



SOCIAL NEWS

Rai

Con il patrocinio
Segretariato Sociale

CULTURE A CONFRONTO - MENSILE DI PROMOZIONE SOCIALE

PREMIATO
EUROMEDITERRANEO 2003

www.segretariatosociale.rai.it

www.socialnews.it

Anno 7 - Numero 5
Maggio - Giugno 2010

La nuova conoscenza
di Ferruccio Fazio

Un'eccellenza italiana
di Luca Cordero di
Montezemolo

Scienza ed Etica
di Ignazio Marino

La sperimentazione
clinica
di Michele Mirabella

Farmaci orfani
di Laura Bianconi

Libertà di ricerca
di Maria Antonietta Farina
Coscioni

Le nuove frontiere
della speranza
di Sergio Dompè

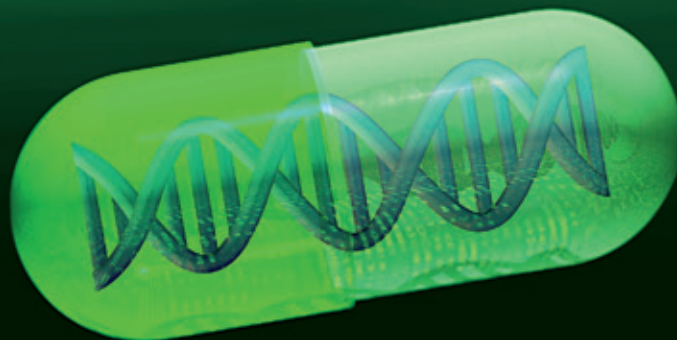
La terapia genica
nell'epilessia
di Silvio Garattini

Come prevenire il
rigetto cronico
di Giuseppe Remuzzi

Con il contributo satirico
di Vauro Senesi

TERAPIA GENICA

Il futuro della medicina
dal trapianto di geni alla cellula artificiale



IN COLLABORAZIONE CON

eleThon
CONFRONTO LA DIVERSITÀ NAZIONALE
E LE ALIQUOTI BOLLATINE INCONTRO



COMITATO ITALIANO PROGETTO MIELINA

3. **La nuova frontiera**
di Massimiliano Fanni Canelles
4. **La biologia sintetica**
di Luca Marini
5. **Celera Genomics e dintorni**
di Antonio Irlando
6. **La nuova conoscenza**
di Ferruccio Fazio
7. **La terapia genica contro il cancro**
di Mauro Volpatti
8. **Farmaci orfani**
di Laura Bianconi
8. **L'importanza della diagnosi prenatale**
di AISMME onlus
10. **Scienza ed Etica**
di Ignazio Marino
11. **Libertà di ricerca**
di Maria Antonietta Farina Coscioni
12. **Le nuove frontiere della speranza**
di Sergio Dompè
13. **Gli Organismi geneticamente modificati (OGM)**
di David Roici
14. **La sperimentazione clinica**
di Michele Mirabella
15. **Un'eccellenza italiana**
di Luca Cordero di Montezemolo
16. **Storia di un successo**
di Francesca Pasinelli e Lucia Monaco
18. **Curare le immunodeficienze**
di Alessandro Aiuti
20. **La rinascita della vista**
di Francesca Simonelli
21. **Leucodistrofia Metacromatica (LDM)**
di Alessandra Biffi e Maria Sessa
23. **La terapia genica nell'epilessia**
di Annamaria Vezzani e Silvio Garattini
24. **Come prevenire il rigetto cronico**
di Giuseppe Remuzzi, Susanna Tomasoni e Ariela Benigni
25. **La sicurezza dei farmaci**
di Alberto Martini
26. **Nuove tecnologie per le scienze della vita**
di Leonardo Santi
27. **Possibili applicazioni, terapia cellulare e genica**
di Istituto Superiore di Sanità
28. **Lo sviluppo della Sanità digitale**
di Roberto Giampieretti
30. **Il Piano Nazionale sulle Malattie Rare**
di Renza Barbon Galluppi
30. **Rischi, prodotti terapia genica e cellulare**
di Istituto Superiore di Sanità
31. **CIPM: Comitato Italiano Progetto Mielina**
www.progettomielina.it

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, Malattie rare, Omosessualità, Internet, Cellule staminali, Carcere. **Anno 2010:** L'ambiente, Arte e Cultura, La Povertà, Il Terzo Settore.

