'immediata approvazione. Il numero di malattie rare è stimato dall'Organizzazione mondiale della sanità intorno a 5.000, l'80 per cento delle quali di origine genetica, anche se il manifestarsi delle patologie e la loro concentrazione cambiano a seconda dei Paesi interessati. Il Congresso degli Stati Uniti, per esempio, ha fissato la soglia dei 200.000 casi rapportati alla popolazione totale, mentre il Parlamento europeo ha definito un limite di prevalenza non supe-

riore ai 5 casi ogni 10.000 abitanti degli Stati membri dell'Unione. Si tratta di malattie fortemente invalidanti. Chi ne è colpito, spesso non riesce a sopravvivere. Evidentemente, la stessa definizione di "rara" ha penalizzato la tutela della malattia a livello giuridico e non ha agevolato il processo di ricerca e di attenzione sulle cause, se non da parte di centri privati, con la conseguenza, non solo di non offrire al paziente cure adeguate e una diagnosi tempestiva, ma, soprattutto, di lasciarlo isolato nell'affrontare la propria malattia insieme alla sua famiglia. La scarsa disponibilità di conoscenze scientifiche, che scaturisce proprio dalla rarità, determina spesso lunghi tempi di latenza tra esordio della patologia e diagnosi, che incidono negativamente sulla prognosi del paziente. Eppure, è provato che la giusta individuazione della malattia e il rimedio da applicare possono portare a risultati miracolosi e il mio pensiero va a Lorenzo Odone, che grazie alla tenacia della sua famiglia e ad un metodo «familiare» di ricerca del rimedio di cura per la leucodistrofia (ALD), ha dimostrato come si può vivere anche più di mezzo secolo. Credo che la storia di "L'olio di Lorenzo" abbia colpito tutti noi e rappresenti, più di ogni altro discorso medico o clinico, l'importanza di intervenire su questo ramo. Ci sono poi le industrie farmaceutiche, spesso leader nella ricerca scientifica, che, a causa della limitatezza del mercato di riferimento, hanno scarso interesse a sviluppare la ricerca e la produzione dei cosiddetti "farmaci orfani", potenzialmente utili per tali patologie. A tale proposito, occorre rilevare che vi sono delle Regioni che possono investire maggiori risorse per rendere disponibile sul loro territorio un determinato farmaco orfano. Altre, particolarmente gravate da già consistenti disavanzi sanitari, non riescono ad essere altrettanto efficienti, mentre altre ancora hanno adottato delle procedure per l'immissione in commercio complesse e lunghe, che non consentono l'immediata disponibilità dei farmaci orfani sul territorio. Da tali premesse, consegue un'ulteriore differenziazione tra le regioni del nostro Paese e tra i pazienti, che acuisce i problemi di non omogeneità quali-quantitativa dell'assistenza sanitaria e socio-sanitaria e mina l'efficacia del sistema dei livelli essenziali di assistenza. Spesso, le malattie rare presentano il loro esordio in età pediatri-

ca, ma la carenza di farmaci e di strumenti per la cura ad hoc non riescono a svelare la malattia subito e, quindi, a debellarla. La Società Italiana di Pediatria ha chiesto in Commissione di inserire lo screening neonatale tra gli scopi della legge. La diagnosi precoce e precisa è inoltre fondamentale per una prevenzione primaria nell'ambito familiare, data la possibile ricorrenza della malattia stessa in più soggetti dello stesso nucleo familiare. La possibilità di agire sulla malattia in fase presintomatica è la chiave della prevenzione dell'handicap, soprattutto neurologico, che deriva da queste malattie. Nella scorsa legislatura, si era arrivati ad un passo dall'approvazione del Fondo per le malattie rare, finalizzato a: supportare le attività di ricerca e sviluppo; realizzare un programma di screening della popolazione, anche neonatale; garantire il funzionamento del Centro nazionale per le malattie rare istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità del Ministero della salute; garantire la realizzazione di attività di formazione degli operatori sanitari e di informazione della popolazione; e, infine, consentire la defiscalizzazione degli oneri relativi alla ricerca delle aziende farmaceutiche sui farmaci orfani del 23% (28% per le industrie che investono nel Sud Italia) delle spese sostenute dalle industrie per la ricerca e lo sviluppo di presidi e di farmaci per la diagnosi ed il trattamento delle malattie rare. In pratica, il Fondo che ho proposto nel mio disegno di legge ha anche lo scopo di:

- consentire la tempestiva instaurazione delle cure idonee ed il costante sostegno terapeutico per i pazienti;
- garantire agli stessi, con immediatezza e su tutto il territorio nazionale, l'erogazione dei medicinali, dei dispositivi medici e dei servizi diagnostici, assistenziali e riabilitativi necessari;
- agevolare la reperibilità e la disponibilità di detti presidi e servizi presso le strutture del Servizio Sanitario Nazionale. Sarebbe, infine, utile assegnare le risorse in base a criteri meritocratici con politiche fiscali agevolate per quelle industrie farmaceutiche che s'impegnano ad operare una scelta etica, investendo parte delle proprie risorse nel settore delle malattie rare e dei farmaci orfani, collaborando con Centri di eccellenza pubblici e Università. Un modo per fare formazione e ricerca.

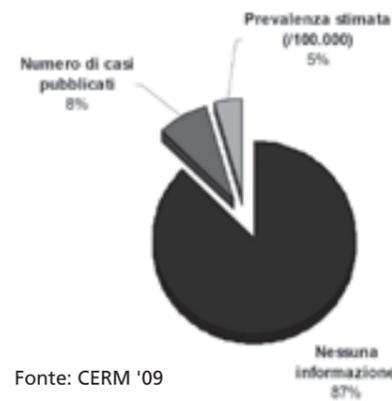
Sergio Dompè  
Presidente di Farindustria

## Il nostro impegno

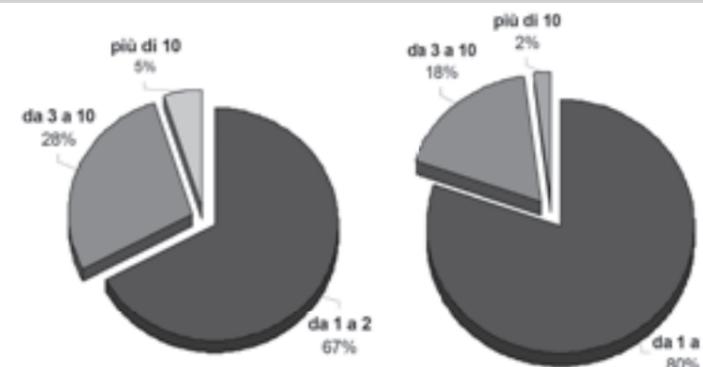
**Scoprire ed isolare le cause delle oltre 7.000 patologie rare - almeno l'80% ha un'origine genetica - può rivelarsi prezioso per ottenere terapie nuove e più mirate e utile per comprendere anche quei processi del nostro organismo colpevoli di malattie molto diffuse.**



### Malattie rare di cui si dispone di informazioni su prevalenza/incidenza



### Numero di farmaci (EU/US) per malattia, malattie con almeno un farmaco disponibile



Maggiore impegno delle imprese del farmaco, leggi ad hoc, incentivi mirati alla Ricerca e informazione di qualità. Questa è la strada da seguire per dare un segnale importante ai malati rari. In Italia, le patologie colpiscono 2 milioni di uomini e ogni anno sono oltre 20mila i nuovi casi di persone affette. Il più delle volte sono croniche, degenerative e progressive e spesso i sintomi possono essere trattati per migliorare la qualità e le attese di vita. Una vita fortemente penalizzata oltre che dalla sofferenza, anche dalle difficoltà di accesso ad una diagnosi corretta e dall'assenza di informazioni e di assistenza qualitativamente adeguate. Per molto tempo, i malati e i familiari si sono scontrati con lunghe attese per una diagnosi certa, una terapia ed un'assistenza adeguate. Oggi, grazie ad un network di know how formato da piccole, medie e grandi imprese, centri di ricerca e laboratori operanti in tutto il mondo, la situazione è in graduale miglioramento e sempre più malati rari possono disporre di terapie adeguate. Un impegno crescente che, ad oggi, ha determinato lo sviluppo nel mondo di oltre 300 farmaci orfani in aree terapeutiche come quelle oncologiche, endocrinologiche, ematologiche e cardiovascolari. Ma non è mai abbastanza. Rimane ancora molto da fare. Farindustria - che rappresenta oltre 200 imprese del farmaco - anche quest'anno ha dimostrato concreta attenzione ad un tema così delicato e rilevante dal punto di vista sociale, sostenendo la Giornata delle Malattie Rare che si è svolta il 28 febbraio in tutta Europa. Un'opportunità per interrogare

e sensibilizzare le Istituzioni, l'opinione pubblica e le imprese, grazie anche all'impegno delle diverse Associazioni attive nella lotta a queste patologie, affinché sia approvata entro l'anno una legge specifica. Associazioni che, nell'interesse dei malati, dei medici, dei ricercatori e delle Istituzioni, promuovono la Ricerca dedicata a queste patologie stimolando la società civile ad intervenire. Nel 2008 è stata infatti realizzata la seconda edizione della Guida delle Associazioni Italiane Malattie Rare, per dare voce ai pazienti che ne sono affetti, ai loro familiari e a quanti operano nell'assistenza. Uno strumento informativo aggiornato sulle varie realtà a livello territoriale, di facile consultazione, che invita a riflettere. Tutti esempi concreti di un impegno condiviso a favore dei pazienti. Un'attenzione dimostrata - dal 2000 ad oggi - anche dalle 873 domande per la qualifica di farmaco orfano presentate all'Agenzia europea per i farmaci (Ema); dai 569 medicinali che hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano e dalle 48 Autorizzazioni all'immissione in commercio in tutto il mondo. Scoprire ed isolare le cause delle oltre 7.000 patologie rare - almeno l'80% ha un'origine genetica - può rivelarsi prezioso per ottenere terapie nuove e più mirate e utile per comprendere anche quei processi del nostro organismo colpevoli di malattie molto diffuse. Il 75% di queste colpisce i bambini e coinvolge il 3-4% dei neonati. La Ricerca scientifica, in questi anni, ha fatto passi importanti, soprattutto dal punto di vista della genetica, grazie alla quale è possibile comprendere meglio i meccanismi che stanno alla base di alcune patologie. Le imprese del farmaco prevedono di destinare per il 2009 circa 200 milioni di euro per ricerche sulle malattie rare, su un investimento complessivo per il settore pari a 1 miliardo e 250 milioni di euro. Segnali importanti, quindi, perché incentivare la Ricerca scientifica e farmacologica è la priorità per questa battaglia a fianco dei malati.

Silvio Garattini

Fondatore e direttore dell'Istituto di ricerca farmacologica "Mario Negri" di Milano, Componente del Consiglio Superiore di Sanità e Membro del Comitato Nazionale di Bioetica

## Farmaci orfani

**Da dieci anni vige in Europa una legge che ha cercato di incentivare lo sviluppo di farmaci per malattie rare; in tutti questi anni sono stati approvati solo 45 prodotti, mentre ne sarebbero necessari molte migliaia.**



L'evangelico "gli ultimi saranno i primi" apparentemente non vale per la medicina. I dieci milioni di ammalati europei portatori di oltre 6000 malattie rare non ricevono l'attenzione che per ragioni di equità dovrebbero avere. Sono ammalati come tutti gli altri, ma hanno il torto di essere in pochi, ognuno ammalato di una delle tante malattie rare. Queste non dipendono, come molte malattie comuni, da "cattive abitudini di vita", ma da cause quasi sempre sconosciute, anche se prevalentemente riconducibili a cause genetiche. Dovrebbero essere privilegiati, non solo per questa ragione, ma per il fatto che spesso hanno sopportato, con le loro famiglie - si tratta spesso di bambini - pellegrinaggi in giro per il mondo alla ricerca di un responso. Quand'anche quest'ultima venga fatta, alla diagnosi si accompagna una grande delusione. Infatti, alla diagnosi quasi mai corrisponde la disponibilità di una terapia. Di solito, questi pazienti non si lasciano prendere dalla disperazione, né attendono l'aiuto

dello Stato: si danno da fare, costituiscono associazioni, comitati, fondazioni per far conoscere la loro malattia, difendere i loro diritti ed attingere alla loro unica speranza, quella che la ricerca fornisca un possibile rimedio terapeutico. La risposta della società è molto scarsa. Anche in medicina valgono le leggi del mercato: se non si possono ottenere profitti, non si investono risorse. Realizzare un farmaco non è un processo semplice. Bisogna, dapprima, avere una buona idea. Ma l'idea nasce dalla comprensione della malattia. Un problema non facile, perché i pazienti sono pochi anche se le attuali conquiste della genomica e della proteomica permettono per lo meno di formulare ipotesi. Ma quando l'ipotesi è formulata - manca un gene, esiste una mutazione, un enzima non funziona o funziona troppo - bisogna sintetizzare una serie di sostanze chimiche per trovare quella che eserciti l'effetto desiderato. Ciò non è facile, perché spesso mancano i modelli animali su cui effettuare i test e allora bisogna prima produrre il modello. Una volta avuta la prova che il prodotto è promettente, bisogna passare attraverso una serie di prove per essere sicuri che il farmaco non danneggi qualche organo, che sia ben tollerato. Bisogna poi sapere come si distribuisce nell'organismo, quanto tempo rimane in circolazione, quali metaboliti si formano; tutte nozioni importanti per affrontare la sfida del primo paziente. Ma per iniziare questa sfida, occorre inserire il principio attivo in un prodotto farmaceutico, per essere sicuri che sia stabile nel tempo, venga assorbito e che risponda alle regole della "buona pratica". Arrivati alla clinica, e anche prima, bisogna spesso ricominciare da capo, perché il farmaco è poco attivo o mostra forme di tossicità difficili da cogliere negli animali d'esperimento. Per realizzare

questo difficile percorso non basta l'entusiasmo del ricercatore, sono necessarie grandi risorse economiche. L'industria farmaceutica può occuparsene, a volte perché scopre per caso l'utilità di un prodotto studiato per altre ragioni, altre per motivi di immagine o di prestigio. Ma si tratta di casi sporadici. Da dieci anni vige in Europa una legge che ha cercato di incentivare lo sviluppo di farmaci per malattie rare; in tutti questi anni sono stati approvati solo 45 prodotti, mentre ne sarebbero necessarie molte migliaia. Un'analisi accurata di questi prodotti - come quella condotta dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - mostra che non tutti possiedono una reale attività terapeutica. Molti agiscono sui parametri biochimici per cui sono stati sviluppati, ma solo pochi hanno dimostrato di influenzare il decorso della malattia, migliorando le possibilità di movimento, di relazione o qualità di vita. Si ha l'impressione che non vi sia nella ricerca di questi farmaci - si chiamano appunto farmaci orfani - il rigore che si applica allo studio dei farmaci per malattie più comuni. Spesso, i pazienti con malattie rare sono considerati pazienti di serie B, cui bisogna mettere a disposizione qualcosa indipendentemente dalla sua reale efficacia. Per contro, questi farmaci hanno prezzi esorbitanti, nell'ordine di decine di migliaia di euro per anno di trattamento. Se questa è la situazione, che cosa si può fare? Dobbiamo intanto prendere coscienza che non si può continuare in questo modo, perché gli affetti da malattie rare devono essere tutelati. È anche sicuro che non si può fare affidamento sull'industria farmaceutica, perché la sua missione è fare profitto. D'altra parte, non si può nemmeno procedere senza l'industria perché, è oggi la sola depositaria di tutto il know-how necessario per passare da un'idea ad un prodotto somministrabile ai pazienti. Allora bisogna pensare ad una nuova forma di imprenditorialità, alimentata da denaro pubblico, che raccolga la collaborazione di enti di ricerca, università, ospedali, charities e la stessa industria. Tutti insieme, uniti in un consorzio non-profit, dovrebbero ricercare farmaci per le malattie rare. Se ogni stato decidesse di realizzare almeno una di queste imprese, se si distribuisse il lavoro fra i vari stati, se l'Europa fosse in grado di coordinare l'impegno di tutti, forse si potrebbe raggiungere lo scopo di sviluppare più farmaci orfani di quanti non se ne realizzino oggi. Nessuno può ovviamente assicurare il successo dell'iniziativa, ma se non si fa ricerca è difficile fare progressi. Vogliamo provarci?

Michele Mirabella

Docente di Sociologia della Comunicazione presso l'Università di Bari e l'Università IULM Milano, Conduce "Elisir" e "Cominciamo Bene" per la RAI

## Ma dov'è finita la morale?

**Chi è disposto ad investire centinaia di migliaia di euro per lo studio di una patologia la cui cura poi non garantirà lucro? Si tratta di un problema culturale, sociale ed antropologico pazzesco.**



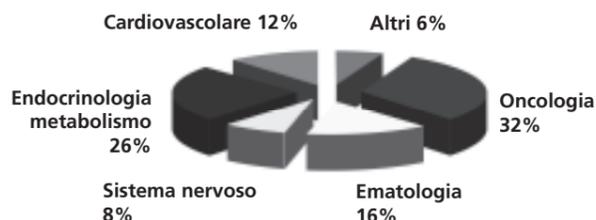
Aprire un dialogo con le grandi case farmaceutiche sulla cura delle malattie rare non è una cosa semplice, perché le grandi case farmaceutiche sono aziende, e come tali operano sul mercato. È evidente che hanno i loro interessi e non si può pretendere che rispondano solo a sollecitazioni di tipo morale. Questo è un problema antico come il mondo, o per lo meno come la medicina: per fare un esempio paradossale, a nessuno sarebbe mai venuto in mente di occuparsi di psicanalisi in un ospedale militare sotto le mura di Troia, posto naturalmente che non esistevano in quel tempo né ospedali militari, né, tanto meno, ospedali psichiatrici. Pensava a tutto l'Olimpo. È antica e comprensibile la propensione delle strutture sanitarie che agiscono sul mercato a preoccuparsi prima di tutto del profitto: del resto,

con quelle risorse, fanno poi anche la ricerca. Per spingerle a destinare risorse anche alle malattie rare potrebbero intervenire gli Stati e le loro istituzioni, svolgendo un'opera di "moral suasion", di persuasione etica. Quando le aziende sanitarie si rivolgono ai governi chiedendo previdenza, assistenza e supporti, questi dovrebbero ricordar loro che non fanno ricerca sulle malattie rare. Se pensiamo, poi, al fatto che i governi non riescono nemmeno a mantenere con facilità in piedi una normale struttura sanitaria, figuriamoci se riescono a risolvere un problema come questo. È chiaro quindi che la malattia rara sia difficile da curare perché pochissimi la studiano e pochissimi se ne occupano. Che si fa? Chi è disposto ad investire centinaia di migliaia di euro per lo studio di una patologia la cui cura poi non garantirà lucro? Si tratta di un problema culturale, sociale ed antropologico ingente, e fare del moralismo non ha senso: il mercato ed il profitto hanno le loro logiche imprescindibili. Solo la guerra e tutti gli interessi politici, strategici ed economici connessi riescono, purtroppo, a fornire spinte importanti allo sviluppo scientifico: basta vedere con amarezza quanto sia stato rilevante lo sforzo bellico per aiutare la ricerca tecnologica! Si tratta di un primato indiscutibile, ma allora... dobbiamo fare una guerra ogni volta che c'è bisogno di stimolare la crescita? Non si può, naturalmente. Forse la soluzione si potrebbe trovare nell'ONU e nelle grandi organizzazioni internazionali: esse potrebbero chiedere ai grandi fab-



bricanti e mercanti d'armi una tangente da dedicare allo studio delle malattie rare. Si potrebbe anche destinare alla ricerca su queste malattie parte degli immensi proventi dei sequestri alla mafia, alla ndrangheta, alla camorra e a tutte le mafie del mondo. Se le volessimo realmente, le soluzioni si potrebbero trovare. Fantasia ed inventiva non mancano. Quanto alle associazioni, è evidente che fanno quello che possono. Con la loro "nobile petulanza" cercano di sensibilizzare la gente. Ma si sa, è molto più facile che vada a buon fine una raccolta fondi o un'opera di informazione sul cancro o sulla sclerosi multipla, perché riguardano fette più ampie della popolazione. In fondo, siamo tutti più disposti a porre attenzione a qualcosa che può più facilmente toccarci da vicino. Un'altra possibilità sarebbe quella di chiedere alle associazioni che riescono a convogliare milioni di euro con una certa facilità, come ad esempio Telethon, un aiuto, una minima percentuale da destinare alla ricerca sulle malattie rare. Insomma, ci sono molti rivoli da cui poter sperare di ottenere delle risorse. La chiave della questione è solo una: la vera volontà delle lobby, dei governi e delle istituzioni, ma anche dell'opinione pubblica, a volerlo realmente.

### Farmaci orfani per area terapeutica in Europa



Fonte: Emea, 2008

### Che cos'è un farmaco orfano?

I farmaci detti 'orfani' sono destinati alla cura delle malattie talmente rare da non consentire la realizzazione, da parte delle aziende farmaceutiche, di ricavi che permettano di recuperare i costi sostenuti per il loro sviluppo. Il processo che va dalla scoperta di una nuova molecola alla sua commercializzazione è lungo (in media 10 anni), costoso (diverse decine di milioni di euro) e molto aleatorio (tra dieci molecole testate, una sola può avere effetto terapeutico). La commercializzazione di un farmaco destinato al trattamento di una malattia rara non consente di recuperare il capitale investito per la sua ricerca. I farmaci orfani possono essere definiti come **farmaci non distribuiti dall'industria farmaceutica per ragioni economiche ma che rispondono a un bisogno di salute pubblica**. In realtà, una sostanza che è utilizzata per il trattamento di una malattia frequente potrebbe avere anche un'indicazione orfana che non è stata ancora sviluppata. Concretamente possono presentarsi tre casi:

- I prodotti destinati al trattamento delle malattie rare.
- I prodotti ritirati dal mercato per ragioni economiche e terapeutiche.
- I prodotti che non sono stati sviluppati.