Direttore responsabile:

Massimiliano Fanni Canelles
dirigente medico Ass.4 UO nefrologia e dialisi
presidente Comitato Italiano Progetto Mielina

Redazione:

Capo redattore
Claudio Cettolo
Redattore
Ilaria Pulzato
Grafica
Paolo Buonsante
Ufficio stampa
Elena Volponi, Luca Casadei, Alessia Petrilli
Ufficio legale
Silvio Albanese, Roberto Casella
Giornale on-line e segreteria
Paola Pauletig
Relazioni esterne
Martina Seleni, Alessia Petrilli
Correzione ortografica
Tullio Ciancarella, Elena Volponi, Marina Cenni
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 Lalli (Professore ordinario Scienze della Comunicazione Università Bologna), Maurizio Fanni (Professore ordinario di Finanza Aziendale all'Università di Trieste), Tiziano Agostini (Professore ordinario di Psicologia all'Università di Trieste),

Responsabili e redazioni regionali:

Grazia Russo (Regione Campania), Luca Casadei (Regione Emilia Romagna), Martina Seleni (Regione Friuli Venezia Giulia), Angela Deni (Regione Lazio), Roberto Bonin (Regione Lombardia), Elena Volponi (Regione Piemonte), Rossana Carta (Regione Sardegna)

Collaboratori di Redazione:

Alessandro Bonfanti
Davide Bordon
Roberto Casella
Maria Rosa Dominici
Eva Donelli
Alma Grandin
Bianca La Rocca
Lidija Radovanovic
Elisa Mattaloni
Cristian Mattaloni
Cinzia Migani
Manuela Ponti
Enrico Sbriglia
Cristina Sirch
Claudio Tommasini

Con il contributo di:

Alessandro Aiuti
Ariela Benigni
Laura Bianconi
Alessandra Biffi
Luca Cordero di Montezemolo
Maria Antonietta Farina Coscioni
Sergio Dompè
Ferruccio Fazio
Renza Barbon Galluppi
Silvio Garattini
Roberto Giampieretti
Italo Governatori
Antonio Irlando
Luca Marini
Ignazio Marino
Alberto Martini
Michele Mirabella
Lucia Monaco
Francesca Pasinelli
Giuseppe Remuzzi
David Roici
Leonardo Santi

Vignette a cura di:

Paolo Buonsante
Vauro Senesi

Grafici:

a cura di Telethon

Maria Sessa

Francesca Simonelli

Susanna Tomasoni

Annamaria Vezzani

Mauro Volpatti

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** Per qualsiasi suggerimento, informazioni, richiesta di copie cartacee o abbonamenti, potete contattarci a: **redazione@socialnews.it**

Ufficio stampa: **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 - e-mail: info@auxilia.fvg.it

Stampa: **AREAGRAFICA - Meduno PN - 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.

La nuova frontiera

di Massimiliano Fanni Canelles

Erano gli anni '70 quando French Anderson mandò al New England Journal of Medicine un articolo in cui anticipava la possibilità di guarire le malattie ereditarie inserendo nell'organismo i geni mancanti o sostituendo quelli difettosi. "Impubblicabile perché di sola fantascienza" rispose la rivista. Nel 1990, Anderson e Michael Blease riuscirono nell'impossibile e conclusero con successo il primo intervento reale di terapia genica sulla bimba di 4 anni, Ashanti De Silva, destinata a morire di immunodeficienza perché priva del gene che produce l'enzima ADA. Oggi, nel mondo, sono centinaia gli interventi sperimentali che utilizzano la terapia genica.

Quali sono i problemi, le possibilità, le speranze nell'utilizzo di questa frontiera della medicina?

Quando parliamo di terapia genica, intendiamo il trasferimento di materiale genetico allo scopo di prevenire o curare una malattia. In pratica, si cerca di trasferire nelle cellule malate un codice genetico "funzionante", idoneo a sostituirsi al gene mancante o difettoso. Candidate a questo tipo di terapia sono alcune malattie ereditarie, nelle quali esiste un solo ed unico difetto genetico (monogeniche), varie malattie infettive non guaribili con i normali trattamenti antivirali (HIV) ed alcuni tipi di tumore, quali melanoma, leucemie, sarcomi e neoplasie del tessuto nervoso, gastrointestinali, uro-genitali e ginecologiche.