Sara Crisnaro

Domenica Taruscio

Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità

## Prevenzione, trattamento e sorveglianza

**Cronicità ed elevata mortalità, effetti disabilitanti e difficoltà di cura, complessità della gestione clinica e forte impatto emotivo su pazienti e familiari: sono queste le caratteristiche che legano patologie così diverse.**

Come indicato nel decreto del luglio 2008, la missione del Centro Nazionale Malattie Rare (Cnmr) riguarda la "ricerca, consulenza e documentazione sulle malattie rare e farmaci orfani finalizzata a prevenzione, trattamento e sorveglianza". È difficile stabilire il numero esatto di persone con malattia rara, ma parliamo di milioni di persone in Italia e di decine di milioni in tutta Europa. Numeri importanti, dunque, caratterizzati peraltro da una grande eterogeneità. Sono infatti più di 6000 le malattie rare conosciute fino ad ora. Per questo, è particolarmente impegnativo, e nello stesso tempo indispensabile, organizzare azioni di sanità pubblica adeguate ed efficaci. Da parte sua, il Cnmr ha avviato diverse attività, che spaziano dalla prevenzione ai test genetici, dalla formazione ai registri nazionali, fino alla collaborazione con le Associazioni. Ma prima di illustrare le attività del Cnmr, è bene chiarire cosa siano le malattie rare. Le malattie rare sono un ampio gruppo di patologie definite dalla bassa prevalenza nella popolazione. A livello europeo, si definisce rara una malattia che colpisce non più di 5 persone su 10.000 abitanti. Nel loro insieme, queste patologie sono molto numerose. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che esistono tra 6.000 e 7.000 distinte malattie rare; in totale, si stimano tra 27 e 36 milioni le persone coinvolte nella sola Unione Europea. Cronicità ed elevata mortalità, effetti disabilitanti e difficoltà di cura, complessità della gestione clinica e forte impatto emotivo su pazienti e familiari: sono queste le caratteristiche che legano patologie così diverse. Per questo, la scelta di raggruppare più forme morbide, anche molto differenti tra loro, all'interno di un unico contenitore denominato "malattie rare", risponde a problematiche assistenziali comuni e ad

un approccio di strategie di sanità pubblica che coinvolge le malattie rare come gruppo, piuttosto che come entità singole. L'80% delle malattie rare ha una base genetica. Il restante 20% è invece il risultato di fattori associati all'alimentazione, all'ambiente, a infezioni o ad abnormi reazioni immunitarie. I sintomi di alcune di queste patologie possono manifestarsi alla nascita o nell'adolescenza (ad esempio, atrofia muscolare spinale infantile, neurofibromatosi, osteogenesi imperfetta). Altri compaiono invece con l'età adulta. Come già accennato, il Centro Nazionale Malattie Rare si occupa di prevenzione, trattamento e sorveglianza delle malattie rare. Per far questo, ha avviato una serie di attività e si è dotato di strumenti che andiamo a presentare:

### Il Registro Nazionale Malattie Rare

Strumento indispensabile alla rilevazione ed al controllo delle malattie rare nel nostro Paese è il Registro Nazionale Malattie Rare. Istituito nel maggio del 2001 con il Decreto ministeriale 279/2001, il registro nazionale malattie rare costituisce il raccordo a livello centrale della rete clinico-epidemiologica dedicata alle malattie rare, costituita dai registri epidemiologici e reti assistenziali regionali (con centri e presidi per la diagnosi e cura). Il Registro nazionale ha come obiettivo generale quello di contribuire alla programmazione nazionale e regionale degli interventi sanitari dedicati alle malattie rare e di effettuarne la sorveglianza. Tra gli obiettivi specifici, quello di definire il numero di casi presenti sul territorio nazionale relativi alle diverse malattie inserite nel Decreto ministeriale 279/2001, il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti. Il Registro ha anche lo scopo di promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione

chi è colpito dalla malattia rara. E dare la parola a chi vive concretamente questa condizione è fondamentale per organizzare interventi di salute pubblica adeguati ed efficaci. Per riaffermare l'importanza del ruolo del racconto nella malattia, il Cnmr ha organizzato per il prossimo 26 Giugno un convegno sulla medicina narrativa. Tra i partecipanti al convegno, vogliamo segnalare Rita Charon, vera e propria pioniera e riferimento internazionale della medicina narrativa. Con la stessa filosofia che il Cnmr ha organizzato la prima edizione del concorso artistico-letterario "Il Volo di Pegaso, raccontare le malattie rare: parole e immagini". Anche in questo caso si è infatti trattato di restituire la parola a chi vive la malattia in prima persona. A maggio partirà la seconda edizione de "Il volo di Pegaso". E anche questa volta, come la precedente, sarà aperto a tutti, anche a chi la malattia rara non l'ha mai incontrata. Mettersi nei panni delle persone con malattia rara significa infatti condividere le difficoltà che questa genera. Ma "Il volo di Pegaso" vuol mettere l'accento anche su un altro elemento: la malattia come opportunità di conoscenza di sé. È infatti indubbio che un'esperienza del genere spinga chi la vive ad interrogarsi sul senso più profondo ed autentico della vita. Del resto, i riferimenti letterari e artistici di Pegaso guardano a giganti della letteratura e dell'arte. Personaggi come Dostoevskij, Proust e Van Gogh hanno infatti plasmato la propria opera proprio sulle diverse malattie che hanno vissuto. Di qui il grande successo di partecipazione della prima edizione del concorso. Poesie, racconti, disegni, quadri, fotografie e sculture hanno invaso il nostro Centro. Un successo che ha aiutato le persone con malattia rara ad uscire dal cono d'ombra cui sono costrette.

Domenica Taruscio  
Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare

## Medicina narrativa

### Raccontare, partecipare, condividere, ascoltare

Il racconto restituisce a chi vive l'esperienza della malattia un ruolo attivo all'interno della propria storia di vita. Raccontare di sé, della propria esperienza, è un diritto ed un momento che restituisce dignità alla persona. La medicina narrativa rappresenta un patrimonio per la sanità pubblica anche nella sua capacità di contribuire a promuovere una cultura di partecipazione e di diritto ed a colmare la distanza tra il vissuto soggettivo ed il punto di vista clinico. Nell'ambito delle malattie rare, l'utilità della medicina narrativa è dunque particolarmente rilevante: il racconto della propria esperienza è spesso un elemento prezioso, rappresenta un'importante risorsa soprattutto per far emergere storie di vita e malattia laddove la patologia è invisibile proprio in quanto rara. Negli ultimi anni, il Cnmr ha dunque attivato un laboratorio di medicina narrativa per la raccolta e l'analisi di storie di vita, lo studio della letteratura, la realizzazione di progetti formativi con la partecipazione attiva di operatori, persone con malattia e familiari. Il Centro raccoglie le "narrazioni" di pazienti, familiari e operatori nell'ambito delle malattie rare in un archivio, nel quale è possibile inserire il proprio contributo in forme diverse (racconti, poesie, disegni, fotografie). Si tratta di contributi importantissimi, che forniscono uno spaccato unico della vita delle persone con malattia rara. Spesso, a scrivere sono i familiari più prossimi, persone che vivono in modo totalizzante l'esperienza dei propri cari. Sono storie di sofferenza, di disagio e di diritti non garantiti. Ma tra le pieghe di questi racconti è possibile rintracciare anche la speranza e la voglia di migliorare la qualità di vita di

di criteri diagnostici e costituire un importante strumento per coadiuvare la ricerca scientifica. Al fine di aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il Centro Nazionale Malattie Rare, dall'inizio del 2006, ha messo in atto una nuova modalità di raccolta dati che include un nuovo software. Uno strumento che può essere utilizzato dai responsabili dei Centri di coordinamento regionale. Inoltre, il Cnmr effettua corsi a livello regionale per la raccolta dei dati epidemiologici da inviare al registro nazionale.

### Registro nazionale farmaci orfani

Altro aspetto centrale dell'attività del Centro è rappresentato dal registro nazionale farmaci orfani. Il farmaco orfano è quel prodotto potenzialmente utile per trattare una determinata malattia rara, che però non ha un mercato sufficiente per ripagare le spese del suo sviluppo. Si definisce, quindi, "orfano" proprio perché manca l'interesse da parte delle industrie farmaceutiche a investire su un farmaco destinato a pochi pazienti. Attraverso il registro nazionale dei farmaci orfani è stato dunque attivato un sistema di sorveglianza per i farmaci orfani autorizzati a livello centralizzato dall'EMA e rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale. Il Registro vuole essere uno strumento per gli studi di patologie con presentazione clinica eterogenea, per i quali i trial clinici sono più difficili da effettuare. Il Registro, inoltre, si propone di promuovere la collaborazione tra i diversi centri clinici esistenti in Italia al fine di incoraggiarne un miglior coordinamento per lo studio di specifici farmaci orfani e delle malattie rare con essi trattate.

### Test genetici

Per molte malattie rare, oggi sono disponibili test genetici utili per effettuare una conferma diagnostica. Pertanto, considerato lo sviluppo e l'uso crescente di test, è di fondamentale importanza fornire criteri e parametri per assicurare un elevato standard di qualità e affidabilità. In questo senso, dal 2001, il Cnmr svolge attività di controllo esterno di qualità di test genetici eseguiti da laboratori pubblici, distribuiti su tutto il territorio nazionale; scopo di tale attività è di assicurare la validità, l'accuratezza, la precisione, la riproducibilità dei test genetici a scopo diagnostico. Ad oggi, partecipano ottantacinque laboratori pubblici ed il controllo esterno di qualità ha coperto test di citogenetica e di genetica molecolare.

### Attività di ricerca sperimentale

Il Centro svolge un'importante attività di ricerca, sia sperimentale, sia epidemiologica e socio-sanitaria, su selezionate patologie rare, inclusi alcuni tumori, e si avvale della collaborazione di centri di eccellenza nazionali e internazionali. In particolare, vengono effettuati studi di genetica molecolare su alcuni tumori rari del pancreas, delle ghiandole salivari e del fegato in età pediatrica. Recentemente, il Cnmr ha avviato programmi di studio su patologie molto rare, quali la malattia di Hailey (meglio nota come "pemfigo benigno familiare cronico"), la labiopalatoschisi e gli osteocondromi multipli ereditari. Il Centro ha inoltre sviluppato competenze nell'analisi dell'espressione genica dei microRna e ha acquisito piattaforme ad alto contenuto tecnologico, quali la array-Comparative Genomic Hybridization (a-Cgh). In entrambi i casi, la grande quantità di dati ricavati viene analizzata e interpolata con l'ausilio di strumenti bioinformatici sviluppati ad hoc. Per quanto riguarda la ricerca epidemiologica, oltre agli studi realizzati sui dati dei Registri nazionali, viene svolta un'importante attività di ricerca socio-sanitaria che riguarda principalmente la qualità di vita delle persone con malattia rara, i loro familiari, il loro empowerment e l'accessibilità ai servizi.

### Attività europee

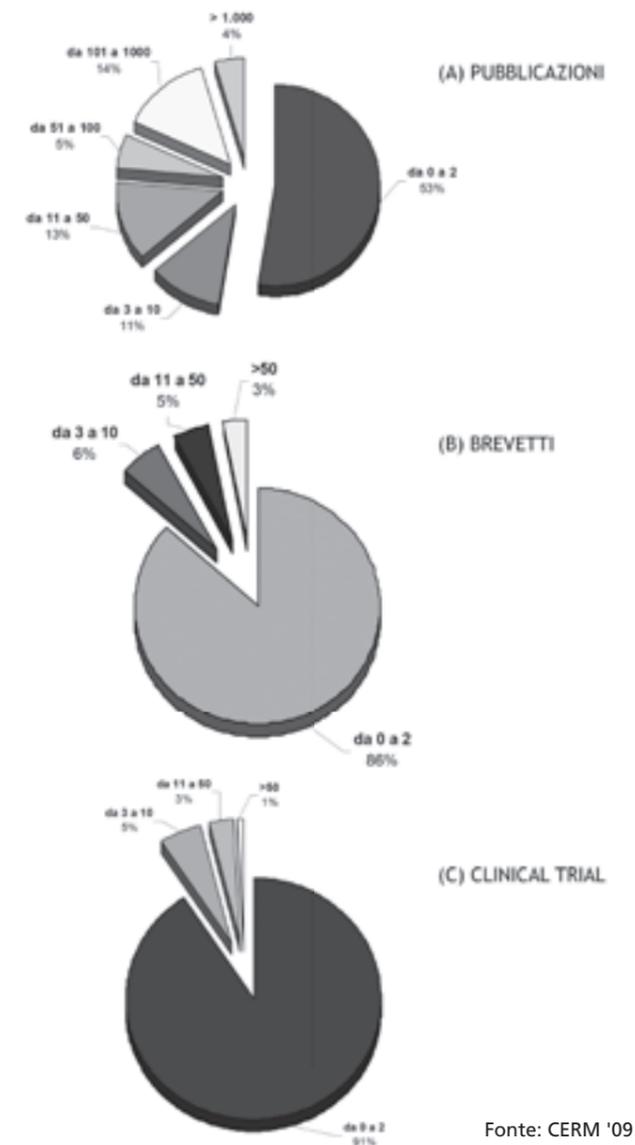
Il Cnmr ha il compito di rappresentare l'Italia nel Comitato per i Medicinali Orfani (COMP-Committee for Orphan Medicinal Products), istituito in seno all'Agenzia Europea per i Medicinali. È inoltre membro della Task force europea sulle Malattie rare, istituita dalla Commissione europea nel gen-

naio del 2004 per assistere la Commissione Europea nella promozione di strategie per garantire prevenzione, diagnosi e trattamento delle malattie rare in Europa e fornire un forum di discussione per lo scambio di esperienze. Il Cnmr è inoltre attivo in diversi progetti europei: ha coordinato il "Network of Public Health Institutions on Rare Diseases (NEPHIRD)", sta coordinando il progetto European Project for Rare Diseases National Plans Development (EUROPLAN) e partecipa alla realizzazione della Task force in Europe for Drug Development for the Young (TEDDY) ed ERA-Net for research programmes on Rare diseases (E-Rare).

### Collaborazione con le Associazioni

Le Associazioni di persone con malattia rara sono un importante punto di riferimento per il confronto e lo scambio di esperienze, svolgendo un ruolo determinante per i pazienti e per le loro famiglie. Il Cnmr ha instaurato con le Associazioni numerose e proficue collaborazioni su vari progetti. In particolare, ha realizzato diversi studi per valutare l'accessibilità ai servizi socio-sanitari, la qualità dell'assistenza e della vita nelle persone con malattia rara e nei loro familiari.

### Publicazioni (A), brevetti (B) e sperimentazioni cliniche (C) per malattia



Fabio Pammolli

Direttore della Fondazione C.E.R.M. (Competitività, Regolazione, Mercati)  
Professore Ordinario di Economia e Management presso l'Università di Firenze

Massimo Riccaboni

Professore Associato di Economia e Management presso l'Università di Firenze

Laura Magazzini

Ricercatrice in Econometria presso l'Università di Verona

## Gli incentivi pubblici alla ricerca

Il quadro degli incentivi posto in essere dalla Commissione Europea attraverso il regolamento (EC) 1411/2000 non è sufficiente a colmare i vuoti legislativi degli Stati Membri, che devono quindi provvedere ad integrare la propria rete sanitaria e di R&S con politiche ad hoc, disegnate per massimizzare le reti esistenti sul proprio territorio in termini di cluster innovativi, ricerca e clinici. Inoltre, secondo i trattati dell'Unione Europea, gli Stati Membri devono provvedere a redigere piani di intervento economico-fiscali per incentivare aree R&S di particolare interesse strategico nazionale, nel pieno rispetto delle direttive relative agli aiuti di stato per il mantenimento di un sistema concorrenziale e competitivo e nel quadro della strategia di Lisbona. Ad oggi, esistono diversi set di incentivi nazionali che variano di entità e di portata in base alla priorità che il settore delle malattie rare riveste in ogni Stato Membro.

### Francia

La Francia è stato il primo paese Europeo ad istituire un piano nazionale per le malattie rare. GIS Maladies Rare<sup>72</sup> è stato creato nel 2002 per coordinare e supportare la ricerca nel settore delle malattie rare. Il piano quadriennale è supportato da un finanziamento totale pari a 22,5 milioni di euro. Il piano ha previsto anche l'istituzione di 34 centri di riferimento individuali, con un finanziamento di 10 milioni per un arco di tempo di 5 anni. Un'iniziativa fortemente voluta dal GIS e sponsorizzata dalla European Science Foundation (ESF)<sup>73</sup> con il supporto di Leem-Recherche<sup>74</sup>, e ERDITI<sup>75</sup>, organizzazione che promuove la ricerca terapeutica e lo sviluppo di farmaci per la cura delle malattie rare. Il consorzio, di cui fanno parte diverse realtà accademiche ed industriali, promuove la valutazione di composti sviluppati o in fase di sviluppo all'interno delle aziende partecipanti. Ad oggi, hanno aderito ad ERDITI importanti imprese farmaceutiche, tra cui GlaxoSmithKline, Roche, Sanofi-Aventis e Servier, mentre sono 10 i Paesi che hanno aderito al progetto: Austria, Belgio, Croazia, Danimarca, Francia, Germania, Olanda, Polonia, Slovacchia e Spagna. Il progetto mette a disposizione delle realtà accademiche un vasto repertorio di molecole chimiche per la cura delle malattie rare e per

la loro valutazione nelle fasi pre-cliniche ed eventualmente in fase clinica dietro accordo commerciale con le aziende partecipanti. GIS collabora strettamente con il Ministero della Ricerca, il Ministero della Sanità, il Ministero per lo Sviluppo Industriale, il Centro Nazionale per la Ricerca Scientifica (CNRS), INSERM, AFM, L'alleanza per le Malattie Rare (AMR) e la Cassa Nazionale d'Assicurazione per le Malattie dei Lavoratori. Gli sponsor di farmaci con designazione orfana sono esenti dal pagamento di diverse imposte (da legislazione relativa a misure sociali e sanitarie) quali: l'imposta sulla promozione di prodotti farmaceutici, l'imposta pagata dai laboratori all'AFSSAPS; la clausola di salvaguardia per i prodotti medicinali; la tassa sulle vendite dirette; la tassa sulla distribuzione dei medicinali. Inoltre, per le aziende PMI con status YIE, il Governo francese prevede l'abolizione del carico fiscale sul costo del lavoro dei ricercatori impegnati in attività di R&D.

### Germania

Il Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)<sup>82</sup> supporta la rete per la ricerca sulle malattie rare con un finanziamento per 10 Networks di 30 milioni su base quinquennale. I Networks includono centri di ricerca accademici, centri clinici, laboratori specializzati ed organizzazioni di pazienti per ricerca di base e clinica. Ai progetti federali si aggiungono iniziative regionali di entità più modesta, a volte promosse dalle municipalità per le università locali. I network di cui sopra si focalizzano sulla prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie rare, della ricerca di base e clinica, al fine di generare un progetto integrato con centri clinici e laboratori diagnostici specializzati. Caratteristica dei Networks è quella di dover favorire l'interazione tra i progetti finanziati, evitando di sostenere finanziariamente un insieme di progetti indipendenti e quindi incapaci di generare massa critica e di legarsi alle iniziative di natura europea. Tra gli obiettivi fondamentali dei Networks vi sono la creazione di database epidemiologici e centri di riferimento per tessuti e DNA, l'identificazione delle origini genetiche delle malattie rare, correlazioni genotipo-fenotipo, sperimentazioni biochimiche e di biologia cellulare sulla patogenesi, metodi di

documentazione delle malattie rare (reporting), procedure di testing diagnostico, studi terapeutici.

### Spagna

Negli ultimi cinque anni, la Spagna ha intensificato la propria azione legislativa al fine di rafforzare l'apparato sanitario e di R&S nel settore delle malattie rare. In questa direzione, è stato costituito l'istituto di ricerca sulle malattie rare (IIER) sulle fondamenta del CISATER (1996), centro dedicato allo studio della sindrome da olio tossico e delle malattie rare<sup>84</sup>, per la promozione della ricerca di base e clinica. Allo stesso tempo, nel 2000, il Fondo per la Ricerca Sanitaria (FIS) ha incluso nelle sue priorità il settore delle malattie rare sia nei bandi per il finanziamento di attività clinica e sanitaria, sia nelle reti tematiche di ricerca cooperativa nella salute (RETICS). A questo scopo, è stato sviluppato anche il SIERE85, per coordinare le attività informative nel settore delle malattie rare e per rendere disponibile la documentazione relativa ai progetti ed alle reti attive sul territorio spagnolo. Lo IIER fa parte dell'istituto di Salute Carlo III, individuato dalla legislazione come centro di riferimento per il settore delle malattie rare. Il CIBER è un'organizzazione virtuale (in rete) che raggruppa centri di ricerca di diverse amministrazioni nazionali e locali, pubblici o privati e suddivisi per aree tematiche. All'interno della rete del CIBER, vi sono 61 gruppi di ricerca e 535 ricercatori. Il CIBERER, con sede nell'istituto di biomedicina di Valencia, ha la missione di sostenere lo studio e la ricerca scientifica nel campo delle malattie rare con un focus nell'area genetica, molecolare, biochimica e cellulare con l'intento di migliorare l'eziologia delle malattie rare ed il meccanismo patogenico per lo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e strategie terapeutiche. Il centro sovrintende le seguenti aree: patologie mitocondriali, malattie metaboliche ereditarie, patologie endocrine, neurogenetiche, difetti congeniti, epidemiologia genetica, instabilità genetica e predisposizione a formazione di neoplasie. Il CIBERER ha adottato diversi programmi per rafforzare la massa critica investigativa del centro: programma risorse umane per il reclutamento e training di personale qualificato; programma di progetti (intramural) per coor-

## L'EUROPA CI GUARDA



dinare le attività interne al CIBERER; programma di formazione per rafforzare i legami con i membri del consorzio e con i professionisti nel settore sanitario; programma di appoggio all'area scientifica per organizzare la collaborazione su piattaforme condivise dai gruppi del network; programma per azioni speciali per facilitare i gruppi di ricerca che necessitano di un appoggio finanziario straordinario e immediato per un progetto di ricerca molto competitivo e con risultati rilevanti o che produca pubblicazioni scientifiche su riviste ad alto impact factor; programma per l'acquisto di strumentazioni per migliorare la ricerca. Dal 2004 al 2007, il Governo spagnolo ha investito nelle malattie rare circa 55 milioni e prosegue con finanziamenti legati soprattutto alla ricerca di base e clinica attraverso un bando di gara 2008.

### Olanda

L'Olanda, come molti altri paesi della Unione Europea, azzera l'imposta di registrazione per l'immissione in commercio di un medicinale orfano se tale prodotto è già stato autorizzato in uno o più Stati Membri e se la prevalenza è inferiore ad 1 su 150.000 abitanti (in Olanda). L'Olanda, con un programma iniziato nel 1996, con termine nel 2011, ha sviluppato uno schema incentivante del tipo bottom-up per la ricerca innovativa. Nel periodo 1998-2004 ha finanziato 50 progetti nel settore delle malattie rare per un valore di circa 9-10 milioni. Inoltre, il Governo olandese ha finanziato nel 2005 e sino al 2013, 4 progetti nel settore della terapia genica (2 per il settore delle malattie rare) con un budget di 2 milioni. Il progetto FSG/STIGON (1998-2007), dotato di un fondo di 9 milioni ha sostenuto progetti per lo start-up di aziende high-tech nel settore delle scienze della vita, incluse quelle specifiche per il settore delle malattie rare. L'Organizzazione per la Ricerca e Sviluppo nel settore della Sanità (ZonMw) finanzia un programma dedicato al settore delle malattie rare con un budget annuale di circa 2,5 milioni.

### Belgio

La legge del 10 Giugno 2006 istituisce una riforma fiscale per un valore di 35 milioni sulla tassa di registrazione di alcune categorie di medicinali: orfani, farmaci rimborsabili sotto la categoria Cx, i derivati del sangue. Essa prevede una dispensa per le spese di R&S (ancora da definire), una riduzione per le PMI del 35% della spesa per R&S e/o del

15% per gli investimenti in produzione; diminuzione del 5% in caso di riduzione del 25% nelle attività di marketing all'interno dello stesso esercizio. Il disegno di legge prevede quindi l'esclusione di progetti sulle malattie orfane dal calcolo per i contributi al fondo per il welfare belga, basato sul fatturato dei prodotti farmaceutici. Il Belgio ha istituito 8 centri affiliati alle università nazionali per la genetica umana, 6 università-centri clinici per mutazioni che causano deficienze metaboliche ed un gruppo dedicato al settore delle malattie rare all'interno del Fondo Nazionale per la Ricerca Scientifica. È stato istituito anche un Fondo per le malattie rare all'interno della fondazione Roi Baudoin per raggruppare le associazioni e gli stakeholder del settore, rafforzare gli intenti comunicativi e di policy anche attraverso giornate dedicate alle malattie rare (vedi [www.radior.be](http://www.radior.be)) e di stabilire un piano nazionale a modello di quello francese.

### Finlandia

L'agenzia nazionale per i medicinali finlandese<sup>94</sup> può concedere l'esenzione dalle imposte per l'autorizzazione all'immissione in commercio, mentre è gratuita l'assistenza amministrativa e scientifica per i farmaci orfani. In termini di drug development, il fondo dedicato alla ricerca medica è particolarmente rilevante. Tekes<sup>95</sup>, l'agenzia nazionale per la tecnologia, ha lanciato nel 2001 il programma "Drug 2000", terminato nel 2006 con l'intento di finanziare network di ricerca, incrementare la competitività di centri ed aziende, stimolare nuovo business internazionale nel settore medicale. Il fondo ammontava a circa FIM 100-150 mln. Parte di questo fondo è stato utilizzato per stimolare la ricerca per lo sviluppo di prodotti medicinali orfani.

### Italia

L'Italia ha sviluppato, negli ultimi anni, una struttura legislativa ed amministrativa nel settore delle malattie rare fra le più avanzate nell'Unione Europea ed a livello mondiale. Il Sistema Sanitario Nazionale ed il Ministero della Sanità hanno approntato servizi sia a livello nazionale, sia regionale, per offrire al paziente affetto da malattie rare la migliore cura terapeutica disponibile, dall'inserimento in osservazione clinica in centri specializzati, all'accesso a più di meta dei medicinali orfani approvati per l'autorizzazione all'immissione in commercio dall'EMA ed ai medicinali non ancora approvati per uso compassionevole, senza onere per il paziente. Il DM 279/2001 istituisce la rete nazionale delle malattie rare e predispose l'esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie per circa 350 malattie rare. Nel Giugno del 2007, è stata costituita la Consulta Naziona-

le delle Malattie Rare, che, con l'ausilio delle associazioni dei pazienti, dei centri regionali e del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR, Istituto Superiore di Sanità), si è inserita in un quadro Europeo ed internazionale per affrontare tout court la battaglia contro malattie estremamente debilitanti e mortali, al fine di raccogliere dati epidemiologici e statistici per analisi di medio lungo periodo e per migliorare la ricerca comparativa clinica in un disegno di medicina traslazionale, nel quale il paziente deve beneficiare al più presto dei benefici della R&S nel settore delle malattie rare. I DM 329/1999 e DPCM del 21 Marzo 2008 identificano le malattie croniche e le normative regionali per l'istituzione dei presidi di diagnosi di cura e i nuovi livelli essenziali di assistenza (LEA) erogati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), incluso il nuovo elenco delle malattie rare esenti da ticket che include ulteriori 109 patologie rare, rispetto a quelle precedentemente coperte. In questa direzione rientra l'istituzione del Registro Nazionale Farmaci Orfani (RNFO), un sistema di sorveglianza in grado di raccogliere informazioni sui farmaci orfani commercializzati in Italia, che, attualmente, sono 26 dei 44 autorizzati dall'EMA. Sei di questi farmaci orfani hanno una determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per i quali è richiesto l'inserimento dei pazienti nel registro nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità, con raccolta di dati diagnostici e di follow up con l'intento di raccogliere dati di medio e lungo termine e determinare efficaci end point clinici. I fondi AIFA derivano da una tassa imposta a tutte le industrie farmaceutiche, pari al 5% degli stanziamenti per le attività promozionali. Infatti, le risorse confluite nel Fondo nel 2003 e 2004, ammontanti complessivamente a 94 milioni, sono state destinate per il 50% al fondo nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione di prodotti destinati a gravi patologie. Il resto è stato devoluto alla promozione della ricerca indipendente ed alla realizzazione di programmi di farmacovigilanza attiva di concerto con le regioni. Le richieste di accesso al fondo per le malattie rare sono inoltrate all'AIFA, attraverso le regioni, dai centri di riferimento che hanno in cura i malati o da strutture specialistiche individuate dalle regioni con la definizione della diagnosi e del piano terapeutico. Inoltre, la finanziaria 2008 ha stabilito incentivi alla ricerca, quindi anche per il settore delle malattie rare, attraverso l'incremento del tetto del credito di imposta per R&S da 15 a 50 milioni di euro e dell'aliquota sulle commesse pubbliche, passata dal 15% al 40%.

Renza Barbon Galluppi

Presidente UNIAMO Onlus (Federazione Italiana Malattie Rare)

## Reti di assistenza e associazioni

**Ad oggi, non esiste cura per le 6000-8000 malattie rare. Solo in Italia, il numero dei pazienti si aggirerebbe a più di 1 milione e mezzo. Se a questi si aggiungono i familiari, gli amici, i colleghi di lavoro, i medici curanti, si osserva un fenomeno che ha tutto tranne le caratteristiche della rarità.**

Si definiscono "rare" le malattie con prevalenza inferiore a 5 casi su 10.000 abitanti. Ad oggi, sono state classificate diverse e numerose patologie rare. Per molte di queste non esiste ancora la cura e per molte altre non è ancora possibile effettuare una diagnosi. La maggior parte delle malattie rare è di origine genetica; quasi tutte sono considerate croniche, degenerative, invalidanti, spesso fatali, con elevati livelli di sofferenza. Tutte necessitano di assistenza continua. Le malattie rare rappresentano circa il 10% di tutte le patologie che oggi affliggono l'umanità. In Europa, ne soffrono più di 20 milioni di persone, come riferisce un rapporto di Eurordis, la Federazione eu-

ropea di associazioni di pazienti con malattia rara. Ad oggi, non esiste cura per le 6000-8000 malattie rare, 75% delle quali interessano i bambini. Solo in Italia, il numero dei pazienti si aggirerebbe a più di 1 milione e mezzo. Se a questi si aggiungono i familiari, gli amici, i colleghi di lavoro, i medici curanti, si osserva un fenomeno che ha tutto tranne le caratteristiche della rarità, ma che assume le dimensioni di una vera e propria emergenza sociale.

**Il ruolo della ricerca.** Nel campo delle malattie rare, la ricerca è vita, poiché si prefigge due obiettivi: scoprire le cause della malattia per intervenire all'origine ed identificare terapie che migliorino la

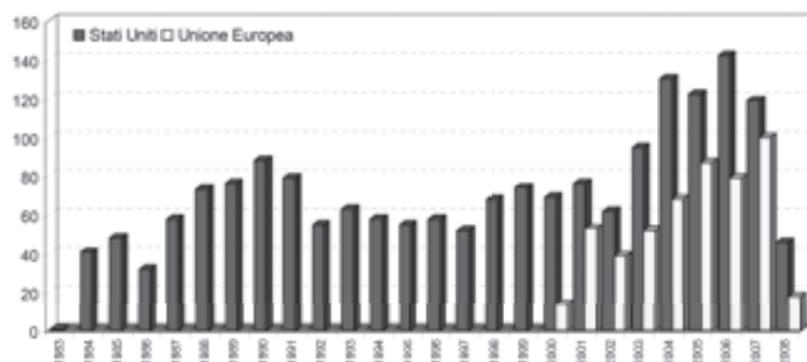
sopravvivenza e la qualità di vita delle persone, con benefici sui "costi sociali" per la collettività. Tuttavia, la scarsa numerosità dei malati crea difficoltà nella realizzazione di sperimentazioni cliniche. La ricerca scientifica e farmaceutica nel nostro Paese beneficia di un grande impegno da parte di centri di ricerca pubblica di eccellenza e dell'apporto di ricercatori di livello internazionale.

**La diagnosi.** Per poter accedere a qualsiasi trattamento è necessario avere una diagnosi. Proprio la rarità delle forme rende il percorso diagnostico più difficile e lungo. Il tempo medio per avere una diagnosi, infatti, oscilla tra i 3 e i 5 anni. Trattamento e cura: i farmaci "orfani" Molti farmaci per la terapia delle malattie rare sono denominati "orfani", nel senso che, non essendo in grado di garantire il recupero degli investimenti in ricerca - visto l'esiguo numero di pazienti che ne hanno bisogno - sono studiati, in maniera ancora non sufficiente, a livello internazionale.

**Le Malattie Rare in Italia: leggi e rete d'assistenza nazionale e regionale.** In Italia, secondo il decreto n. 279 del 18 maggio 2001, esiste un elenco ben definito di malattie rare per le quali il Sistema Sanitario Nazionale riconosce l'esenzione. Secondo la legge italiana, attualmente, non tutte le malattie rare hanno diritto all'esenzione, ma solo quelle presenti nell'elenco della legge 279/2001. Ogni Regione ha delle competenze specifiche nell'ambito della salute. Lo Stato ha suddiviso i finanziamenti fra i governi regionali ed ha definito delle linee di condotta strategiche al fine di definire un livello nazionale d'assistenza: i Lea (Livelli Essenziali di Assistenza). D'altra parte, ogni Regione si occupa della messa in opera del proprio programma di assistenza, che è preciso e specifico. I Governi regionali, inoltre, hanno individuato degli ospedali competenti per le malattie rare (chiamati "centri di riferimento") ed hanno istituito dei Registri in cui, nel rispetto della legge sulla privacy, vengono raccolti i dati relativi ai pazienti con malattia rara riconosciuta dallo Stato Italiano. Tali dati confluiscono al Registro Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità.

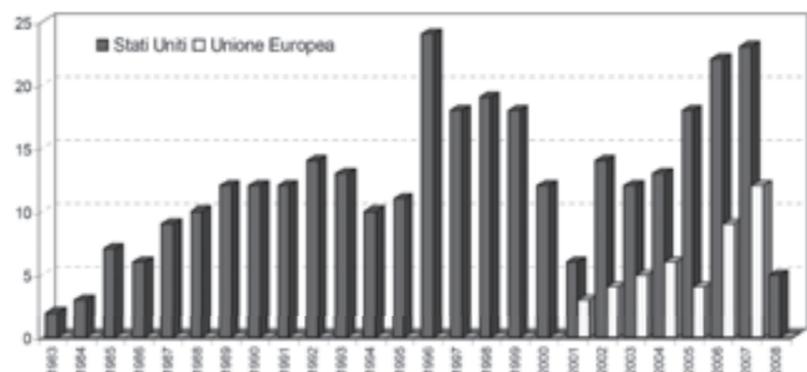
**Il ruolo delle associazioni di pazienti:**

### Designazioni orfane negli Stati Uniti ed in Europa



Fonte: nostre elaborazioni su dati Emea e Fda

### Farmaci designati orfani approvati per la commercializzazione negli Stati Uniti ed in Europa



Fonte: nostre elaborazioni su dati Emea e Fda

### Quota dei prodotti orfani sul totale del mercato, valore delle vendite.



Fonte: CERM '09

### Quadro sinottico delle principali caratteristiche delle normative a supporto della ricerca sulle malattie rare.

	Stati Uniti	Giappone	Australia	Unione Europea	Commento
<b>ENTRATA IN VIGORE</b>	1982	1993	1998	2000	
<b>Basi Legislative</b>	Orphan Drug Act	Cambiamenti alla legge relativa al settore farmaceutico	Aggiunta n°799 del 1997 inserita al regolamento del Therapeutic Goods Act (1989) e regolamento 16J del Therapeutic Goods Regulation	Regolamento (EC) 141/2000 e regolamento (EC) 847/2000	
<b>Scopo</b>	Farmaci (dispositivi medici, nutraceutici - solo FDA)	Farmaci e dispositivi medici	Farmaci o agente diagnostico	Farmaci	I farmaci includono i biologici
<b>Numero di medicinali orfani approvati/designati</b>	325/1850	94/172 (2004 data)	42 (2004 data)/140 (2008 data)	43/511	

Fonte: CERM '09

**L'esempio di UNIAMO.** UNIAMO FIMR ONLUS, nata a Roma nel 1999, è la Federazione Nazionale delle organizzazioni di pazienti affetti da patologie rare da sempre impegnata nella tutela dei diritti e nel miglioramento della qualità della vita del paziente e della sua famiglia. Nello specifico, UNIAMO propone e sostiene azioni legislative riferite alle Malattie Rare e ai Farmaci Orfani (nel dicembre 2008, ad esempio, ha consegnato alla Camera il pdl AC1646); è uno degli interlocutori delle istituzioni nella programmazione socio-assistenziale e nelle politiche di Sanità Pubblica in materia di patologie rare (nel 2008, infatti, è stata invitata dalla Commissione Igiene e Sanità del Senato a presentare le richieste delle persone affette da patologie rare in Italia), incentiva la ricerca e lo studio dei farmaci orfani ed organizza corsi di formazione per operatori sanitari e pazienti, allo scopo di diffondere informazioni e nuove conoscenze. Negli ultimi anni, inoltre, essendo in continua crescita il numero delle richieste di aiuto e di informazioni provenienti da persone affette da malattie rare, UNIAMO ha attivato un servizio di help line, in fase di costante aggiornamento e implementazione, con la funzione di "filo diretto" con i pazienti, in particolare con quelli che non hanno ancora un'associazione di riferimento perché soffrono di una malattia rarissima. Oggi la Federazione

ha due sedi, a Roma e a Venezia. Riunisce oltre 70 associazioni (rappresentanti oltre 600 patologie) e si sostiene grazie alle quote, ai contributi, alle donazioni e ai progetti finanziati già dal Ministero della Solidarietà Sociale, ora del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. L'impegno di UNIAMO, però, va oltre i confini nazionali: è infatti membro di Eurordis, la federazione europea che riunisce circa 320 associazioni di malati e di federazioni nazionali ed è portavoce di 30 milioni di persone. Il 2008, in Europa, è stato un anno cruciale per le malattie rare: la commissione europea ha siglato una comunicazione sulle malattie rare, atto che è alla base per la creazione, in tutti i Paesi dell'Ue, del piano nazionale malattie rare, documento già vigente in Francia dal 2005. Le linee guida del testo firmato dalla commissione europea nel novembre 2008 sono state suggerite da Eurordis. Ed anche UNIAMO, in quanto membro di Eurordis, ha contribuito, dunque, alla redazione di questo atto ufficiale. Ora, la Presidenza Ceca dell'Unione Europea è impegnata nel portare avanti la Raccomandazione del Consiglio Europeo e fare in modo che venga adottata dal Consiglio dei Ministri già nel giugno di quest'anno. In più, nel progetto Europlan, l'iniziativa europea tesa ad incoraggiare lo sviluppo di strategie e piani nazionali pubblici dei Paesi Membri e guidata dall'Istituto Su-

periore di Sanità Italiano, UNIAMO avrà il compito di diffondere la comunicazione relativa alle patologie rare su tutto il territorio nazionale e di organizzare in Italia la conferenza finale.

**La Giornata delle Malattie Rare.** Il primo Rare Disease Day è stato celebrato il 29 febbraio 2008, un giorno che, vista la presenza quadriennale nei calendari, rendeva bene l'idea di rarità. Da allora, il Rdd viene commemorato comunque ogni anno: ovviamente il 28 febbraio negli anni non bisestili. Perché un giorno per le malattie rare? Le motivazioni sono parecchie: c'è un costante bisogno di maggior informazione per sensibilizzare i decisori, il personale medico e il pubblico; le malattie rare sono ormai divenute una priorità della Sanità pubblica a livello europeo; c'è la necessità di avere maggiori investimenti per la ricerca in questo ambito; perché un giorno dedicato alle malattie rare può portare speranza e informazione alle persone con malattie rare, alle loro famiglie e alle figure professionali coinvolte nell'assistenza... Insomma, perché si vuole mantenere viva l'attenzione sulle malattie rare. E nel 2009, grazie alle manifestazioni organizzate in molte città italiane, all'evento "Figli di un male minore" a cura della Fondazione Luca Barbareschi, ai seminari di formazione per professionisti sanitari, le associazioni di pazienti, tra cui UNIAMO, sono riuscite davvero a far diventare "l'assistenza al paziente, una questione pubblica!"

**Orizzonti futuri.** Nel nostro Paese, a questo punto, è necessario aggiornare urgentemente l'elenco delle malattie rare che hanno accesso alle esenzioni e alle prestazioni sanitarie e assistenziali del DM 279/2001; individuare i centri di Expertise nazionali e i presidi accreditati, avvalendosi anche dell'esperienza diretta del paziente; costituire reti orizzontali a livello europeo e verticali a livello nazionale per garantire le cure al paziente nel suo luogo di residenza ed infine potenziare le modalità di assistenza integrata, domiciliare e di supporto alla persona, favorendo l'integrazione scolastica e lavorativa. Proprio in occasione del Rdd 2009, UNIAMO ha invitato tutte le associazioni italiane per le malattie rare ad inviare a Maurizio Sacconi, Ministro del Lavoro, della Salute e del Sociale, una precisa richiesta, affinché tutte le patologie rare possano beneficiare degli stessi vantaggi, abbattendo le ineguaglianze legislative tra i pazienti con malattia rara. Altrettanto importante rimane, comunque, la diffusione e l'approfondimento della conoscenza e dell'informazione sulle malattie rare tra le figure professionali, attraverso momenti specifici di formazione, eventi di sensibilizzazione in ambito provinciale, regionale e nazionale.

Andrea Bartuli

Direttore della UOC Malattie Rare Ospedale Bambino Gesù di Roma (IRCCS)

## L'assistenza multidisciplinare

**Gli obiettivi sono quelli di aumentare la qualità della prestazione e di evitare alle famiglie il disagio derivante dalla necessità di rivolgersi a specialisti diversi, in strutture non collegate e disperse sul territorio.**

Le malattie rare (MR) sono patologie che hanno singolarmente una bassa incidenza nella popolazione (fino a 1 caso ogni 2000 abitanti per la popolazione europea), ma, considerata la loro numerosità di 7-8000 patologie diverse, costituiscono un capitolo importante della medicina. L'esiguità dei casi descritti determina la difficoltà dei pazienti ad ottenere una diagnosi appropriata e tempestiva ed un trattamento idoneo: solo in pochi centri sono infatti disponibili le competenze necessarie a fornire risposte diagnostiche e terapeutiche soddisfacenti. I sintomi coinvolgono generalmente più organi, fra i quali frequentemente il sistema nervoso. L'andamento tende ad essere cronico, o addirittura progressivo, con sviluppo di disabilità motorie ed intellettive.

La diagnosi di una MR può basarsi su un'associazione di segni clinici e diviene quindi determinante l'esperienza del clinico in quella singola patologia. Può basarsi altresì sulla presenza di marcatori biochimici, enzimatici o genetici, che richiedono per il loro riconoscimento un laboratorio in possesso della tecnologia e dell'expertise necessari. Considerato il numero delle patologie coinvolte, è impossibile immaginare non solo un ospedale, ma addirittura una singola nazione, in

grado di coprire la diagnostica per tutte le MR conosciute. L'assistenza ha caratteristica di multidisciplinarietà di alto profilo, con tutti i problemi di integrazione ed organizzazione che questa determina e che solo pochi centri sono in grado di erogare. La distribuzione di questi centri sul territorio italiano è estremamente disomogenea e determina il fenomeno "dei flussi migratori" dei pazienti.

Per molte MR non sono disponibili trattamenti in grado di modificare significativamente il decorso clinico. Il loro costo e l'esiguità del mercato a cui sono destinati sono tali da scoraggiare l'industria ad impegnarsi nella loro ricerca e produzione. Per questo è stata coniata la definizione "Farmaci Orfani". Al contrario delle altre malattie, in cui spesso la diagnosi permette una cura adeguata e la guarigione, nelle MR la diagnosi non conduce ad una cura risolutiva che possa permettere il ritorno ad una vita normale, ma conduce ad un trattamento che mira al mantenimento della più alta qualità di vita possibile in assenza di guarigione. In ambito pediatrico, scopriamo una realtà ancor più drammatica: la malattia rara innesca nei genitori l'incertezza, la paura di non potere essere in grado di garantire un normale futuro, di non essere adeguati e sufficienti. Ancor più

difficile risulta avere una risposta certa alle domande che ogni genitore con un figlio malato si pone: "cosa ha mio figlio?", "si può curare?", "potrà avere una vita normale?". A questi quesiti, il pediatra non sa rispondere. Spesso si tratta del primo caso che osserva personalmente, in letteratura sono disponibili poche notizie ed i farmaci sperimentati hanno fornito pochi e in-

### ESAMI E PROTOCOLLI

IN EFFETTI IL SUO CASO E' RARO. DIFFICILMENTE UN UOMO RIMANE IN CINTA A SESSANT'ANNI...



certi risultati. Alla famiglia non resta, allora, che iniziare a "girare" di ospedale in ospedale, spesso fuori dalla propria regione o nazione, per cercare qualcuno che abbia esperienza in quella malattia o, almeno, in uno dei problemi che quella patologia determina nel figlio. I genitori diventano i "case manager" del figlio, costretti, come sono, ad assumersi in prima persona l'onere di coordinare gli interventi, di gestire la comunicazione tra specialisti diversi e spesso lontani, di decidere se tentare terapie sperimentali e dal risultato incerto. Tutti questi aspetti hanno spinto la sanità dei paesi industrializzati ad emanare una serie di provvedimenti "ad hoc" per queste patologie. Nel 1997, negli Stati Uniti, sono stati raccolti tutti gli organismi impegnati nelle MR in un'unica organizzazione: il NORD (National Organization for Rare Disorders). In Europa, due anni dopo, il Parlamento ed il Consiglio Europeo hanno adottato un Programma d'Azione Comunitaria sulle MR, nel quadro dell'Azione della Sanità Pubblica per il quadriennio 1999-2003. Nel 2000, è stato pubblicato il Regolamento n. 141/2000, concernente i medicinali orfani, con l'istituzione della procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano e sono stati istituiti l'EMA (European Medi-

cines Agency) e il COMP (Committee for Orphan Medicinal Products). In Italia, il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 indicava, per la prima volta, la tutela dei soggetti affetti da MR fra le priorità. Quale aspetto qualificante dell'intervento del Governo, veniva individuata la realizzazione di una rete nazionale delle MR. A tale scopo, il 18 maggio 2001 veniva emanato il Decreto Ministeriale 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle MR e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 160 del 12-7-2001 - Suppl. Ordinario n.180/L. che indicava, come risposta istituzionale alle problematiche correlate alle MR, la realizzazione di una rete nazionale costituita da Presidi, appositamente individuati dalle Regioni, per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle MR. Nell'ambito del decreto, venivano inoltre definiti 47 gruppi di MR comprendenti 284 diverse patologie congenite ed acquisite, ai fini dell'esen-

zione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie correlate. L'applicazione del Decreto ha determinato il riconoscimento in ogni regione dei Centri di Riferimento e dei Presidi per ogni singola patologia rara, costituendo così la Rete Regionale e Nazionale per le MR, sotto il coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità. Dal Luglio 2002, è stato istituito, nell'ambito della conferenza Stato-Regioni, un gruppo tecnico interregionale permanente, al quale partecipano il Ministero della Salute e l'ISS ed il cui obiettivo è rappresentato dall'ottimizzazione del funzionamento delle reti regionali e dalla salvaguardia del principio di equità nell'assistenza a tutti i cittadini. Il 10 maggio 2007 è stato siglato il secondo accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul riconoscimento dei Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, dei Presidi assistenziali sovra regionali per le patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali ed interregionali delle MR. Nell'ambito di questa trama legislativa, sono sorte diverse iniziati-

ve atte a fornire risposte concrete alle famiglie coinvolte. Nel Lazio, l'IRCCS-Ospedale Bambino Gesù di Roma ha aperto un Ambulatorio dedicato alle MR, nel quale sono contemporaneamente presenti alla visita 14 medici specializzati nelle branche della pediatria principalmente coinvolte nella diagnosi e nella cura di queste malattie: genetista, endocrinologo, dermatologo, esperto in patologie metaboliche, nefrologo, ortopedico, psicologo, istologo, immunologo, pediatra, neurologo. La metodologia di lavoro scelta si basa sul lavoro multidisciplinare inteso come condivisione e non sovrapposizione delle competenze e sull'affidamento del bambino al "case manager", che diventa il responsabile della comunicazione e del percorso. Tutti gli specialisti sono contemporaneamente presenti all'illustrazione e discussione del caso clinico, in modo da garantire una risposta completa e personalizzata. Gli obiettivi sono quelli di aumentare la qualità della prestazione e di evitare alle famiglie il disagio derivante dalla necessità di rivolgersi a specialisti diversi, in strutture specialistiche non collegate e disperse sul territorio e di impedire che i genitori diventino il tramite comunicativo tra i medici coinvolti. Al termine della visita, viene rilasciata una relazione clinica. Dall'apertura dell'Ambulatorio, siamo stati contattati da circa 1500 famiglie e sono stati visitati 350 pazienti. Il 57% risiedeva fuori regione e l'11% proveniva dal nord-Italia (figura 1). La maggior parte delle famiglie chiedeva una visita per ricevere una "second opinion": il 54% si presentava già con una diagnosi definita di malattia rara. Dopo la visita, la percentuale dei pazienti con una diagnosi è salita all'81%, a testimonianza dell'efficacia del percorso clinico multidisciplinare. La soddisfazione dell'utenza è stata misurata attraverso un questionario che ha mostrato un giudizio globale della visita di molto utile o utile nel 99%. Se consideriamo che il 19% dei pazienti è comunque rimasto senza diagnosi, capiamo meglio la necessità di fornire comunque una risposta alla richiesta di ascolto di queste famiglie. La lezione che queste patologie impartiscono una volta di più alla Sanità Pubblica è quella di un'urgente necessità di censire ed integrare tra loro, in una rete, le competenze presenti sul territorio, di acquisire tante più informazioni possibili sulle necessità reali di assistenza per i singoli gruppi di patologie, di sviluppare protocolli diagnostici ed assistenziali circostanziati e di collaborare con analoghe realtà extranazionali. Solo così sarà possibile razionalizzare l'impiego delle risorse e fornire risposte rispettose sia dei bisogni dei cittadini, sia delle amministrazioni pubbliche.

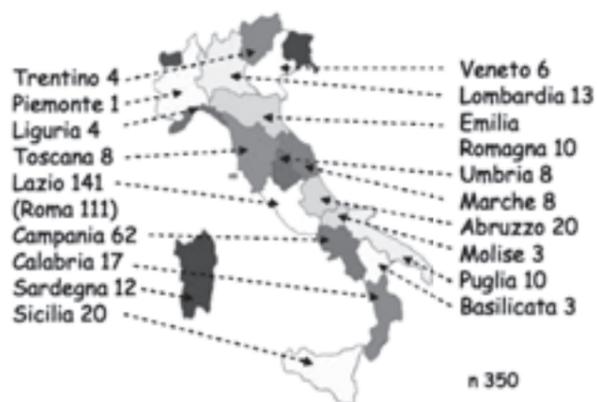
### Panoramica sugli incentivi statali e sui requisiti per la designazione.

INCENTIVI	Stati Uniti	Giappone	Australia	Unione Europea	Commento
Esclusività di mercato	7 anni	Periodo esteso da 4 a 10 anni per HCE orfane	Nessuna (in discussione 5 anni)	10 anni	Per la UE il periodo può essere ridotto a 6 anni (vedi sotto)
Esenzione imposte	Si	No	Si	Si (in parte)	
Finanziamenti alla ricerca	Studi clinici: industria e pubblico	Clinici e R&D in generale: solo industria	No	Legislazione Stati Membri, Finanziamenti FP7	
Esenzioni fiscali	50% tax credit su costi clinici e carry back/carry forward	6% con un limite del 10% sulla tassazione delle imprese	No	Legislazione Stati Membri	
Assistenza protocollare	Si per ODA	Su richiesta	Su richiesta	Si per regolamento	
Valutazione accelerata	Valutazione accelerata	Alta priorità	Priorità	Si, Stati Membri	
Prodotto simile	Definito	Non disponibile	Segue le procedure FDA/US	Definito	In UE anche stesso meccanismo di azione, medicinali biologici e radioterapici.
Superiorità Clinica	Definito	Non disponibile	Come FDA/US	Definito	In UE enfasi su studi clinici comparativi (ex: bandi AIFA)
Rimozione dello stato orfano	Si per incapacità di evadere le richieste di mercato	Non disponibile	No	Ridotto a 6 anni dopo revisione al 5 anno se a profitto	

REQUISITI PER LA DESIGNAZIONE	Stati Uniti	Giappone	Australia	Unione Europea	Commento
Prevalenza o Incidenza	P<75/100.000; I<200.000	P<40/100.000; I<50.000	P<11/100.000; I<2.000	P<50/100.000	
Ritorno finanziario sul prodotto	Si, se i costi non possono essere recuperati	No	Si se i costi non possono essere recuperati	Si, se i costi non possono essere recuperati	Nella UE il ritorno finanziario è calcolato nei primi 5 anni
Natura della malattia disabilitante	Solo rara	Rara o malattia seria; nessun altro trattamento disponibile, alta efficacia e sicurezza	Solo rara	Malattia disabilitante cronica o mortale; trattamenti alternativi non disponibili	Malattie rare prioritarie nel libro bianco: Together for Health (2008-2013)
Procedura/domande	Designazione prima dell'autorizzazione	Designazione orfana richiesta	Designazione prima dell'autorizzazione	Designazione prima dell'autorizzazione	In Giappone è il MPEI a concedere la designazione di medicinale orfano

Fonti: EURORDIS, UE, ORPHA-NET

### Provenienza delle famiglie visitate presso l'Ambulatorio per le MR dell'Ospedale Pediatrico-IRCCS Bambino Gesù di Roma.



Giuseppe Remuzzi

Direttore del Dipartimento di Medicina Specialistica e dei Trapianti,  
dell'unità di nefrologia e dialisi degli Ospedali Riuniti di Bergamo,  
coordinatore della ricerca dell'istituto Mario Negri di Bergamo

Arrigo Schieppati

Dirigente medico presso la struttura "Ospedali Riuniti di Bergamo"

Erica Daina

Capo unità del Centro di Informazione per le Malattie Rare presso il  
Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò

## La scoperta di un mondo sconosciuto

**Nel 1985 la parola "malattie rare" era pressoché sconosciuta ai medici, ai ricercatori, alle autorità sanitarie, ai media. Ma dedicare un intero istituto allo studio delle malattie rare non era un'idea bizzarra, ma rispondeva ad un bisogno reale.**

In un pomeriggio di primavera del 1985, un elicottero rosso si è posato sul prato davanti alla facciata di Villa Camozzi-Vertova, nel paese di Ranica, a pochi chilometri da Bergamo. Villa Camozzi, come viene comunemente chiamata, è un edificio dei primissimi dell'Ottocento, per 150 anni dimora della famiglia Camozzi Vertova, una tra le più importanti famiglie di Bergamo. Nel 1985, dopo essere stata anche un convento di suore, la Villa era in uno stato di abbandono e iniziale decadimento, ma stava per rinascere a nuova vita. Dall'elicottero rosso stava scendendo l'allora Ministro per la Ricerca Scientifica e Tecnologica, il Senatore Luigi Granelli. Il Ministro era venuto per apportare rilievo e risonanza all'annuncio che l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri aveva avuto in dono dall'Istituto Sanpaolo di Torino, la Villa Camozzi e che l'avrebbe trasformata in un Centro di Ricerche Cliniche, uno dei primi in Italia specificamente e interamente dedicato a sviluppare la ricerca medica con i pazienti. Ma non solo (e qui l'annuncio era veramente sorprendente): il Centro si sarebbe principalmente dedicato a studiare le malattie rare. Perché occuparsi di malattie rare? E cosa sono le malattie rare? Nel 1985, questa parola chiave "malattie rare" era pressoché sconosciuta a medici, ricercatori, autorità sanitarie, media. A quasi nessuno era mai venuto in mente che le malattie potessero essere anche qualificate in base alla loro frequenza. È bastato aspettare qualche giorno dopo l'annuncio di Villa Camozzi, per capire che dedicare un intero istituto allo studio delle malattie rare non era un'idea bizzarra, ma rispondeva ad un bisogno reale. In poche ore, il centralino telefonico dell'Istituto veniva sommerso da chiamate da tutta Italia. Si trattava di persone che avevano proprio una malattia rara, o parenti di ammalati, soprattutto genitori di bambini. Tutte le telefonate, pur nella varietà delle condizioni cliniche che riferivano e delle

situazioni personali che descrivevano, testimoniavano l'urgenza di avere risposte precise a tanti e diversi quesiti che non avevano ancora trovato risposta. Le persone accoglievano con entusiasmo l'idea che, finalmente, qualcuno si accorgesse di loro, premevano perché i ricercatori si mettessero subito al lavoro per scoprire la causa della loro malattia e magari anche la cura... Era come scoprire un mondo sconosciuto, sommerso, ignorato o sottovalutato, non solo dall'opinione pubblica, ma anche - stando ai racconti - dalla medicina e dal sistema sanitario. La migliore risposta ai quesiti di cui sopra - perché occuparsi delle malattie rare - la stavano dando i pazienti stessi. Certo, l'idea di occuparsi di malattie rare era venuta all'Istituto a poco a poco negli anni, durante i quali molti pazienti, in modo sporadico ed occasionale, si erano rivolti al Negri, che era conosciuto anche al pubblico più largo come un'istituzione libera, indipendente e rigorosa nel campo scientifico, per un aiuto. La prima cosa che avevamo capito da queste occasionali esperienze era questa: sapere di più della propria condizione è forse l'esigenza più urgente che ha chi soffre di una malattia rara. Trovare però chi è in grado di rispondere alle domande che si affollano nella mente non è affatto facile. Nei racconti dei pazienti, qualunque sia la loro malattia, ricorre spessissimo una sequenza di eventi, esperienze, incontri contrassegnati dall'incertezza, dal dubbio, dalla mancanza di punti fermi. Molto spesso, emerge un'esperienza di solitudine e di abbandono, rafforzata quando si apprende che la malattia di cui si soffre, purtroppo, al momento, non ha una



cura... Dunque il bisogno che qualcuno si occupasse di queste persone c'era ed era grande, l'intuizione che l'Istituto potesse rispondere a questo bisogno era venuta e, infine, il luogo per farlo, ora c'era... Allora, nessuno, o quasi, in Europa, si occupava di malattie rare, mentre, negli Stati Uniti, un movimento di cittadini per promuovere la consapevolezza pubblica dell'esistenza di queste malattie e per promuovere la ricerca di nuove cure era partito da qualche anno e aveva prodotto un primo importante risultato. Nel 1983 era stata infatti promulgata la prima legge sui farmaci orfani, che incentivava la ricerca e lo sviluppo di nuove terapie. Senza sostegno pubblico, o senza particolari aiuti, l'industria del farmaco non le portava a termine. Iniziando il nostro impegno per le malattie rare, la prima cosa che abbiamo imparato è che i pazienti affetti da malattie rare soffrono della scarsità di informazione e di cultura medica. Interviste con molti pazienti affetti da una malattia rara hanno evidenziato che spesso si verifica un grave ritardo nella diagnosi della malattia rara. La diagnosi di una malattia rara può evidentemente essere difficile, perché il medico curante

può non aver mai visto quella malattia, e probabilmente non ne vedrà altri casi per molto tempo. Spesso, quindi, passa del tempo prima che venga posta la diagnosi con precisione. Anche nel caso la diagnosi sia formulata in tempo, i pazienti - o i loro parenti - costantemente riferiscono molte difficoltà ad ottenere rapide ed esaurienti informazioni riguardo la loro malattia. In particolare, risultava difficile sapere quali erano i centri clinici più qualificati per studiare e curare le malattie rare. La scarsità di informazione sulle malattie rare costituisce uno dei maggiori ostacoli in cui si imbattono i pazienti. Una volta formulata la diagnosi, il paziente e la sua famiglia desiderano che tutto ciò che si deve sapere della malattia, specie ciò che riguarda le cause, la prognosi e la terapia, venga loro spiegato in modo chiaro e comprensibile. Spesso di fronte ad una diagnosi insolita, provano il desiderio che questa venga confermata in ambito specialistico. Qualcuno, di fronte alla prospettiva che per una data malattia non vi sia terapia nota per essere efficace, dichiara di essere disposto a sperimentare cure nuove anche se non ancora di certa efficacia e vuole sapere dove deve rivolgersi. Non di rado, il paziente intraprende la ricerca di un centro famoso o rinomato in un certo campo da solo e viaggia da un ospedale all'altro senza un'indicazione precisa. Altre volte, di fronte ad una diagnosi di una malattia che non ha cura, che non viene per ora studiata in nessun posto al mondo, non rimane che rassegnarsi e vivere il proprio disagio da soli e con la propria famiglia. Dunque, il Centro di Villa Camozzi ha svolto in Italia un ruolo pionieristico agli inizi degli anni '90, quando non esisteva pressoché nulla. All'inizio, quindi, ciò che offrivamo erano soprattutto informazioni. Sembra strano, ma succedeva spessissimo che i pazienti avessero sì una diagnosi, ma che non sapessero quasi nulla della loro malattia. Il nostro sforzo era di fornire loro ogni tipo di informazione utile, soprattutto dove rivolgersi per avere l'assistenza migliore. Infatti, allora e a maggior ragione oggi, ci sono in Italia molti centri eccellenti. Il punto era, ed è, farli conoscere a chi ne ha bisogno. Come abbiamo già detto, all'inizio degli anni '90 l'accesso ad Internet era cosa di pochi, e comunque poco c'era in rete sulle malattie rare. Oggi c'è moltissimo, anche se non tutto quello che si trova è valido. Dall'inizio dell'attività del Centro di Informazione ad oggi, in 16 anni, sono giunte richieste di informazione da parte di 12000 pazienti e sono state catalogate quasi 1000 malattie diverse che riguardano praticamente tutte le aree della medicina. Questa è una delle cose più sorprendenti: all'inizio, anzi per un bel numero di anni, chi si rivolgeva a noi

erano quasi solo i pazienti e i loro parenti, pochissime volte i medici; nel corso degli ultimi anni, la fisionomia dell'attività del Centro si è venuta gradualmente trasformando: da punto di smistamento di notizie aggiornate sulle malattie rare a vero e proprio centro di documentazione e di cultura su tutti i problemi relativi. Prima si trattava soprattutto di rispondere ai quesiti dei pazienti; per quanto complessi potessero essere i problemi posti, il Centro di Informazione era soprattutto un servizio per il pubblico. Nel corso degli anni, l'accrescersi della banca dati contenente notizie relative a numerose malattie rare è andata configurandosi come un vero e proprio patrimonio di dati che possono e potranno diventare utilissimi nella programmazione degli studi clinici. Ora, grazie all'attività del Centro di Informazione, si dispone di uno strumento per individuare i pazienti, rintracciarli e proporre loro, a tempo debito, la partecipazione ad uno studio. Il Centro di Informazione ha poi avviato contatti con altre organizzazioni in Europa che si occupano di fare informazione - nel senso più largo e comprendente tutti gli aspetti che abbiamo via via menzionato - nel campo delle malattie rare. Infine, con il passare degli anni, accanto a questa attività - diciamo così - di servizio per i pazienti, è aumentata l'importanza dell'attività istituzionale, la collaborazione con ministero, assessorati regionali, aziende sanitarie locali, singoli medici, e possiamo dire - credo senza immodestia - di aver contribuito a dare forma alla politica sanitaria sulle malattie rare in Italia. Contemporaneamente, abbiamo mantenuto rapporti di collaborazione con ricercatori e istituzioni a livello internazionale, specie con la Commissione Europea. Per concludere... Con questo racconto, con queste note sparse in cui abbiamo mescolato ricordi personali con considerazioni generali, probabilmente non abbiamo offerto dei modelli o delle ricette per spiegare come si parla con i pazienti. Quando abbiamo cominciato l'attività del Centro, non avevamo seguito corsi o letto manuali pur sapendo che parlare con loro era il nostro compito principale. È venuto tutto da sé, non per una particolare predisposizione o dono della natura. Noi eravamo interessati ad esplorare una terra ancora sconosciuta, quella

### MALATTIE RARE

#### DEFINIZIONE

Una malattia si definisce RARA quando colpisce meno di 1 persona ogni 2.000 abitanti.

#### QUANTE SONO LE MALATTIE RARE?

Si possono definire rare circa 5.000 diverse malattie. Considerate tutte insieme, rappresentano il 10% della patologia umana. L'80% delle malattie rare sono di origine genetica.



#### I PROBLEMI DEI MALATI E DELLE LORO FAMIGLIE

Ritardo nella Diagnosi  
Carenza di Centri di Riferimento  
Mancanza di Terapie specifiche  
Solitudine



#### LE SFIDE DELLA RICERCA PER LE MALATTIE RARE

Pochi casi, in genere dispersi sul territorio  
Difficoltà nell'eseguire Studi Clinici  
Mancanza di Finanziamenti

### CENTRO INFORMAZIONI MALATTIE RARE

#### COME LAVORIAMO



#### IL PERCORSO DELLA RICERCA



Irene Bruno,

Referente per le Malattie Rare presso la Clinica Pediatrica di Trieste, IRCCS Burlo Garofolo

Alessandro Ventura

Direttore della Clinica Pediatrica di Trieste, IRCCS Burlo Garofolo

## Condividere le esperienze

**Saper collaborare, trovare la giusta sinergia di risorse culturali, assistenziali e di ricerca tra persone, gruppi e Istituzioni è una condicio sine qua non per ogni forma di sviluppo e di progresso per il raggiungimento della "terapia del domani"...**

Parlare di "Malattie Rare" non è facile, o meglio, è un po' vago. Il termine, infatti, raccoglie un gran calderone di problemi diagnostici, assistenziali e di cure, include patologie di origini e tipologie assai diverse (infettiva, tumorale, genetica, degenerativa...) e le raggruppa in base ad un'unica caratteristica: l'incidenza nella popolazione generale inferiore ad una data soglia. L'Unione Europea definisce tale soglia allo 0,05% della popolazione, ossia 1 caso su 2000 abitanti. In Italia viene definita patologia rara nel Piano

Sanitario Nazionale una patologia con incidenza variabile da 1 su 20.000 a 1 su 200.000 abitanti (quindi circa 5.000 malattie, pari al 10% del totale delle malattie). Secondo le indicazioni del Programma d'azione Comunitario sulle malattie rare 1999-2003, vengono definite rare le malattie che hanno una prevalenza inferiore a 5 per 10.000 abitanti nell'insieme della popolazione comunitaria. Molte patologie sono però ancora più rare, arrivando ad una frequenza di un caso su 100.000 persone o più. Questo significa che stiamo parlando di malattie che, prese singolarmente, vengono affrontate da un medico poche volte nella vita. Esistono moltissime malattie rare. Le definizioni utilizzate sono molto diverse, le stime riportate sono altrettanto contrastanti. La cifra stimata è di circa 7000 diverse patologie già classificate. Questa cifra cresce costantemente con l'avanzare della scienza medica e della ricerca genetica. Il mio lavoro al Burlo consiste proprio nell'occuparmi di pazienti con Malattie Rare, persone, cioè, con diagnosi molto diverse tra loro e quindi con esigenze assistenziali, diagnostiche e terapeutiche ogni volta differenti. Il lavoro è sicuramente coinvolgente. Allo stesso tempo, però, la sfida è faticosa perché richiede spesso nuovi approfondimenti, conoscenze e abilità. Anche al Burlo, infatti, dove si raggruppa la maggior parte dei pazienti regionali ed extra-regionali con "malattia rara", capita che sia la "prima volta per tutti". Le "malattie rare" colpiscono frequentemente più organi o apparati (l'apparato digerente o quello respiratorio, la pelle, il sistema nervoso...) e per tale ragione i pazienti vagano attraverso molti specialisti prima che qualcuno, con visione globale, possa trarre le somme e giungere ad una diagnosi. Appare quindi chiaro come non si possa prescindere da una struttura multidisciplinare per seguire pazienti così complessi. Oltre al medico responsabile del caso - il "regista" della situazione -, il vero plusvalore della nostra struttura è la multidisciplinarietà dei diversi specialisti, l'abitudine al confronto e al lavoro di gruppo che ci caratterizza. Inoltre, il fatto di vedere spesso pazienti con "malattia rara" ci ha permesso, negli anni, di sviluppare un background culturale

e un'abitudine al "pensiero raro e complesso" tale da permetterci di giungere spesso a diagnosi difficili. I pazienti incontrano innumerevoli difficoltà prima e dopo la diagnosi: arrivano stanchi, stremati, sfiduciati per essersi già rivolti a numerosi specialisti e strutture senza aver ricevuto una diagnosi. Il paziente e la sua famiglia vivono autentiche frustrazioni:

**1. La diagnosi** Il solo fatto di riuscire ad essere incasellati in un contesto diagnostico permette ad un genitore di terminare il suo pellegrinaggio "della speranza". Permette almeno di inquadrare il problema. La terapia spesso non c'è, ma già il fatto di dare un nome al problema è di grande aiuto per queste famiglie.

**2. Quando si arriva al sospetto diagnostico, vi è la necessità di eseguire degli esami** Per molte malattie rare, la diagnosi può essere difficoltosa per uno scarso livello di conoscenza medico-scientifica, la difficoltà di scoprire quali centri eseguano determinati test diagnostici, la necessità di eseguire esami invasivi in più sedi del corpo (biopsia muscolare, cutanea, epatica...) e perché la conferma di eventuali mutazioni genetiche può necessitare anche di anni.

**3. Soltanto poche malattie possiedono, ad oggi, la cura, la terapia che permette di garantire ai pazienti una vita normale ...o almeno migliore** L'attenzione per le malattie rare a livello legislativo e amministrativo è recente. Queste malattie sono poco conosciute e poco studiate o sono note solo da pochi anni. Inoltre, il trattamento di una malattia rara, quando possibile, ha un costo per paziente molto più elevato di quello di una malattia comune. Infine, vi era, fino poco tempo fa, scarso interesse delle case farmaceutiche nella ricerca e produzione di farmaci utilizzabili da pochissimi "clienti".

**4. Nella quasi totalità, le malattie rare sono anche croniche e invalidanti e il paziente deve convivere con i sintomi e le difficoltà indotte per tutta la vita** In molti casi, si tratta di patologie che riducono la speranza di vita media e che determinano sempre una riduzione della qualità della vita. In questo senso, esiste una vera difficoltà pratica per le

## Francesco

13 anni.

La diagnosi è stata facile. Macchie caffelatte su tutta la cute, lentiggini ascellari ed inguinali: Neurofibromatosi tipo 1 a due anni di vita. La neurofibromatosi è caratterizzata dalla possibilità di sviluppare neuro fibromi ("palline di tessuto indifferenziato") ovunque nel corpo. Per questo motivo, i bambini eseguono dei controlli annuali per escludere la presenza di neuro fibromi a livello di colonna vertebrale (possibile scoliosi), visita oculistica e potenziali evocati visivi (PEV), ecografia addominale... Inoltre, la malattia si associa a disturbi dell'attenzione e iperattività, per cui questi bambini presentano spesso delle difficoltà scolastiche. A 7 anni, in riscontro ad un calo del visus ed alterazione dei PEV, Francesco ha eseguito una RMN encefalo: accusava il glioma del nervo ottico bilaterale, molto grande ed in progressiva crescita, per cui è stato sottoposto a chemioterapia con buoni risultati. A 11 anni ha subito due interventi neurochirurgici per la presenza di un neuro fibroma all'interno del midollo spinale che gli causava impotenza funzionale di un arto. Il neurofibroma è stato rimosso, per fortuna con ottimi risultati. Ne residua una lieve zoppia. Attualmente, il ragazzo, che presenta grosse difficoltà scolastiche legate soprattutto ad un disturbo dell'attenzione con iperattività, assumerà terapia farmacologica con Ritalin. Specialisti nominati: oculista, ortopedico, neurochirurgo, neuropsichiatra, oncologo... senza trascurare dermatologi, pediatri, fisioterapisti...

## Germana

4 anni.

Dall'età di un anno presenta impaccio motorio progressivamente ingravescente. È una bambina che sta seduta molto, non corre, non si arrampica. Presenta le palpebre gonfie e molto rosse. Ogni tanto compare una dermatite non pruriginosa alle nocche delle mani. A due anni compaiono dei noduli "duri come la pietra" a livello sottocutaneo a cosce, glutei ed arti superiori. Nel frattempo, la piccola è sempre più rigida e stanca. Gli esami ematici sono sempre normali. Giunge alla nostra attenzione a tre anni di vita. La diagnosi, misconosciuta per due anni, è a noi chiara da subito... Si tratta di una Dermatomiomiosite. La diagnosi ci è chiara semplicemente per un fatto: nel nostro centro seguiamo diversi bambini con Dermatomiomiosite. La dermatomiomiosite è una malattia autoimmune che colpisce soprattutto pelle e muscoli e che, solitamente, ha una presentazione più chiara con esami ematici che parlano chiaramente di infiammazione. Germana ha poi presentato una complicanza più rara della dermatomiomiosite: la calcinosi, un deposito di calcio sottocutaneo tipico della malattia, ma non frequente. Chi l'ha vista una volta non la dimentica. Finalmente, la piccola ha iniziato una terapia che l'ha portata in 5 mesi a camminare nuovamente, a saltare e a "sommigliare di più agli altri bambini". Germana è entrata in un protocollo di studio che stiamo conducendo insieme ad altri centri italiani. Si cerca di trovare la terapia più efficace tra quelle già in uso nella dermatomiomiosite.

famiglie a far seguire i loro bambini da numerosi specialisti. Dover assistere bambini invalidi, non autonomi può condurre a rischiare di perdere il lavoro. Frequentemente, uno dei due genitori rinuncia alla propria attività per dedicarsi totalmente al figlio. Questi bambini lamentano numerose assenze scolastiche a causa della malattia. La necessità di numerosi controlli, se non adeguatamente strutturata ed organizzata in una struttura multidisciplinare, rende incompatibile la frequenza scolastica e una vita "normale". Si incontrano famiglie che hanno vagato di ospedale in ospedale o di specialista in specialista, spesso anche privatamente per avere delle risposte o per trovare un medico disposto a prendere in cura pazienti così complessi. Esiste un vero problema di "caccia allo specialista": oculisti, ortopedici, otorini, neuropsichiatri, pediatri, dermatologi, fisioterapisti, logopedisti... Non esagero. È chiaro che in assenza di una struttura multidisciplinare che riunisca e organizzi tutte queste capacità in "giornate ospedaliere", il bambino passerebbe quasi ogni sua giornata in ospedale, riducendo ulteriormente la sua qualità di vita. È uno degli obiettivi che la nostra struttura si è posta nei confronti di questi pazienti: garantire, per quanto possibile, una qualità di vita accettabile, dal punto di vista terapeutico ed assistenziale.

**5. Durante il decorso della malattia, il paziente soffre l'isolamento e l'incomprensione della comunità in cui vive a causa della mancanza di informazione e di conoscenza sulla patologia e sulle sue manifestazioni** Si incontrano sovente famiglie affaticate, lacerate, che hanno bisogno di condividere la loro esperienza o di essere sostenute e consigliate da chi ha già attraversato l'esperienza della diagnosi, della terapia, della vita di ogni giorno con la stessa malattia. Per questo, quotidianamente, nascono associazioni di genitori e di famiglie che si

sostengono tra loro, che aiutano i medici a comprendere di cosa i loro bambini necessitano e che spesso, sostengono la ricerca con fondi privati. Le malattie rare rappresentano quindi un problema di enormi dimensioni, molto sfaccettato e differenziato sul piano clinico, della ricerca e della necessità di investimento di risorse materiali ed umane. Saper collaborare, trovare la giusta sinergia di risorse culturali, assistenziali e di ricerca tra persone, gruppi ed Istituzioni è una condicio sine qua non per ogni forma di sviluppo e di progresso per il raggiungimento della "terapia del domani"... In questo senso, va intesa anche la recente convenzione in tema di malattie rare che è stata stipulata tra l'IRCCS Burlo Garofolo ed il Centro delle malattie rare e metaboliche del Dipartimento di Pediatria di Padova, diretto dal dr. Alberto Burlina. Una convenzione che è "tutto un programma" di condivisione di esperienze, risorse culturali e di tecnologie e che senz'altro ci aiuterà a crescere e a fare sempre meglio in termini di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie rare ad esordio pediatrico. Al di là di tutto, però, la nostra esperienza personale, il nostro faticare per fornire professionalità, ci restituisce molto di più di quello che diamo. L'esperienza umana che ogni giorno ci coinvolge, ci permette di crescere e riflettere sul significato della vita e della famiglia. Ogni giorno, questi bambini, con la loro voglia di vivere, con il loro reclamare il diritto di tornare a scuola, dimostrano di valere come tutti gli altri. La loro forza di rialzarsi dopo ogni brutta notizia, la loro grinta, sono di esempio per tutti noi ed offrono grande motivazione al lavoro di tutti i giorni. L'amore e la dedizione di queste famiglie provate, che difendono il diritto alla salute dei loro cuccioli, è un esempio di grande rispetto della vita, qualunque sia quella che il destino riserva a queste persone sfortunate.

## Ruben

10 anni.

Diagnosi stilata alla nascita, dopo lo screening per malattie metaboliche: fenilchetonuria. Una malattia una volta gravissima, che portava a grave ritardo mentale in pochi anni. È dovuta all'incapacità di metabolizzare un amminoacido, la fenilalanina, presente normalmente nella dieta; questo amminoacido, se presente in grandi quantità, è tossico per il sistema nervoso centrale. Oggi, se la diagnosi è precoce (1 mese di vita), questi bambini presentano una prognosi eccellente, in quanto vengono sottoposti a dieta priva di Fenilalanina. In realtà, la dieta non è semplice da seguire, o almeno da far accettare inizialmente alla famiglia, e, successivamente, ai ragazzini, che si sentono diversi dagli altri. Si tratta, infatti, di un'alimentazione sempre priva di carne. Consiste nel bere latte speciale che fornisce energie e micronutrien-

ti indispensabili per la crescita, nel mangiare farine aproteiche, frutta e verdura. Ottimi risultati, comunque, per una malattia che prima non lasciava speranza. Ruben segue la dieta perfettamente, anche se, ogni volta, ai controlli, appare triste, dimesso... La sera non mangia, beve il suo latte e va a dormire. Non va mai a mangiare la pizza con i compagni di classe perché lo infastidisce la sua diversità. A scuola è bravissimo... Ma forse non basta... La ricerca sta facendo ancora di più per semplificare la gestione ed aumentare la qualità di vita di questi bambini: per alcuni di loro è stato di recente dimostrato che una vitamina, la tetraidrobiopterina, accelera il metabolismo della fenilalanina e permette di mantenere una dieta libera. Purtroppo, questo non è il caso di Ruben, che per ora dovrà restare a dieta. La sua malattia, infatti, non risponde alla vitamina. Ma molto di più sta emergendo oggi e sicuramente rappresenterà la "terapia del domani"...

### Casi clinici

## Giuseppe

Ora 15 anni.

La diagnosi. Impacciato nei movimenti fin dai primi passi, inizialmente era stato diagnosticato come ritardo mentale. Poi, per riscontro agli esami di enzimi muscolari elevati, a due anni di vita si era passati ad una "distrofia muscolare" non meglio specificata. I genitori, non convinti, hanno vagato per numerosi ospedali, finché, dopo numerose indagini invasive (biopsia muscolare, cutanea e dosaggio di enzimi lisosomiali) è stato dimostrato un deficit di alfa-1,4-glicosidasi acida, che idrolizza il glicogeno in unità di glucosio e comporta un accumulo intra-lisosomiale di glicogeno. È stata stilata una diagnosi di Glicogenosi di tipo 2. E già il fatto di aver ricevuto una diagnosi ha permesso ai genitori di terminare un lungo pellegrinaggio. Oltre al fatto di conoscere il nome della malattia, ha permesso anche di conoscere la prognosi per quel bambino e di sapere come aiutarlo. Allora non esisteva terapia per questa malattia, il bambino è cresciuto, presentando negli anni impaccio motorio, una scoliosi progressiva ed una progressiva insufficienza respiratoria dovuta alla debolezza ed all'incapacità dei muscoli respiratori di aprire la gabbia toracica. Il ragazzo ha progressivamente necessitato dell'uso della sedia a rotelle, di un'assistenza ventilatoria notturna, di interventi chirurgici per fermare l'evoluzione della scoliosi. Da qualche anno esiste la terapia enzimatica sostitutiva. Questa ha permesso di fermare la progressiva evoluzione nefasta della malattia, a cui il ragazzo era destinato. Ogni due settimane, Giuseppe perde una giornata di scuola per l'infusione dell'enzima sostitutivo e si sottopone a fisioterapia due volte alla settimana. La mamma non lavora per assisterlo (...e molto di più...) durante la giornata. Comunque, un esempio.

Lorenzo Moretta

Direttore scientifico dell'Istituto G. Gaslini di Genova

Ornella Della Casa Alberighi

Farmacologa presso la direzione scientifica dell'Istituto G. Gaslini di Genova

## L'importanza della ricerca

**Il rationale di riunire assieme le malattie rare è legato al fatto che tutte richiedono un'assistenza specialistica e continuativa di dimensioni tali da non poter essere gestita senza un'importante intervento pubblico.**

Le malattie rare sono patologie poco frequenti non solo per definizione, ma anche poco conosciute, non sufficientemente studiate e spesso prive di una terapia adeguata. Sono anche chiamate "malattie orfane" perché la loro rarità comporta un minor interesse della ricerca sulla loro patogenesi, una maggiore difficoltà nel caratterizzare la loro storia naturale e nel progettare ricerche cliniche, un mercato potenziale per nuovi farmaci troppo limitato e quindi non capace di ammortizzare i costi di una ricerca farmacologica specifica. Da qui la definizione di "farmaco orfano", cioè di un medicinale potenzialmente utile per trattare una malattia rara, ma che non ha un mercato sufficiente per ripagare le spese del suo sviluppo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità considera almeno 5.000 le malattie e le sindromi che si possono considerare rare. Di queste, la maggioranza sono malattie causate da un'anomalia genetica. Molte malattie sono rare in alcune aree geografiche o in alcune popolazioni e più frequenti in altre per ragioni legate a fattori genetici, condizioni ambientali, diffusione di agenti patogeni, abitudini di vita. Per la maggior parte delle malattie rare mancano dati precisi sulla frequenza, poiché per pochissime di loro esiste un sistema di registrazione dei casi a livello nazionale o internazionale. Attualmente, non esiste un'unica classificazione esauriente, né a livello nazionale, né a livello europeo. Esistono diverse "liste" di malattie rare corrispondenti alla definizione di riferimento o all'interesse specifico dell'associazione o del gruppo di lavoro che l'ha prodotta. Le classificazioni americane disponibili comprendono un numero di malattie che varia dalle 1.109 del National Organization for Rare Disorders (NORD) alle 2.117 dell'Office of Rare Diseases (ORD del National Institutes of Health). Il progetto europeo a coordinamento francese Orphanet propone una lista di circa 5.000 nomi, sinonimi compresi, di patologie rare in ordine alfabetico. In Italia, l'Istituto Superiore, su indicazione del Ministero della Salute, ha pubblicato un elenco di malattie rare esenti da ticket, suddiviso in categorie (es. malattie metaboliche, genetiche, infettive); queste malattie di origine genetica ed ereditaria sono centinaia, forse migliaia, in circa 3 milioni di pazienti italiani. La necessità di riunire assieme le malattie rare è legata al fatto che tutte richiedono un'assistenza specialistica e continuativa di dimensioni tali da non poter essere gestita senza un importante intervento pubblico. Solo recentemente le Istituzioni hanno cominciato ad occuparsi del problema grazie all'impegno delle associazioni dei malati e dei ricercatori. Risorse sempre più rilevanti sono attualmente destinate alla ricerca e all'assistenza delle malattie rare da parte dell'Europa, degli Stati Uniti, e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Anche in Italia ci sono leggi, regolamenti e linee guida specifiche, finanziamenti ad hoc, centri dedicati alla ricerca e all'assistenza, tra cui l'IRCCS pediatrico G. Gaslini di Genova. L'IRCCS pediatrico G. Gaslini di Genova possiede linee di ricerca dedicate alle malattie orfane o rare ed allo studio e sviluppo di farmaci orfani che implicano la traslazione alla clinica di risultati derivanti da studi che hanno avuto sviluppo dalla ricerca di base. Per raggiungere l'obiettivo, è fondamentale disporre di un numero sufficiente di casi che, vista la rarità delle malattie, si possono raccogliere solo attraverso vaste reti di ricerca internazionali. Presso l'IRCCS G. Gaslini vengono svolte, tra le altre, le seguenti ricerche:

1) Caratterizzazione genetica di malattie rare, quali: il diabete neonatale permanente da mutazione del gene Kir 6.2+; le miopatie da difetto energetico, come le glicogenosi muscolari con studio

del ruolo dei geni gamma2-AMPK e GBE1; le miopatie metaboliche, quali la malattia da accumulo multisistemico di trigliceridi e ittiosi (NLSDI, Malattia di Chanarin-Dorfmann), e la malattia da accumulo multisistemico di trigliceridi e miopatia (NLSDM), nelle quali sono state identificate nuove mutazioni nel gene PNPLA2; le epilessie idiopatiche; le neuropatie genetiche ad esordio in età infantile; le malattie genitico-metaboliche rare quali la leucodistrofia metacromatica, la forma infantile della glicogenosi II, rare malattie della sostanza bianca quali le malattie di Pelizaeus-Merzbacher e Alexander, e le mucopolisidosi II, IIIA e IIIC; l'identificazione di fattori di rischio e di geni candidati coinvolti nella patogenesi dei difetti del tubo neurale e prevenzione con supplementazione con acido folico.

2) Caratterizzazione clinica, neuroradiologica e molecolare di una nuova leucoencefalopatia ad ereditarietà autosomica recessiva definita "Ipomielinizzazione e Cataratta Congenita" (ICC), e i meccanismi patogenetici delle miopatie primitive (distrofia muscolare di Duchenne e Becker).

3) Definizione delle basi patogenetiche di malattie autoimmuni o infiammatorie croniche che interessano vari organi ed apparati (articolazioni, reni, intestino, polmone).

4) Studio delle neoplasie in età pediatrica, specialmente del neuroblastoma, con sviluppo di terapie orientate sulle caratteristiche cliniche e genetiche.

5) Studio dello sviluppo clinico di farmaci e agenti biologici in alcune malattie reumatologiche pediatriche, quali l'artrite idiopatica giovanile, il lupus eritematoso sistemico giovanile, la dermatomiosite giovanile, le malattie autoinfiammatorie: si tratta di malattie rare, croniche, associate ad un'elevata morbilità, con conseguenze sulla qualità della vita, con elevati costi sociali e che necessitano di intensa ricerca clinica. Prendendo l'esempio delle malattie reumatologiche pediatriche, la conduzione in tempi ragionevoli di studi clinici di qualità, sempre connessi alla rarità, è stata resa possibile attraverso la creazione di ampie reti internazionali, quali la Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), che coordina da Genova centri accademici e clinici per l'assistenza e la ricerca clinica e traslazionale in bambini affetti dalle malattie reumatologiche pediatriche in tutto il mondo, anche in collaborazione con un'analoga rete negli Stati Uniti, il Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). In tali circostanze, gli studi clinici che necessitano l'inclusione di un numero elevato di pazienti sono realizzabili solo attraverso le reti specialistiche di malattia. I metodi sperimentali applicabili agli studi su grandi numeri di soggetti sono adottati anche per la conduzione di studi clinici in piccoli campioni. Tuttavia, nella situazione delle malattie rare con piccoli numeri di soggetti sperimentali, per consentire l'interpretazione dei risultati trovano applicazione alcuni metodi meno comunemente impiegati sui grandi numeri. La farmacologia clinica pediatrica, la disciplina medica che studia come agiscono i farmaci nel bambino, è essenziale per il disegno degli studi, lo sviluppo clinico dei farmaci ed il monitoraggio dei loro effetti collaterali. Un servizio di farmacologia clinica è stato recentemente istituito presso la Direzione Scientifica dell'Istituto G. Gaslini. Infatti, con la recente entrata in vigore di misure normative e legislative volte a favorire gli studi clinici in pediatria, è verosimile che sempre più le malattie del bambino, che sono per la grande maggioranza malattie rare, potranno giovare in futuro di terapie specifiche ed efficaci.

Carlo Hanau

Presidente di Federamrare, Federazione delle associazioni delle malattie rare dell'Emilia Romagna

## Note ma non diagnosticate

**La D.ssa Domenica Taruscio ha chiesto la collaborazione per iniziare il progetto "Malattie rare senza diagnosi" per istituire una banca dati (database) e di una banca di materiale biologico (biobanca) presso l'ISS per tutta l'Italia.**

Le malattie rare sono molto meno rare di quanto si pensi: moltissime malattie rare non vengono diagnosticate e restano ignote le cause di quelle che provocano la disabilità mentale, anche nelle forme più gravi. Quando si operano screening a tappeto sulla popolazione generale, risultano infatti molti più casi di quelli già conosciuti prima. Questo deriva dalla scarsa conoscenza delle malattie rare da parte dei curanti e dalla mancanza di kit diagnostici per rilevare queste patologie. Il problema da risolvere consiste nel cercare le cause teoricamente già note della disabilità. Non si tratta di ricerca scientifica, come nel caso precedente, ma dell'applicazione di protocolli di indagine già sperimentati, che vengono colpevolmente dimenticati dai medici curanti, peraltro solitamente fin troppo propensi a prescrivere esami per i loro pazienti normodotati. Si ha quasi l'impressione che molti medici ritengano inutile fare esami sulle possibili cause della disabilità mentale, "perché tanto poi non serve a nulla, non essendoci rimedi disponibili". Questa trascuratezza è doppiamente colpevole: in base al nostro diritto, l'utente, o chi lo rappresenta (i genitori del bambino o il tutore), ha il diritto di conoscere la causa della malattia, indipendentemente dall'esistenza di una cura. Inoltre, i genitori di un bambino

piccolo possono essere tentati di chiamare nuovamente la cicogna, e devono essere informati sulle probabilità di incorrere in una ripetizione della disabilità. In questi casi, si può ipotizzare un'azione di richiesta dei danni ai medici responsabili della cura che hanno taciuto il rischio di ricorrenza. Talora, non si tratta soltanto di una colpevole mancanza di un medico curante, ma di una scelta organizzativa dell'apparato del SSN, per cui un esame sulle urine come quello della succiniladenosina (altrimenti indicata come adenil-succinilolasi) non è mai stato eseguito, neppure nei casi in cui alcuni medici di famiglia lo avevano prescritto, nonostante fosse indicato come esame obbligatorio in tutti i casi dal protocollo di cui alla delibera del 2004 sui disturbi dello spettro autistico. Per cinque lunghi anni, per conto delle associazioni di famiglie di disabili come Anffas, Angsa e Apri, ho fatto richiesta di dare applicazione alla delibera, senza ottenere altro che rimpalli fra i "tavoli" della genetica, delle malattie rare e della psichiatria. Qui si sconta una vecchia mentalità di tanti neuropsichiatri infantili, che per anni avevano ritenuto le sindromi autistiche come il risultato dell'inadeguatezza dell'amore materno, e si sconta ancora la mentalità paternalistica del tavolo delle malattie genetiche, dove si crede di dovere "proteggere" i genitori dal trauma di venire a conoscenza che il figlio ha una patologia nota, generalmente genetica. Finalmente, il nuovo dirigente del settore ospedaliero e malattie rare, Dr. Di Ruscio, nell'incontro svoltosi il 30 gennaio per iniziativa della Regione ER e della federazione Federamrare, si è mosso perché tale esame possa trovare un laboratorio di riferimento ed un centro clinico cui appoggiare l'interpretazione dell'analisi.

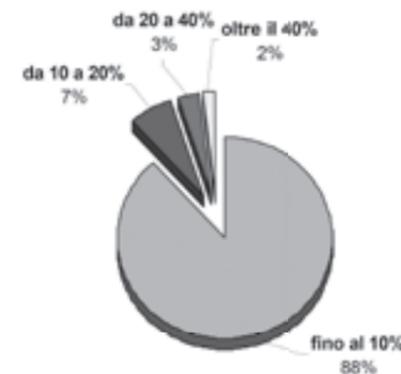
**Lo screening per le malattie metaboliche rare su tutti i neonati apparentemente sani.**

L'esempio precedente mostra che una malattia rara molto grave come la carenza enzimatica adenil-succinilolasi, scoperta vent'anni fa anche in Italia da uno studio pionieristico, non viene più riconosciuta nel nostro Paese, perché nessuno esegue l'esame specifico delle urine, nonostante si possa stimare che ne siano affetti almeno 30 neonati all'anno.

Malattie rare sembrano perciò rarissime, anche se non lo sono, facendo sottovalutare la loro importanza. Ovviamente, la mancata ricerca della patologia nasconde il problema all'origine e i burocrati del SSN non devono neppure porsi il problema della terapia. Il bambino nasce, si ammala, diventa disabile e muore senza che neppure si conosca la diagnosi, dato che nessuno ha interesse ad effettuarla. In tal modo, si lede il diritto alla diagnosi, che pure la nostra legislazione contempla, e si ritarda all'infinito la ricerca e la cura, entrando in un circolo vizioso dalla rassegnazione all'impotenza. Per alcune decine di patologie rare del metabolismo, è oggi disponibile una metodica, denominata "tandem-mass", che, al prezzo di pochi euro, è in grado di individuare una sessantina di patologie rare nel neonato apparentemente sano. Occorre che sia esteso, mediante un incentivo alla ricerca, il numero delle patologie rare diagnosticabili con questa o con altre metodiche, rispettando il diritto (non il dovere) dei genitori a conoscere precocemente la malattia da cui è affetto il figlio. Sappiamo che, nonostante l'impegno di alcune benemerite associazioni, soltanto con la finanziaria del 2008 si è favorita concretamente la scelta della tandem-mass, mentre patologie che era possibile conoscere e validamente contrastare fin dall'inizio degli anni 2000, come la carenza di creatina, non vengono ancora eseguite nella maggior parte del nostro Paese. Questi esami, che vengono eseguiti nei neonati apparentemente sani, devono essere estesi anche a tutti i disabili (grandi e piccoli) per i quali non è nota la diagnosi e per i quali la probabilità di trovare una delle patologie ricercate è ben superiore a quella del gruppo dei neonati apparentemente sani. La proposta consiste nel sottoporre circa un milione di individui con disabilità grave ed eziologia ignota a questi screening, prevedendo anche la ripetizione dei pochi esami già effettuati su tutti i neonati negli anni passati, come, ad esempio, la fenilchetonuria e l'ipotiroidismo, poiché si deve escludere la possibilità di errore nell'esame a suo tempo effettuato. Infine, occorre affidare ad Enti pubblici fuori mercato la produzione di kit orfani, assicurando e facilitando la diagnostica già oggi possibile.

### Quota delle pubblicazioni sul totale delle pubblicazioni sulle malattie rare.

L'attività di ricerca italiana sulle malattie rare si concentra sui poli di ricerca biomedica di Milano e Roma che da soli producono oltre il 40% delle pubblicazioni italiane.



Fonte: CERM '09

Margherita De Bac  
Giornalista del Corriere della Sera,  
curatrice del blog "lemalattierare.info"

## Soli e abbandonati

**I numeri sulle malattie rare sono incompleti e superficiali. Ci sono oscillazioni inverosimili e si finisce con lo sparare cifre che a volte possono sembrare esagerate e non rispondenti alla realtà.**

Ho cominciato il mio viaggio nel mondo delle malattie rare per puro istinto. Intuivo che avrei avvicinato persone speciali, con storie fuori dall'ordinario, non solo dal punto di vista clinico, ma soprattutto umano. Non mi sbagliavo. Le ho ascoltate, ho raccontato le loro storie in un libro perché pensavo fosse l'unico modo per trovare spazio. Non mi chiedevo se la mia iniziativa avrebbe funzionato, né se e quante copie avrei venduto. Se mi fossi posta tutti questi interrogativi, probabilmente, non avrei avuto il coraggio di cominciare. Due anni fa, quando si parlava di malattie rare, erano in pochi a sapere di cosa si trattava. E anche Sperling & Kupfer, l'editore di «Siamo solo noi», probabilmente, nutriva dei dubbi sul successo del nuovo titolo. Per fortuna, non ho valutato le controindicazioni. E sono andata avanti. Il bilancio, ad un anno e mezzo dall'uscita, è positivo. Ho cominciato a lavorare su un secondo libro dopo aver contribuito, col primo, a divulgare le informazioni su un problema che in Italia potrebbe coinvolgere due o anche tre milioni di pazienti. Uso il condizionale perché ancora molto c'è da fare sul piano dell'epidemiologia, che costituisce il terreno da cui partire per impostare una politica di interventi seria ed efficace, capace di sostenere le famiglie. I numeri sulle malattie rare sono incompleti e superficiali. Ci sono oscillazioni inverosimili e si finisce con lo sparare cifre che a volte possono sembrare esagerate e non rispondenti alla realtà. Presso l'Istituto Superiore di Sanità è stato creato un registro che dovrà raccogliere le diagnosi dei centri. Ma è ancora incompleto perché solo poche regioni si sono attrezzate per comunicare i dati. Non esistono ancora leggi sulle malattie rare. Quella presentata in Senato, che ripropone il testo della precedente legislatura, è ancora ferma in Commissione e, malgrado le dichiarazioni di intenti, ancora non si muove. Il Presidente del Senato, Renato Schifani, ha promesso alle associazioni che entro l'estate le riunirà per aggiornarle sulla

situazione, impegnandosi a promuovere iniziative efficaci. Arriveranno soldi, prima o poi, e speriamo che vengano distribuiti correttamente per sostenere i centri che lavorano bene. E che davvero hanno competenze sulle malattie rare. Succede anche questo. Che alcuni centri di riferimento indicati dalle Regione non siano abbastanza qualificati. Le famiglie sono ancora sole. Me ne accorgo dai messaggi che ricevo sul blog [www.lemalattierare.info](http://www.lemalattierare.info), aperto a febbraio. Mi

scrivono in tanti per raccontare la loro solitudine, l'abbandono. Ed è singolare che proprio a me vengano richieste informazioni su medici, ospedali, specialisti. È sorprendente che in molti casi il mio blog costituisca il primo momento di contatto. Ieri una ragazza mi ha scritto che la sua giornata sarebbe stata più luminosa perché le avevo risposto. Sono segnali che fanno riflettere.

## I disegni dei bambini

**Sul tema delle malattie rare, i disegni dei bambini della ludoteca comunale "Il settimo cielo" di Monfalcone (GO).**



Stefano Pluchino  
Dirigente medico presso Istituto Scientifico San Raffaele di Milano,  
membro comitato scientifico Comitato Italiano Progetto Mielina  
Gianvito Martino  
Responsabile dell'Unità di Neuroimmunologia presso Istituto Scientifico San Raffaele di Milano  
Donatella De Feo  
Istituto Scientifico San Raffaele di Milano

## Tra miraggio e business

**È necessario far luce sul tipo di terapie che vengono offerte, il tipo di marketing e pubblicità che sta dietro queste terapie e infine, che tipo di evidenze cliniche esistono a supporto delle stesse.**

Enormi progressi sono stati fatti, nell'ultimo decennio, nel campo delle cellule staminali e della medicina rigenerativa. Dall'identificazione alla caratterizzazione ed infine all'utilizzo nella terapia sperimentale di modelli di patologia umana, la ricerca accademica ha fornito prove di principio importanti a supporto della plasticità terapeutica delle cellule staminali. Nonostante l'aspettativa iniziale di utilizzare le cellule staminali con l'obiettivo di sostituire quanto danneggiato in corso di patologia (cellule oppure intere porzioni di organo o tessuto) sia stata sostanzialmente disattesa - unica eccezione fatta per le cellule staminali derivate dall'embrione oppure cellule adulte riprogrammate ad uno stato staminale embrionale - sono numerose le evidenze che oggi confermano l'alto impatto terapeutico di protocolli sperimentali con cellule staminali e che alimentano le speranze (e le aspettative) dei pazienti per un rapido trasferimento di queste osservazioni sperimentali nella pratica clinica. La sensazione è tuttavia che, a fronte di queste prove di principio sicuramente molto incoraggianti, la medicina con cellule staminali non sia ancora sufficientemente matura per il grande salto verso l'uomo. Infatti, in parallelo con l'identificazione degli 'standard' adeguati che cellule staminali per utilizzo in clinica debbano possedere (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:038:0040:01:EN:HTML>), le domande a cui la comunità scientifica sta tentando di rispondere riguardano essenzialmente la cellula (o le cellule) ideale per le terapie cellulari. Ossia, cellula staminale adulta oppure embrionale, autologa (prelevata dal paziente stesso) oppure allogena (ottenuta da donatore), somministrata nel sito di danno (all'interno di un organo o tessuto colpito dalla malattia tramite approccio chirurgico) oppure iniettata in vena, singola somministrazione oppure somministrazioni multiple, sempre lo stesso numero di cellule oppure numerosità cellulare rapportata al peso del paziente. Non si tratta di domande banali e di rapida risoluzione.

L'esperienza ormai 60ennale del trapianto di midollo osseo insegna che, alla soluzione di alcune tra queste importanti questioni, è verosimile che marcatori di efficacia (biologica e terapeutica) possano essere sviluppati anche per cellule staminali non ematopoietiche. A fronte di questo stato e del tempo necessario per risolvere quanto accennato, medici e ricercatori clinici sono quotidianamente testimoni di un'insostenibile crescita da parte dei pazienti. L'umore generale è che la lentezza di un sistema di regolazione macchinosa e l'immobilismo dei ricercatori, troppo spesso innamorati della mera scoperta scientifica, stiano rallentando (e compromettendo) la diffusione di terapie alternative e promettenti per la cura di malattie altrimenti incurabili. L'apparente soluzione a questo ostacolo, nell'era della globalizzazione e di internet, è allora andare su un motore di ricerca qualunque, ad esempio Google oppure Yahoo, e cercare 'terapie con cellule staminali'. Si apre un mondo: il mondo dei trattamenti online con cellule staminali. Ad agosto 2007, una ricerca simile ha prodotto ben 19 siti web che pubblicizzavano il trattamento con cellule staminali di vario tipo per il trattamento di diverse condizioni (patologiche e non). Il paradosso è che, qualunque sia il sito web, la località presso cui eventualmente sottoporsi al trattamento o la descrizione di quanto offerto nel pacchetto, sono generalmente, per la prima volta nella 'pratica medica', decisioni in capo al paziente. Facile, rapido, efficiente. Come fare la spesa online. Molto difficile riuscire a fornire un'analisi critica di quanto ha improvvisamente creato aspettative nei pazienti che, comprensibilmente, chiedono un parere in merito. Per di più, gran parte delle informazioni che viaggiano nei blogs, o che vengono riportate dai siti web, sono limitate a casi individuali, in cui il riferito miglioramento (o soddisfazione da parte del cliente) è spesso testimoniato da un filmato, più che da un'analisi sistematica di parametri di disabilità o deficit funzionali quantificati prima e dopo il tratta-

mento. Le testimonianze dei pazienti che tornano in clinica dopo un trattamento riportano miglioramenti spesso solo soggettivi, transitori, e non obiettivamente verificabili con esami strumentali. Un gruppo di avvocati canadesi, esperti di sanità pubblica, ha recentemente pubblicato sulla rivista Cell Stem Cell un'analisi sistematica dei trattamenti online con cellule staminali, con l'obiettivo di far luce su alcune principali questioni, quali il tipo di terapie che vengono offerte, il tipo di marketing e pubblicità che sta dietro queste terapie e, infine, che tipo di evidenze cliniche esistono (se ne esistono) a supporto delle stesse. Emerge che i pazienti accedono a queste cliniche generalmente tramite internet. La Beike Biotech ([beikebiotech.com](http://beikebiotech.com)), una società che fornisce trattamenti con cellule staminali presso un totale di 24 ospedali in tutta la Cina, dichiara di aver trattato più di 3000 pazienti, mentre Advanced Cell Therapeutics (ACT, Turchia; [stem-cell.com](http://stem-cell.com)) e Emcell (Ucraina; [emcell.com](http://emcell.com)) ne dichiarano rispettivamente 700 e più di 2000. Intuitivo che, in un momento in cui non esiste ancora chiarezza definitiva sulle norme di regolamentazione delle terapie cellulari, internet rappresenta un modo rapido per raggiungere pazienti in tutto il mondo. La sorgente cellulare più utilizzata sono le cellule staminali adulte di origine autologa (47% dei casi), seguite da cellule fetali non meglio specificate o cellule derivate da cordone ombelicale, ma anche, in un numero minore di casi, cellule staminali embrionali. Tre volte su dieci il trattamento prevede l'iniezione intratecale (all'interno dello spazio cerebrospinale), in un ulteriore 1/3 dei casi un'iniezione endovenosa, mentre, nei restanti casi, le cellule sono iniettate direttamente nel sito di lesione e/o danno. Inoltre, a dispetto di un format persuasivo ed ammiccante (uso ed abuso dei termini staminale, rigenerazione, riparazione, etc.), risulta estremamente difficile recuperare informazioni sulla reale staminalità (o purezza) delle cellule proposte o sulle specifiche modalità di isolamento, caratterizzazione, conserva-

## Il Comitato Italiano Progetto Mielina (CIPM)



zione e certificazione. In cima alla lista delle patologie più frequentemente associate a questi trattamenti, vi sono le malattie neurologiche (80%) – inclusa la sclerosi multipla, la malattia di Parkinson, la sclerosi laterale amiotrofica, etc. – poi le malattie cardiologiche (65%), il diabete (60%), il cancro (40%), l'AIDS (15%), per finire con malattie psichiatriche non meglio identificate (5%). Si nota anche che nel 40% dei casi lo stesso trattamento è indicato in soggetti sani per cosmesi o miglioramento dello stato di salute(!), al pari di vitamine ed integratori. Il costo medio di questi trattamenti è intorno ai 20.000 dollari (per trattamento; con un range di 5.000 - 40.000 dollari), ma spesso il paziente riesce ad ottenere uno sconto se rimane soddisfatto del primo trattamento e decide di ripeterlo. Poco spazio, od eventualmente un'eccessiva esemplificazione degli effetti collaterali, è invece riservato agli eventuali rischi almeno potenzialmente associati a questi trattamenti, dai rischi legati alla procedura di trapianto/iniezione, sino agli eventuali rischi legati alla natura delle cellule ed al comportamento che le stesse possono avere una volta iniettate all'interno di un organo, tessuto o sistema. Tant'è che ha suscitato notevole allarme la recente descrizione su una rivista scientifica del caso di un giovane israeliano, affetto da una grave malattia degenerativa multisistemica – l'Atassia Teleangetasia o sindrome di Louis-Bar – che nel corso di tre anni è stato sottoposto a ripetuti (tre in totale) trattamenti con cellule staminali (definite fetali neurali) presso una clinica in Russia. A distanza di un anno dall'ultimo trattamento, in seguito alla comparsa di cefalea, il paziente è stato studiato tramite risonanza magnetica nucleare che ha evidenziato la presenza di lesioni tumorali multiple a livello del cervello, del midollo spinale e anche a livello delle radici nervose. Indagini diagnostiche molto sofisticate condotte dai ricercatori che hanno riportato questo caso, hanno dimostrato che i tumori derivavano dalle cellule trapiantate. Purtroppo, anche in questo caso è stato estremamente difficile ottenere informazioni soddisfacenti riguardo la composizione cellulare dei diversi trattamenti. In uno dei tre trapianti, è addirittura riferito l'utilizzo di cellule provenienti da due o tre diversi feti donatori(!). Crediamo pertanto di poter condividere la posizione assunta dalla Società Internazionale per la ricerca sulle Cellule Staminali (ISSCR, USA), che ha costituito una commissione tecnica composta da ricercatori, studiosi di bioetica e giuristi provenienti da 14 paesi, che ha redatto le prime linee guida per le ricerche che facciano uso di cellule staminali embrionali umane (<http://www.isscr.org/guidelines/index.htm>). In linea con la ISSCR, agenzie internazionali quali le Società per le Scle-

Il Comitato Italiano Progetto Mielina (CIPM) è un'associazione senza fini di lucro che deriva dalla fondazione internazionale The Myelin Project ([www.myelin.org](http://www.myelin.org)) e ha lo scopo di finanziare la ricerca nell'ambito delle malattie rare, neurologiche e demielinizzanti. L'obiettivo prioritario del CIPM è sostenere ed accelerare la ricerca medicoscientifica per la cura di queste malattie e la ricostruzione della guaina mielinica del sistema nervoso, persa a causa di patologie ereditarie come le leucodistrofie o acquisite come la sclerosi multipla. Il CIPM, proprio per dare risposte concrete alle famiglie che quotidianamente combattono con queste malattie, ha voluto configurarsi come un partneriato tra medici ed esperti da una parte, e pazienti e loro familiari dall'altra, dando così vita ad un Gruppo di Lavoro costituito dai ricercatori di punta in materia di rimielinizzazione, per favorire la messa in cantiere di nuovi esperimenti indirizzati verso il conseguimento di risultati concreti. Ulteriori attività del CIPM sono l'assistenza sanitaria e socio-assistenziale alle famiglie e ai piccoli malati, la sensibilizzazione dell'opinione pubblica sugli aspetti delle malattie demielinizzanti e la relativa divulgazione dello sviluppo e dei risultati delle ricerche internazionali sul campo. Il Progetto Mielina internazionale ha la sua sede principale a Washington (USA). Altre sedi si trovano in Austria, Francia, Canada, Germania, Gran Bretagna, Svizzera, Dubai e in Italia. Presidente nazionale del Comitato Italiano Progetto Mielina (CIPM) è il Dott. Massimiliano Fanni Canelles. Il Presidente Onorario è Augusto Odone, padre di Lorenzo Odone.

### La storia

Nel 1989 Augusto Odone, economista di origine italiana, e sua moglie, Michaela Teresa Murphy, fondano negli U.S.A. il Progetto Mielina. Con dedizione e tanta forza di volontà, effettuano ricerche sulla letteratura medica, studiano la fisiologia animale e umana, organizzano incontri e convegni scientifici, fino a quando non riescono a trovare una cura per il loro figlio, Lorenzo, gravemente affetto da adrenoleucodistrofia, utilizzando una miscela di trigliceridi, l'Olio di Lorenzo, in grado di bloccare la progressione della malattia. A questa incredibile storia la rockstar inglese Phil Collins ha de-

rosi Multipla Americana, Italiana, Canadese e Inglese – un primo incontro congiunto è fissato per il prossimo Maggio a Londra – si sono già attivate per creare un comitato dedicato alle terapie cellulari che contribuisca a dettare specifiche linee guida per un'analisi obiettiva delle reali potenzialità delle cellule staminali in studi clinici controllati nell'uomo.

### Lettere suggerite

1. Chien KR. Regenerative medicine and

dicato la canzone "Lorenzo", mettendo in musica una lettera scritta dalla mamma di Lorenzo, e Hollywood ne ha fatto un film "L'olio di Lorenzo", interpretato dai premi Oscar Nick Nolte e Susan Sarandon e diretto dal regista George Miller. Il film racconta la storia del piccolo Lorenzo, un bambino di cinque anni, al quale viene diagnosticata una malattia terribile che causa una degenerazione progressiva cerebrale e non gli lascia che pochi anni da vivere. I genitori di Lorenzo, invece di arrendersi, iniziano a studiare il caso, finché, con una terapia che impiega l'acido oleico, trovano una cura efficace per il loro figlio e per tanti altri bambini. Le malattie in cui avviene la distruzione della mielina, colpiscono nel mondo oltre 1 milione di persone l'anno con effetti devastanti. La storia e la vita di Lorenzo, che ci ha lasciati nel maggio del 2008, hanno dimostrato che con studi e fondi adeguati si possono raggiungere risultati straordinari.

### Il Comitato Scientifico

Il Comitato Scientifico del Progetto Mielina è composto da autorevoli ricercatori italiani nel campo delle malattie neurologiche demielinizzanti: Dott. Massimiliano Fanni Canelles, Dott. Enrico Bertini, Dott.ssa Maja Di Rocco, Dott. Emanuele Mian, Dott.ssa Gabriella Uziel, Dott.ssa Maria Sessa. Il CIPM favorisce e stimola il contatto fra ricercatori e familiari di persone malate, in modo da permettere la reciproca conoscenza, fruttuosi dialoghi e scambi informativi. I componenti del Comitato Scientifico, infatti, rispondono a tutte le domande inviate via posta o per e-mail, e ogni anno incontrano, in assemblea pubblica, le famiglie e coloro che sono interessati agli obiettivi del CIPM.

### I progetti finanziati

Il CIPM ha co-finanziato i seguenti progetti e ricerche: • trapianto di cellule autologhe di Schwann nel "macaco" - Dott. Martino, Ospedale San Raffaele di Milano • ricerca sull'aumento dell'espressione del gene ABCD2 in cellule specifiche ALD per verificare se ciò riesca a compensare l'azione svolta dall'ABCD1 difettoso - Dott. Berger (costo quasi Euro 400.000, di cui Euro 281.000 finanziati dal Progetto Mielina/Francia e il rimanente dall'Unione Europea) • trapianto delle cellule staminali - dott. Patrick Aubourg - Ospedale saint-Vincent de-Paul di Parigi.

### Dove siamo

Il Comitato Italiano Progetto Mielina ha sede legale presso l'Ospedale Bambino Gesù di Roma, mentre la sede operativa è in Via Machiavelli, 60 (zona piazza Vittorio).

human models of human disease. Nature. 2008;453:302-305; 2. Armitage JO. Bone marrow transplantation. N Engl J Med. 1994;330:827-838; 3. Lau D, Ogbogbo U, Taylor B et al. Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. Cell Stem Cell. 2008;3:591-594; 4. Amarglio N, Hirschberg A, Scheithauer BW et al. Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. PLoS Med. 2009;6:e1000029.

## Uno spiraglio di speranza

### Enrico Bertini

Responsabile del laboratorio dell'Unità di Medicina Molecolare, ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma  
Membro comitato scientifico Comitato Italiano Progetto Mielina

### Marco Cappa

Primario dell'Unità operativa complessa Endocrinologia e Diabetologia  
presso Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma

## Nuove terapie per l'ALD X-linked

**L'adrenoleucodistrofia X-linked (ALD) è la più frequente malattia demielinizzante ad ereditarietà monogenica ed il più frequente tra i difetti del metabolismo perossisomiale che si conosca. La sua incidenza totale (emizigoti ed eterozigoti) è stimata intorno a 1/16.800/anno nella popolazione generale, con una incidenza di emizigoti di 1/42.000 considerando l'intera popolazione e di 1/20.000 maschi.**

### Introduzione

La malattia si manifesta con diversi fenotipi clinici, senza nessuna correlazione tra genotipo e fenotipo, per cui nella stessa famiglia possono esserci soggetti con espressione più o meno grave della patologia. La classificazione clinica attuale comprende sei fenotipi, distinti in base all'età di esordio ed alla gravità clinica:

1) ALD cerebrale infantile (31-35%): rappresenta il fenotipo clinico più grave. I bambini affetti esordiscono tra i 2 ed i 10 anni di età, con insufficienza surrenalica e deterioramento neurologico rapidamente progressivo. I sintomi iniziali sono spesso labilità emotiva, calo del rendimento scolastico, disturbi uditivi e visivi, in 2-4 anni il bambino arriva allo stato vegetativo.

2) ALD adolescenziale e dell'adulto (6-12%): i sintomi esordiscono tra gli 11 ed i 21 anni, con le stesse caratteristiche della forma infantile, ma un decorso in genere più lento.

3) Adrenomieloneuropatia (AMN): (40-46% AMN pura – 20-23% AMN con coinvolgimento cerebrale): esordisce tra la seconda e la quarta decade di vita, con sintomi prevalenti a carico del midollo spinale, (paraparesi spastica, alterata sensibilità vibratoria, disturbi sfinteriali, impotenza). Nei due terzi dei casi è presente iposurrenalismo, nella metà disturbi anche a carico del sistema nervoso centrale.

4) Fenotipo Addison only (10-20%): la sua frequenza diminuisce con il progredire dell'età, questi pazienti manifestano infatti di solito iposurrenalismo isolato durante l'età infantile, ma in età adulta si sviluppa AMN in una elevata percentuale di casi.

5) Soggetti emizigoti asintomatici: maschi geneticamente affetti, ma privi di sintomatologia neurologica e di iposurrenalismo. La frequenza diminuisce con l'età, ma sono descritti soggetti asintomatici anche nella sesta decade di vita.

6) Fenotipo clinico nelle femmine

eterozigoti: circa il 50% delle donne eterozigoti per ALD presentano, in genere a partire dalla quarta decade di vita, un coinvolgimento neurologico, molto simile all'AMN, ma con manifestazioni più modeste e progressione più lenta.

Il difetto genetico responsabile è stato identificato nella mutazione del gene ABCD1 (ATP Binding Cassette Transporter subfamily D member 1 gene) che codifica per una proteina perossisomiale transmembrana, detta ALDP. La malattia è caratterizzata da un'abnorme accumulo a livello del plasma, del surrene, delle gonadi e del sistema nervoso, di acidi grassi a catena molto lunga (very long chain fatty acids: VLCFA), dovuto ad un difetto della beta ossidazione perossisomiale. L'accumulo di VLCFA nel cervello provoca una progressiva demielinizzazione della sostanza bianca del sistema nervoso centrale. L'ALD cerebrale infantile rappresenta la percentuale più elevata delle forme di ALD che esordisce in bambini di 5-8 anni e che progredisce in uno stato vegetativo e decesso nel giro di circa 2-3 anni.

### Strategie terapeutiche innovative

#### Trapianto di cellule staminali

Il trapianto allogenico di cellule staminali (HCT) in una fase precoce si è dimostrato l'unico approccio terapeutico in grado di arrestare o far regredire le lesioni di demielinizzazione cerebrale per questa grave e prevalente forma della malattia ALD. Tuttavia tale approccio terapeutico non si è dimostrato scevro da morbilità e mortalità ed i pazienti senza un donatore compatibile non possono avvantaggiarsi di questa terapia. Per questa ragione è in corso di sviluppo avanzato da parte del gruppo diretto dal ricercatore Patrick Aubourg, dell'Unità INSERM 745 di Parigi in Francia, una terapia genica che consiste nel trapianto di cellule staminali autologhe (quindi del paziente stesso) CD34+ geneticamente corrette ex vivo con un lentivirus, in grado di trasdurre il gene esente da mutazioni in cellule staminali che non si dividono come sono le

cellule staminali ematopoietiche (HSCs). **Riduzione degli acidi grassi a catena molto lunga nel cervello**

La terapia con olio di Lorenzo (Lorenzo's oil: LO) è stato per anni l'unico trattamento disponibile per i pazienti con ALD dimostrandosi solo parzialmente efficace nel tentativo di abbassare i VLCFA nel sangue e nel cervello, particolarmente per quelli con la forma grave ad esordio tardo-giovanile della malattia. Esso è stato ampiamente utilizzato sia nel trattamento dei maschi emizigoti affetti dalle forme più gravi, sia nelle femmine eterozigoti sintomatiche. L'olio è costituito da una miscela di glicerolo trioleato e glicerolo trierucato in rapporto 4:1. La miscela riduce i livelli circolanti di VLCFA inibendo competitivamente l'elongasi che forma i VLCFA, il cui accumulo è riconosciuto come causa di ALD. Va però considerato che l'acido erucico (contenuto nel glicerolo trierucato) passa con difficoltà la barriera emato-encefalica, lasciando aperto il dubbio sulla sua reale efficacia a livello del sistema nervoso centrale. Il gruppo diretto dall'endocrinologo Dr. Marco Cappa dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma ha messo a punto ed iniziato a studiare pazienti con altro acido grasso in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e potenziare la beta ossidazione perossisomiale dimostrando un'azione sinergica con l'LO. Oltre all'accumulo di VLCFA, il blocco della beta ossidazione perossisomiale, presente nell'ALD, conduce ad un ridotto catabolismo degli eicosanoidi ad azione proinfiammatoria e dei prodotti tossici delle perossidazione lipidica. Questo acido grasso agirebbe come molecola antinfiammatoria ed antiossidante, mediante l'incremento della beta ossidazione perossisomiale. Esso sarebbe in grado di accelerare il catabolismo degli eicosanoidi e dei prodotti dello stress ossidativo. La rapida incorporazione di questo acido grasso a livello dell'encefalo garantirebbe la sua attività a livello del sistema nervoso centrale.

Maria Sessa

Dirigente Neurologo presso Dipartimento di Neurologia, IRCCS San Raffaele di Milano, membro comitato scientifico Comitato Italiano Progetto Mielina

## La Leucodistrofia Matacromatica

**Le osservazioni cliniche e strumentali hanno dimostrato che i pazienti con un esordio precoce di malattia si caratterizzano per una progressione clinica omogenea e molto rapida; i pazienti con le varianti ad esordio tardivo sono più eterogenei nelle modalità di presentazione clinica, sebbene siano accomunati da una relativa stabilità della malattia nel tempo.**

La Leucodistrofia Metacromatica (LDM) è una malattia rara demielinizzante da accumulo lisosomiale (LSD) dovuta al deficit di attività dell'enzima Arilsulfatasi A (ARSA). Data l'assenza di terapie efficaci e la gravità della malattia, è urgente identificare nuove possibilità terapeutiche. Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE), geneticamente corrette mediante trasduzione con vettori lentivirali (VL), permette di ricostituire l'attività enzimatica deficitaria a livello del sistema nervoso centrale e periferico degli animali affetti da LDM. Tale trapianto previene o corregge le manifestazioni della malattia se applicato, rispettivamente, in fase pre-sintomatica o sintomatica. Il grado di efficacia di tale intervento dipende dal livello di attività enzimatica ricostituito nelle CSE, nella loro progenie differenziata e negli organi target. Si evidenzia il concetto che il vantaggio della terapia genica risiede proprio nell'espressione dell'enzima funzionale nelle CSE e nella loro progenie a livelli ampiamente superiori rispetto a quelli riscontrati in cellule normali. Per rispondere a tale esigenza di sovra-espressione dell'enzima funzionale nelle CSE e nella loro progenie, abbiamo ottimizzato la trasduzione di CSE umane derivate da fonti clinicamente rilevanti ed abbiamo ottimizzato la produzione su larga scala di VL clinical grade, con titolo elevato e di alta qualità. Pertanto, questi dati forniscono le basi per una sperimentazione clinica di terapia genica con CSE autologhe in pazienti affetti da LDM, sperimentazione che inizierà nella seconda metà del 2009. Con la prospettiva di trasferire in clinica tale approccio di terapia genica, negli ultimi sei anni abbiamo studiato la storia naturale della LDM in un'ampia coorte costituita da 26 pazienti. Le nostre osservazioni cliniche e strumentali hanno dimostrato che i pazienti con un esordio precoce di malattia (forma tardo-infantile e giovanile precoce) si caratterizzano per una progressione clinica omogenea e molto rapida; i pazienti con le varianti ad esordio tardivo (forma tardo-giovanile e adulta) sono più eterogenei nelle modalità di presentazione clinica, sebbene siano accomunati da una relativa stabilità della malattia nel tempo. Il nostro studio ci ha inoltre permesso di dimostrare il valore di alcuni test clinici (la scala di valutazione delle funzioni motorie "Gross Motor Function Measure", GMFM) e strumentali (Risonanza Magnetica dell'encefalo, RM; Elettroencefalogramma, ENG) per un monitoraggio quantitativo dell'evoluzione della malattia. Poiché non sono disponibili criteri standardizzati che un paziente debba rispettare per essere candidato ad una prima applicazione clinica di terapia genica per la LDM, per il disegno del protocollo clinico abbiamo preso in considerazione sia le informazioni ottenute dal nostro studio di storia naturale, sia alcune considerazioni etiche sulla malattia. Secondo quanto emerso dal nostro studio, i pazienti con un esordio precoce potrebbero essere considerati i migliori candidati per una nuova terapia, essendo più omogenei e pertanto più informativi, e presentando un miglior rapporto rischio-beneficio, considerata la gravità della loro malattia. Al contrario, nei pazienti con un esordio tardivo, sarebbe difficile discriminare tra i potenziali benefici clinici della terapia ed il naturale decorso benigno della malattia. Per quanto riguarda le considerazioni etiche sulla

LDM, abbiamo utilizzato i principi di autonomia, beneficenza e non-maleficenza. Tali principi indicano che nel caso di una malattia come la LDM, nella quale sono i tutori o genitori a dover esprimere il consenso ed in cui la procedura è irreversibile ed associata a rischi potenzialmente gravi, il protocollo clinico deve avere come obiettivo primario un beneficio clinico significativo per il paziente. Pertanto, a seguito di tali considerazioni, riteniamo che i pazienti MLD affetti alla forma tardo infantile in fase pre-sintomatica ed i pazienti con forma giovanile precoce in fase pre-sintomatica o paucisintomatica possano essere i migliori candidati al trattamento con cellule staminali ematopoietiche autologhe e vettori lentivirali. Inoltre, in base alle riflessioni etiche, includeremo tra gli obiettivi primari del trial il raggiungimento di un end-point di efficacia clinica. In particolare, valuteremo il mantenimento delle abilità motorie del paziente o la ridotta progressione del suo deficit motorio, confrontando i punteggi della scala GMFM ottenuti dai pazienti trattati con i valori di controllo osservati nei soggetti non trattati. Quali end-points secondari di efficacia clinica, considereremo la stabilità o la ridotta progressione della malattia a livello del sistema nervoso centrale e periferico, mediante la ENG e la RM dell'encefalo. Anche in questo caso confronteremo i dati ottenuti nei pazienti trattati con quelli ottenuti nella nostra coorte di pazienti non trattati.



## Oggi la Sla si combatte così

**Approccio multidisciplinare, cure palliative ed ausili tecnologici. Se ne è discusso lunedì 20 aprile a Caneva di Tolmezzo nell'ambito del Convegno organizzato dalla Comunità Piergiorgio ONLUS di Udine alla presenza di esperti nazionali del settore.**

"Forse non molti sanno che la sclerosi laterale amiotrofica non preclude soltanto la possibilità di muoversi, alimentarsi e quindi di vivere autonomamente ma impedisce anche di comunicare con il mondo circostante e soprattutto con i propri cari, costretti ad occuparsi giorno e notte, instancabilmente, di ogni minima tua esigenza. Provate solo ad immaginare cosa significhi sentire anche un semplice formicolio, una piccola tensione in qualche parte del corpo o anche soltanto un banale prurito e non potervi provvedere da soli. Pensate di avere solo ed esclusivamente gli occhi per poter esprimere le vostre richieste e i vostri disagi". Giuseppe La Montagna, 47 anni, sposato e con due figli, ha scelto esattamente queste parole

Mario Melazzini

Presidente dell'Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica nazionale

## Il malato di SLA è libero di vivere?

**Un corpo malato, disabile, non può diventare in nessun caso un fattore di isolamento, esclusione ed emarginazione dal mondo. È inaccettabile avallare l'idea che alcune condizioni di salute, di disabilità, rendano indegna la vita e trasformino il malato o la persona con disabilità in un peso sociale.**

La Sclerosi Laterale Amiotrofica è una grave malattia neurodegenerativa che comporta la completa paralisi dei muscoli volontari delle persone che ne vengono colpite. I 5.000 malati che in Italia attualmente convivono quotidianamente con la Sla, dunque, perdono progressivamente la loro capacità di muoversi, nutrirsi, comunicare e respirare in maniera autonoma, fino alla morte per insufficienza respiratoria. In queste fasi, però, le funzioni cognitive del malato vengono risparmiate, rimanendo così intatte. Attualmente, non sono conosciute con certezza né le cause della Sla, né, purtroppo, una terapia efficace. Da questa sintetica descrizione si evince, pertanto, come sia davvero significativo l'impatto che la malattia ha sulla qualità della vita del paziente e dei suoi familiari. La loro vita, dal momento della comunicazione della diagnosi, viene radicalmente modificata. Ecco perché uno degli aspetti più importanti, se non addirittura il più importante in assoluto, è proprio la costruzione di un adeguato percorso di continuità assistenziale per una corretta presa in carico del malato e della sua famiglia, che non vanno lasciati soli nell'affrontare la complessa gestione della malattia. La ricerca tecnologica mette oggi a disposizione del paziente Sla ausili che, seppur in maniera differente rispetto a prima, gli consentono di poter conti-

nuare a muoversi, nutrirsi, respirare e comunicare, mantenendo una qualità di vita accettabile. Esistono poi, a livello locale, regionale e nazionale, misure legislative e fiscali di supporto economico al malato e alla famiglia. Ma un altro dei fattori determinanti è l'informazione, spesso non sufficientemente esaustiva. Non sempre, infatti, il malato e la famiglia sono informati in maniera completa e chiara su queste possibilità, così come sull'evoluzione della malattia. La Sla evolve infatti in maniera non costante e i bisogni del paziente possono variare più o meno rapidamente. Affinché essi possano venire effettivamente affrontati in maniera consapevole e soddisfatti pienamente, il malato e la famiglia devono essere i beneficiari finali di una catena assistenziale che vede coinvolto il medico di medicina generale, un'équipe multidisciplinare di specialisti ospedalieri, i servizi sociali, socio-assistenziali, le Aziende Sanitarie Locali e le associazioni di volontariato. La speranza di reperire al più presto una cura ed una terapia efficaci sono riposte nella ricerca scientifica, che negli ultimi anni ha fatto notevoli passi in avanti, come testimonia anche il numero, sempre crescente, degli studi inerenti la Sla pubblicati negli ultimi anni sulle riviste specializzate. L'obiettivo deve essere dunque quello di una ricerca translazionale, capace cioè di trasferirsi effettiva-

mente dal laboratorio al letto del malato. In altre parole, è indispensabile non disperdere cervelli e risorse economiche. Le varie capacità e professionalità, così come il perfezionamento e la condivisione delle strategie terapeutiche e riabilitative, sono necessarie per garantire al malato le attese ricadute positive in termini di cure e di qualità della vita. E per rendere la Sla una malattia sempre meno "orfana". Attraverso un'adeguata assistenza, si può evitare che lo scafandro in cui si trasforma il corpo di chi ha perso le proprie funzioni motorie imprigiona un'anima che, nonostante tutto, può e vuole continuare a volare. È questo il messaggio che una società che ambisca realmente ad essere a misura d'uomo deve raccogliere e recepire. Un corpo malato, disabile, non può diventare in nessun caso un fattore di isolamento, esclusione ed emarginazione dal mondo. È inaccettabile avallare l'idea che alcune condizioni di salute o di disabilità, rendano indegna la vita e trasformino il malato o la persona con disabilità in un peso sociale. Si tratta di un'offesa per tutti, ma in particolar modo per chi vive una condizione di malattia; questa idea, infatti, aumenta la solitudine dei malati, dei disabili e delle loro famiglie ed introduce nelle persone più fragili il dubbio di poter essere vittima di un programma disinteressato da parte della società.

accorate per poter così raccontare la sua esperienza come malato di SLA al nutrito pubblico presente nella sala del Centro don Onelio a Caneva di Tolmezzo, lunedì 20 aprile. Una giornata molto importante quella organizzata dalla Comunità Piergiorgio ONLUS di Udine presso la sua sede secondaria e dal titolo "Giuseppe apre le finestre. L'innovazione nel settore degli ausili per l'handicap, in particolare per la sclerosi laterale amiotrofica e le malattie degenerative", pensata per accendere ulteriormente i riflettori su una patologia degenerativa dalle cause ancora sconosciute e ad andamento progressivo, con un grave impatto sia per l'individuo colpito, le cui capacità cognitive rimangono comunque integre, sia per i familiari deputati ad occuparsene e sottoposti indubbiamente ad un carico assistenziale ed emotivo gravoso. Un problema, quello della sclerosi laterale amiotrofica, rispetto al quale i dati nazionali parlano molto chiaramente riportando cifre preoccupanti se è vero che in media sono 3 i nuovi casi che si manifestano ogni giorno in Italia dove su ogni centomila abitanti vi sono almeno 6 persone malate; e su un campione di 30 mila calciatori preso in considerazione tra il 2004 e il 2008 sono stati addirittura 43 i nuovi casi accertati. "Nonostante ad oggi non esistano ancora farmaci in grado di guarire o evitare il progredire della malattia - ha precisato Mario Melazzini, presidente dell'AIsla nazionale, seguito poi da un breve intervento di Laura Toffolutti a rappresentanza invece

dell'Associazione regionale - è sicuramente importante ricordare che al malato può e dev'essere comunque garantita una buona qualità di vita attraverso cure palliative, ausili tecnologici e soprattutto mediante la costruzione, attorno al malato stesso, di un'efficiente rete di servizi e di supporto realizzata ad hoc". Un concetto dunque, quello dell'approccio multidisciplinare al paziente e della costruzione dei saperi, rimarcato a gran voce anche dal dott. Lorenzo Verriero, neurologo presso l'Azienda ospedaliera udinese S. Maria della Misericordia e oggetto di riflessione nell'intervento proposto dall'Assessore regionale alla salute e protezione sociale Vladimir Kosic. A chiudere la mattinata, tra l'altro arricchita anche dalla presenza di 4 ditte italiane distributrici di ausili ad alta tecnologia per la disabilità e messi a disposizione dei partecipanti per eventuali prove, anche una panoramica sulla situazione relativa ai Centri ausili italiani realizzata da Claudio Bitelli, presidente del GLIC (Gruppo di lavoro interregionale centri ausili) e la presentazione del nuovo portale del SIVA della Fondazione don Gnocchi di Milano, a cura dell'ingegnere Renzo Andrich.

Carolina Laperchia  
Giornalista, Direttore responsabile del periodico "Oltre" della Comunità Piergiorgio Onlus di Udine.

Claudio Bitelli

Presidente del Gruppo di Lavoro Interregionale dei Centri Ausili elettronici ed informatici per disabili

## L'aiuto della tecnologia

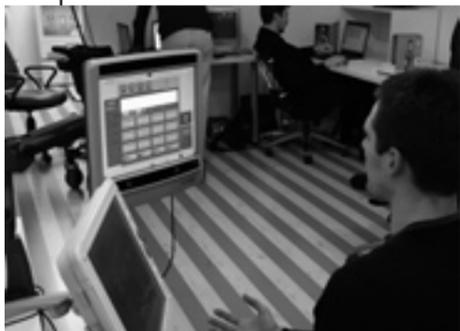
**Il G.L.I.C. non è un'associazione di persone ma prevede solo ed esclusivamente l'adesione di enti o strutture, pubbliche o private: fu creato con il preciso scopo di favorire lo sviluppo del settore delle tecnologie avanzate per la disabilità. La sua natura quindi doveva essere diversa da quella di una società scientifica o di una rete di operatori, che sono poi le forme di aggregazione professionale più conosciute.**

In Italia operano da anni alcuni Centri o Servizi dedicati specificamente alla valutazione e consulenza sugli ausili informatici ed elettronici per disabili. Sono nati in tempi, contesti territoriali ed istituzionali differenti, perlopiù sulla base di una disponibilità locale, al di fuori di un disegno strategico di sistema, sulla spinta dell'intuizione e della possibilità di risposte efficaci ed efficienti a bisogni effettivi di autonomia di persone con disabilità. Un dato comune a questi Centri, tuttavia, è il riconoscimento dell'esigenza di confrontarsi sul piano tecnico per aiutarsi reciprocamente a qualificare sempre più gli standard di servizio. Per questo motivo, circa 12 anni fa, nel 1997, i Centri attivi all'epoca si sono quindi incontrati in una primavera bolognese per verificare la possibilità di avviare un confronto sistematico. È partito così un gruppo di lavoro informale, il G.L.I.C., che nel 2003 ha deciso di dare vita all'omonima Associazione senza scopo di lucro in un soffocante 23 giugno. Dal 1997 ad oggi, il G.L.I.C. è passato dai 13 Centri iniziali presenti in 5 regioni, agli attuali 28 soci, distribuiti in 12 regioni. Il lavoro svolto dalla rete dei Centri, in questi anni, è stato intenso e diversificato. Fra le varie attività svolte, dobbiamo senza dubbio segnalare gli aspetti di approfondimento tecnico sui prodotti, i linguaggi e le metodologie; le attività di sensibilizzazione e di formazione dei soci, per altri professionisti ed enti; la consulenza ed il supporto ad organismi istituzionali regionali e nazionali, nonché le sperimentazioni

e le ricerche. In sostanza, dunque, si è trattato di azioni di crescita professionale all'interno dei Centri per promuovere la qualità e la diffusione delle risposte sul tema degli ausili tecnologici. Una parte dei nuovi Centri associatisi al G.L.I.C. ha trovato proprio in esso la spinta ed il supporto necessario a svilupparsi. Il G.L.I.C. non è un'associazione di persone, ma prevede solo ed esclusivamente l'adesione di enti o strutture, pubbliche o private, e questo per svariati motivi. Anzitutto, il G.L.I.C. fu creato con il preciso scopo di favorire lo sviluppo del Settore delle tecnologie avanzate per la disabilità. La sua natura, quindi, doveva essere diversa da quella di una società scientifica o di una rete di operatori, le forme di aggregazione professionale più conosciute. Serviva promuovere un rapporto fra i servizi attivi sul tema degli ausili tecnologici, ma era altresì necessario che fossero realtà strutturate allo scopo di costituire una nuova entità che generasse risultati efficaci, sia complessivamente, sia localmente. Mettendo a confronto le esperienze e le competenze maturate dai Centri italiani ci apparve pertanto evidente, e fin da subito, il fatto che l'intervento per la proposta di ausili tecnologici fosse un processo complesso e multidisciplinare. Per la sua natura, esso richiede un gruppo di lavoro ed un investimento di risorse che va al di là dell'impegno di un singolo operatore, per quanto capace e volenteroso. Per ciò che concerne invece la situazione italiana odierna del settore degli ausili informatici, bisogna anzitutto dire che i Centri Ausili rappresentano in Italia una realtà ormai di grande importanza nel quadro dei servizi inerenti il mondo della disabilità, anche se le prestazioni da essi erogate, al contrario di quanto avviene in altri paesi europei, non hanno ancora specifica visibilità istituziona-



le nell'organizzazione socio-sanitaria nazionale o regionale. Qualcosa però, e anche grazie al G.L.I.C., sta adesso cambiando. Alcune regioni hanno infatti riconosciuto l'efficacia dell'operato dei Centri e in alcuni casi i Centri Ausili presenti sono stati riconosciuti come punti di riferimento regionale, dotati di appositi finanziamenti. Al momento, la situazione si presenta potenzialmente suscettibile di importanti evoluzioni e tra le stesse bisogna sicuramente citare l'evoluzione del Nomenclatore Tariffario. Se la sua modifica venisse approvata definitivamente nella forma attuale, potrebbe portare ad una vera rivoluzione culturale ed economica del settore. E per ciò che ci concerne, potrebbe portare finalmente ad un riconoscimento economico dell'operato dei Centri ausili, condizione indispensabile per la loro esistenza e diffusione.



Mauro Volpatti

Dottore Magistrale in Economia Aziendale (Università degli Studi di Udine), Responsabile commerciale Italia - Areagrafica Srl

## Le vie dei farmaci

**Perché quasi quindici milioni di persone, quarantamila persone al giorno, nei paesi in via di sviluppo muoiono di malattie facilmente curabili? Un massacro quotidiano che potrebbe facilmente essere evitato concedendo le medicine a tutti. Le vie dei farmaci è un documentario prodotto da Mammut Film in collaborazione con Medici Senza Frontiere che cerca di rispondere a questa domanda.**

Un cartello plurimiliardario di multinazionali, formato da dieci grandi case farmaceutiche, controlla il mercato mondiale dei farmaci: Astra Zeneca, Roche, Sanofi Aventis, Bristol Myers Squibb, Glaxo, Novartis, Pfizer, Merck, Wyeth, Johnson and Johnson. Questi i nomi dei signori di "BigPharma", il cui profitto nella classifica delle prime 500 multinazionali supera quello delle altre 490 messe insieme, mentre il reddito complessivo registrato nel 2004 è paragonabile al prodotto interno lordo della Danimarca. La denuncia di questo strapotere è funzionale a comprendere le principali vicende di cronaca e politica sanitaria della storia recente. Questi colossi farmaceutici hanno mutato il concetto di malattia nei Paesi industrializzati: hanno "creato", ad esempio, il "disturbo dell'attenzione" (Add) e quello "dell'iperattività" (Adhd), curati con medicinali invasivi somministrati anche ai bambini. È Big Pharma a "decidere" quali siano le malattie da curare e quali siano le priorità della nostra salute. Si spiega così la recente statistica che vede gli antidepressivi tra i farmaci più venduti al mondo, al posto dei cosiddetti "salvavita". Il malato, affermano Marco Mellara e Alessandro Rossi, registi del film, esiste nel momento in cui diviene consumatore. BigPharma ha così una presenza massiccia laddove è maggiore la concentrazione di "clienti", mentre finge indifferenza dove i

disgraziati muoiono per mancanza di farmaci. Costi, profitti, proprietà intellettuale, problemi politici ed economici. Il documentario si addentra nel delicato intreccio tra denaro e cura medica, capitale e salute. Perché nei paesi in via di sviluppo quasi quindici milioni di persone muoiono di malattie facilmente curabili? Un vero e proprio "genocidio selettivo". Lo definisce così il signor Hamied, presidente della casa farmaceutica indiana specializzata nella produzione dei cosiddetti generici, medicinali a basso costo che contengono i medesimi principi attivi di quelli carissimi, ma che per subdoli motivi non sempre si possono vendere. Curare i poveri non conviene alle multinazionali farmaceutiche. Il film-inchiesta affronta la problematica dell'accesso ai farmaci nei Paesi in via di sviluppo. Per cercare di rispondere a questa domanda dal punto di vista economico, politico, medico e sociale, Mellara e Rossi raccolgono materiale filmato dai quattro angoli del pianeta, partendo da Ginevra. La bella città svizzera ospita la sede di vari organismi internazionali, tra cui Big Pharma. I due registi svelano i legami tra il WTO, l'Organizzazione Mondiale del Commercio, le grandi case farmaceutiche ed i governi dei Paesi sviluppati. Puntano l'attenzione sulla trappola dei TRIPS, discutibili brevetti internazionali sui farmaci, creati appositamente per salvaguardare gli interessi di Big Pharma. Grazie ai Trips, il farmaco diventa come qualsiasi altro prodotto commerciale, il mercato si trasforma in un monopolio in mano alle dieci sorelle titolari dei brevetti, scompare la competizione e i prezzi rimangono alti. Questo è il cuore del problema, a cui si può reagire con l'incentivazione alla produzione e all'utilizzo di farmaci generici che vadano a rompere il mercato monopolistico (significative sono, a tal proposito, le ribellioni dei governi di India e Sudafrica). Il viaggio prosegue attraverso Mozambico, Sudafrica e India, aprendo uno squarcio sui luoghi dove l'accesso



ai farmaci essenziali è precluso. Il Mozambico è una delle realtà più rappresentative dell'Africa Australe. Qui la distribuzione dei farmaci si scontra con dati di macro analisi (tasso di povertà al 60%, alfabetizzazione al 45%, vita media inferiore ai 42 anni, mortalità infantile dovuta alla malaria e all'HIV che tocca vette del 30%). Nel Sud del mondo, polmonite, HIV, tubercolosi, diarrea e malaria provocano ogni anno 15 milioni di vittime. Qui è concentrato l'85% dei malati e la spesa globale per i farmaci corrisponde all'11% del totale. Appare chiaro che è in questo contesto politico geografico che bisogna misurare la portata del problema. Ma il tema dell'accesso ai farmaci, partendo come si è visto dai Paesi in via di sviluppo, sbarca fino a casa nostra, in Occidente. Dimostra quanto sia fragile il concetto di Salute Pubblica in relazione allo strapotere delle grandi multinazionali farmaceutiche. Le vie dei farmaci offre un istruttivo percorso tra disuguaglianze e meccanismi perversi malcelati dietro operazioni di marketing.

### MALATTIE MEDIATICHE

PRIMA HO AVUTO LA MUCCA  
PAZZA, POI L'AVIARIA ED INFINE  
QUELLA SUINA.  
MA SENZA CONSEGUENZE



Riccardo Clementi

Giornalista pubblicista, socio dell'Opera per la Gioventù Giorgio La Pira

## L'amore per Giuseppe

**“Quello che non accetto non è tanto la morte di mio figlio, bensì i tempi della ricerca pubblica, i tempi della burocrazia, i tempi di questo Paese fatto di elefanti e di sprechi” dice Silvia. È difficile combattere quando le strutture pubbliche non aiutano e le case farmaceutiche non hanno interesse ad investire.**

“Lassù nel cielo brilla una luce intensa in più: oggi, 30 marzo 2009, Giuseppe è ritornato alla sua dimensione di angelo per vegliare sui suoi genitori e su tutti gli altri bambini ammalati”. La frase scorre nella home page di [www.giuseppetomasello.it](http://www.giuseppetomasello.it), il sito della Fondazione fondata da Silvia e Francesco, genitori del piccolo Giuseppe che è morto dopo aver combattuto per quasi tre anni contro una malattia così rara da non avere neppure un nome se non quello tecnico della patologia diagnosticatagli: deficit del complesso I della catena respiratoria mitocondriale. Si tratta di una forma di distrofia metabolica che impedisce la distribuzione di energia agli organi. A Giuseppe non avevano dato neppure un anno di vita, ma la sua gioia di vivere più contagiosa della malattia che lo ha braccato fin dal primo giorno di esistenza e l'amore dei suoi genitori gli hanno permesso di resistere 34 mesi e di essere un testimone di Speranza. Una speranza nata dal basso, dalla sofferenza, dalla croce: “l'amore che per questa creatura mi spinge a credere che tutto andrà per il meglio e che, se i miracoli esistono, magari averlo oggi così è già un miracolo”. Lo diceva mamma Silvia nel novembre 2007 quando, insieme a suo marito, decise di dare vita alla Fondazione “Giuseppe Tomasello Onlus” il cui scopo è il finanziamento della ricerca delle anomalie genetiche del complesso I della catena respiratoria. Oggi Giuseppe se n'è andato. Ci guarda dal cielo con quegli occhioni che adesso avranno riacquisito la vista, di cui la malattia lo aveva privato, senza però riuscire a toglierli un sorriso capace di sprigionare forza e umanità. La stessa tenacia che accompagna la Fondazione, la cui attività continua per dare una risposta ai bambini afflitti dallo stesso, misterioso, male di Giuseppe. Un'azione nobile, quella della Fondazione, che raccoglie fondi e finanzia la ricerca, ma anche un'azione che supplisce ad una mancanza grave, quella della ricerca pubblica. “Quello che non accetto non è tanto la morte di mio figlio, bensì

i tempi della ricerca pubblica, i tempi della burocrazia, i tempi di questo Paese fatto di elefanti e di sprechi” dice Silvia. È difficile combattere quando le strutture pubbliche non aiutano e le case farmaceutiche non hanno interesse ad investire in farmaci che potrebbero procurare sollievo a poche persone, con scarsi profitti. Quasi che le persone siano meno preziose dei soldi. L'unica soluzione, in questi casi, è rimbocarsi le maniche e lottare: “Giuseppe ha fatto l'ultima battaglia per vincere la guerra”. Lo sostiene la mamma di Giuseppe, riferendosi alla guerra della Fondazione, la cui unica arma è l'Amore ed i cui soldati sono i tanti sostenitori ed amici che non si rassegnano a credere che nel terzo millennio debba prevalere il cinismo figlio di una logica legata esclusivamente al denaro. La Fondazione, grazie alle donazioni, è riuscita a finanziare alcuni progetti di ricerca e ad acquistare il Lightscanner, una particolare macchina medica che permette di individuare le mutazioni genetiche. Nessuna struttura ospedaliera italiana ne era provvista, oggi la Fondazione l'ha concessa in comodato all'Istituto Besta di Milano, affinché altri bambini possano essere diagnosticati. L'impegno di tante persone encomiabili, come i genitori di Giuseppe, ha fatto sì che nel mondo si diffondessero iniziative e fiorissero associazioni per incentivare le case farmaceutiche e gli istituti di ricerca nella messa a punto di soluzioni specifiche. Stati Uniti, Australia, Giappone e UE si sono dotate di legislazioni che favoriscono la creazione di medicinali orfani con agevolazioni fiscali. Il cammino è ancora lungo. Per questo, Silvia e Francesco Tomasello insistono, perché, come recita la frase sotto il volto gioioso di Giuseppe sul portale della Fondazione “ci sono bimbi come me che soffrono per un male che ancora non si conosce bene e sono destinati ad una morte precoce. Il dono più grande che vi posso fare è il mio sorriso. Aiutatemi a finanziare la ricerca dei geni deficitari del complesso I. Noi abbiamo diritto di vivere”.

### Un esempio di prevenzione

## Una vitamina per una malattia rara

La possibilità di ridurre significativamente l'incidenza di difetti congeniti, principalmente difetti del tubo neurale, mediante un'adeguata assunzione periconcezionale di acido folico, una vitamina del gruppo B, rappresenta, a tutt'oggi, uno dei principali esempi di prevenzione primaria nel campo delle malattie rare. Nel 2004 è stato istituito presso il Cnmr il “Network italiano promozione acido folico” proprio per la prevenzione primaria di difetti congeniti. L'obiettivo principale del Network è di promuovere azioni in favore di un maggior apporto di acido folico nel periodo periconcezionale, come strategia necessaria per attuare programmi di prevenzione primaria per l'anencefalia, la spina bifida e altre malformazioni folico-sensibili. Il Network è una sinergia tra strutture pubbliche e private (istituti di ricerca, dipartimenti universitari, società scientifiche, registri epidemiologici, assessorati regionali, associazioni dei pazienti, testate giornalistiche). Il Network ha riscosso molte adesioni. Le strutture che ne fanno parte attualmente sono più di 200. La sinergia tra le diverse istituzioni è tesa a garantire la

massima efficienza e l'interscambio nell'ambito della ricerca biomedica, della registrazione delle malformazioni, nella formazione e nell'informazione. Il primo risultato del Network è stato la seguente raccomandazione: “Le donne che programmano una gravidanza, o che non ne escludono attivamente la possibilità, assumano regolarmente almeno 0,4 mg al giorno di acido folico per ridurre il rischio di difetti congeniti. È fondamentale che l'assunzione inizi almeno un mese prima del concepimento e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza”. Ma cos'è di preciso l'acido folico? L'acido folico o acido pteroilmonoglutamico è una vitamina del gruppo B, la vitamina B9, costituita da tre componenti: pteridina, acido p-aminobenzoico ed acido glutammico. L'acido folico ed i folati vengono spesso usati come sinonimi, preferendo generalmente la prima definizione. In effetti, i folati, che si trovano negli alimenti, rappresentano il termine generico per indicare tutti i composti con attività vitaminica che funzionano nelle reazioni di trasferimento dell'unità monocarboniosa nel metabolismo degli acidi nucleici e degli amminoacidi. L'apporto di acido folico è essenziale perché l'organismo umano non è in grado di sintetizzare il p-aminobenzoico o di attaccare il glutammato alla pteridina. L'acido folico svolge il ruolo di coenzima dopo essere stato ridotto ad acido tetraidrofolico, forma attiva di folato nell'organismo. L'acido tetraidrofolico svolge un ruolo importante nel metabolismo degli amminoacidi e nella sintesi degli acidi nucleici, nonché nella formazione delle cellule del sangue e di alcuni costi-

Marco Bilancioni

Giornalista per “Il Resto del Carlino”

## La battaglia di Giulia

**Sensibilità chimica multipla (Mcs). È una sindrome immuno-tossico infiammatoria che ha colpito il 30% dei soldati americani che furono impegnati nella Guerra del Golfo. Si stima che in America siano 37 milioni i malati. In Italia, fino a qualche anno fa. L'Organizzazione Mondiale della Sanità la considera “allergia non specificata”.**

Giuseppa, per tutti Giulia, veste un abito blu. “È già una conquista. Per anni ho indossato solo capi bianchi. Non potevo sopportare neppure i colori”. Ora vende tutto: gioielli, sculture, vestiti. “Nessuno mi vedrà mai in giro scalza. Ma a me manca tutto il resto”. Le servono soldi, ma soprattutto risposte scientifiche. A cominciare da una casa a misura di malattia. La sua malattia. Tutto comincia sette anni fa: Giulia è a Roma per lavoro, si occupa di pubblicità. Improvvisamente, viene colta da shock anafilattico. “Ero in un negozio. Solo dopo collegai il fatto, ma lì c'era un deodorante per interni. Mi salvai solo perché ero a due passi dall'ospedale”. Una delle regole per incontrarla è non avere profumi addosso. Perché la diagnosi è sensibilità chimica multipla. “È come essere allergici alla vita. Fegato e pancreas non producono più il glutine, che serve ad espellere sostanze tossiche. Chi si ammala, non ha più protezione, diventa come una spugna, Mercurio, alluminio, metalli. Nel sangue ho le tracce di tredici diversi tipi di pesticidi. Ci si intossica finché non si rifiuta tutto”. È difficile pensare ad una malattia del genere: Giulia si lava con una sauna a secco. Lava gli abiti con bicarbonato e

aceto. L'unico sapone che può usare costa 8 euro, l'unico shampoo 19. Ha un'automobile decontaminata. Usa un vecchio cellulare, senza batterie al litio. “Per via dell'elettromagnetismo. Per lo stesso motivo non posso usare il computer, ho subito mal di testa”. A casa ha una bombola dell'ossigeno. “Ma mi servirebbe portatile, con la maschera di ceramica”. Già, la ceramica: anche la sua casa ideale dovrebbe essere rivestita internamente di ceramica o di vetro. “Vivrei come in una scatola”. Le lenzuola, di lino. L'ideale è vivere al mare. “Meglio ancora su una barca, ma dovrei farmela costruire apposta, con legni e vernici speciali. Ma non ho i soldi per una casa, figurati per una barca”. Con 42 mila euro comprerebbe un camper adatto a lei. Sogni. Intanto, continua il via vai della gente da San Mercuriale. “Sto vendendo tutto. Anche le mie sorelle si disfano delle cose, se no non potrei più andare a casa loro, a Firenze”. Ad ognuno chiede una firma, in cambio dà un volantino. “Più che soldi, cerco di sensibilizzare la gente a questa malattia. Intanto, per me stare qui, in mezzo a questi ragazzi che mi hanno aiutato da subito come volontari, è già una rivincita. Un anno fa non parlavo né camminavo più. Sto

discretamente. Vorrei sempre stare così, è il massimo che posso chiedere. Ma tra un mese, non so che sarà di me”. In Italia, dice, “si fa diagnosi ma non cura. Bisogna andare all'estero”. Uno specialista richiese per lei un ricovero a Dallas, negli Stati Uniti. È volata là con un aereo concesso dalla Presidenza del Consiglio il 19 agosto, è tornata il 5 novembre: il soggiorno le è costato 80mila dollari, più altri 5mila euro per comprare la sua terapia, quella che ora la fa stare meglio. “Non farmaci. I farmaci, come tutto ciò che è chimico, mi fanno star male. Devo assumere vitamina B pura, non le compresse. Per questo le case farmaceutiche non hanno nessun interesse. E la malattia in Italia è praticamente misconosciuta. Ci vorrebbe un centro”. Giulia non vuole darsi per vinta. Vuole vivere dignitosamente. È in causa con l'Ausl di Forlì. “Proprio martedì a Chieti, l'Ausl locale ha pagato le cure a una donna malata come me. Mentre la mia richiesta è stata rifiutata”. Il 5 giugno, alle 12, al tribunale di Forlì ci sarà il processo. “Spero che fuori ci sia un po' di gente a sostenermi. Chiedo che mi sia riconosciuto il diritto di cura. Altrimenti è come staccare la spina. E le cure che ho portato dall'America stanno finendo”.

tuenti del tessuto nervoso. Da esso originano i coenzimi folici, coinvolti in almeno due processi biologici importanti: la biosintesi delle basi puriniche e pirimidiniche ed il ciclo della metilazione. Le richieste di folati aumentano in caso di gravidanza, allattamento e prematurità. Alcune malattie alterano l'assorbimento dell'acido folico, come la celiachia o la malattia di Crohn, gastrite atrofica. Il fabbisogno giornaliero per gli individui sani è di circa 0,2 mg; durante la gravidanza il fabbisogno giornaliero raddoppia (0,4 mg), dal momento che il feto attinge alle riserve materne per il proprio sviluppo. L'effetto preventivo dei folati è verisimilmente legato a diversi fattori che sembrano comunque in relazione a due meccanismi fondamentali: la correzione di una carenza assoluta o relativa e/o il superamento di un blocco metabolico presente in una delle numerose reazioni folato dipendenti. In Italia, l'incidenza tra i nati vivi è circa 0,68 per mille e si stima un'incidenza fetale attorno all'1 per mille. L'anencefalia contribuisce con circa il 50% dei casi, la spina bifida con il 40% e l'encefalocelo con il restante 10%. Il tubo neurale si chiude entro 30 giorni dal concepimento (tra il 17esimo ed il 29esimo giorno), quando la donna spesso non sa ancora di essere in gravidanza. Per ottenere adeguate concentrazioni plasmatiche di folati durante il periodo periconcezionale, l'assunzione di acido folico dovrebbe iniziare almeno un mese prima del concepimento e continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza. Poiché la data del concepimento non può essere stabilita a priori, l'assunzione di acido folico è raccomandata alle coppie che

programmano una gravidanza ed a quelle che non la escludono. L'obiettivo di questo intervento di prevenzione primaria è di garantire all'embrione, sin dai primi giorni del concepimento, e per tutto il periodo organogenetico (primo trimestre) attraverso il plasma materno, una quantità ottimale di acido folico. Data la difficoltà a soddisfare il fabbisogno minimo con la sola alimentazione, durante la gravidanza, le strategie proposte per aumentare l'apporto di AF includono la promozione di un'alimentazione equilibrata e ricca di alimenti ad alto contenuto di folati (frutta e verdura), la disponibilità di alimenti fortificati, la supplementazione, che prevede un apporto di acido folico indirizzata alle donne nel periodo periconcezionale. I folati si trovano in abbondanza nelle verdure a foglie verdi, come spinaci, broccoli, asparagi e lattuga, nei legumi, come fagioli e piselli, nei cereali, nel lievito di birra, in alcuni frutti, come arance, fragole, nocchie. L'alimentazione, anche se ricca di folati, fornisce un incremento di 0,2-0,4 mg e richiede impegno da parte delle persone che intendono modificare la propria dieta; d'altra parte, porta a vantaggi complessivi per la salute (aumenti dell'assunzione di fibre e vitamine).

Il 9 ottobre prossimo, l'Istituto Superiore di Sanità ospiterà il convegno annuale del Network Italiano Promozione Acido Folico.

Domenica Taruscio  
Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare

# a Sostegno della Ricerca verso Leucodistrofie e Sclerosi Multipla Comitato Italiano Progetto Mielina - Onlus



## DONA IL 5 x MILLE dell'imposta sul tuo reddito a COMITATO ITALIANO PROGETTO MIELINA ONLUS

Basta firmare l'apposito spazio della vostra dichiarazione dei redditi (CUD 2006; 730/1- bis redditi 2005; UNICO persone fisiche) ed inserire il nostro Codice Fiscale nel riquadro "Volontariato e ONLUS".

Codice Fiscale:  
**97 065 280 584**

[www.progettomielinea.it](http://www.progettomielinea.it)

### Comitato Italiano Progetto Mielina - Onlus

Ente morale con Decreto ministeriale del 6.9.1993;  
Iscritto nel Registro delle persone giuridiche dell'Uffi cio  
Territoriale del Governo della Prefettura di Roma al n. 54 del  
3.3.1997; Iscritto all'Anagrafe unica delle Onlus (Prot. 36647  
del 19.4.2004) dell'Agenzia delle Entrate.  
**Sede legale:** c/o Ospedale Bambino Gesù - Piazza S. Onofrio,  
4 - 00165 Roma  
**Sede operativa CIPM:** Via Machiavelli, 60 - 00185 Roma Tel.  
06/4440991 Fax. 06/49382799  
[www.progettomielinea.it](http://www.progettomielinea.it) - E-mail: [info@progettomielinea.it](mailto:info@progettomielinea.it)  
**Presidente CIPM:** Massimiliano Fanni Canelles  
**Presidente Onorario CIPM:** Augusto Odone  
**Consiglio Direttivo:** Enrico Bertini, Marvi Cassinelli, R. Cenci,  
Maria Pia Guadagno, Andrea Palombini, Massimo Panattoni.  
**Comitato scientifico:** Dott. Massimiliano Fanni Canelles,  
Dott. Enrico Bertini, Dott.ssa Maja Di Rocco, Dott.ssa Gabriel-  
la Uziel, Dott.ssa Maria Sessa, Dott. Stefano Pluchino.

### Per aiutarci...

CONTO CORRENTE POSTALE  
**N. 17240003**  
CONTO CORRENTE BANCO POSTA  
**IT 98 E 07601 03200**  
**000017240003**  
CONTO CORRENTE BANCA SELLA  
**IT 78 M 03268 47940**  
**052859359280**  
CONTO CORRENTE SAN PAOLO IMI  
**IT 34 O 03069 03227**  
**100000002400**

Intestando a:

Comitato Italiano  
Progetto Mielina  
Onlus

c/o Ospedale Pediatrico  
Bambino Gesù  
P.zza S. Onofrio, 4  
Roma



Augusto Odone,  
Massimiliano Fanni Canelles

Il **Progetto Mielina** è un partemariato senza fini di lucro tra medici e ricercatori da una parte e pazienti e loro familiari dall'altra. Lo scopo del **Progetto Mielina** è di raccogliere fondi per sostenere e accelerare la ricerca medica sulla ricostituzione della mielina negli individui che, per malattie acquisite come la sclerosi multipla o ereditarie come le leucodistrofie, perdono progressivamente il rivestimento delle fibre nervose nel cervello e nel midollo spinale. L'unicità del **Progetto Mielina** è che da un lato annualmente organizza un congresso dove i ricercatori del globo si incontrano e possono scambiarsi informazioni e dall'altro non ha un suo gruppo di ricercatori che finanzia ma invece dialoga con qualsiasi ricercatore del mondo e lo sostiene nella ricerca fino alla soluzione. Ulteriori attività del **CIPM** sono l'assistenza sanitaria e socio-assistenziale alle famiglie e ai piccoli malati, la sensibilizzazione dell'opinione pubblica sugli aspetti delle malattie demielinizzanti e la relativa divulgazione dello sviluppo e dei risultati delle ricerche internazionali sul campo. Nel 1989 Augusto Odone, italiano di nascita, e la moglie Michaela Teresa Murphy fondano negli U.S.A. il **Progetto Mielina**. Con ingegno e forza di volontà erano appena riusciti a trovare una cura per il figlio, Lorenzo Odone, affetto da adrenoleucodistrofia, utilizzando una miscela di trigliceridi, l'Olio di Lorenzo, in grado di bloccare la progressione della malattia. Il ramo italiano della fondazione Americana, (**Comitato Italiano Progetto Mielina**), ha sede all'Ospedale Bambino Gesù di Roma e finanzia la ricerca verso le cure a tutte le malattie neurologiche e demielinizzanti in Italia. A questa incredibile storia Phil Collins ha dedicato la canzone "Lorenzo" e Hollywood ne ha fatto un film "L'olio di Lorenzo" i cui attori principali sono Nick Nolte e Susan Sarandon.