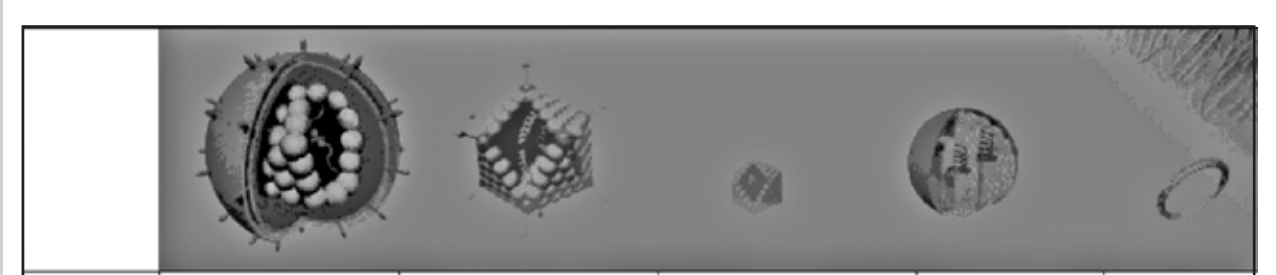
Per ottenere un risultato terapeutico efficace vanno superati vari ostacoli. In primis, abbiamo la necessità di conoscere il gene responsabile della malattia, clonarlo e quindi riprodurre in laboratorio la versione corretta e funzionante. Poi dobbiamo disporre di un vettore che ci permetta di inserire il DNA da noi prodotto all'interno della cellula malata. Questo vettore deve essere efficiente, sicuro, selettivo, penetrante. Infine, a seconda della patologia, dobbiamo capire se risulta maggiormente conveniente intervenire direttamente nelle cellule e nei tessuti del paziente (*In vivo*) oppure se "trattare" cellule isolate dall'organismo, coltivate in laboratorio e poi reinserite (*Ex vivo*). La scelta del vettore dipende dalla lunghezza del codice genetico da inserire, dal tipo di tessuto bersaglio, dalla quantità, qualità e durata dell'espressione che si vuole ottenere per il gene in questione. Nella terapia genica *ex-vivo* si possono utilizzare vettori fisici quali l'elettroporazione e la microiniezione, ma anche i liposomi, vescicole lipidiche che possono fungere da "scatole" di trasporto. Maggiormente usati sono però i vettori virali. I virus sono capaci naturalmente di trasportare ed inserire acidi nucleici all'interno della cellula e questa qualità li rende perfetti per la terapia genica, soprattutto *in vivo*. Vengono progettati per essere inattivi, privati dei geni virali, al posto dei quali vengono inseriti i geni di interesse terapeutico da somministrare al paziente.

Tutto questo, però, non basta.

L'efficienza del trasferimento ed il risultato clinico sono proporzionali alla posizione in cui il codice genetico da noi prodotto si inserisce, alla sua durata di espressione ed alla reazione immunitaria dell'organismo verso il virus o la cellula trasformata, in alcuni casi capace di limitare l'efficacia della terapia. Questi fattori sono rilevanti: una posizione non corretta può non consentire la lettura, stimolare oncogeni o disattivare altri geni protettori; un'espressione non permanente, che non si trasmette a cellule figlie, impedisce l'effetto terapeutico a lungo termine.

In sostanza, numerosissimi sono gli ostacoli da superare per rendere efficace e sicura questa tecnica terapeutica. Molto è stato fatto, la tecnologia è stata affinata e grandi risultati sono alle porte, se non già presenti in molti bambini, prima malati incurabili. Di sicuro, la possibilità di modificare il corredo genetico della cellula per correggere gli errori che alimentano malattie e sofferenze costituisce qualcosa di eccitante ed incredibilmente stimolante. Bisogna però porre attenzione ai rischi che queste nuove tecnologie possono nascondere. In primo luogo, ad un possibile coinvolgimento delle cellule germinali, che comporterebbe il trasferimento ai figli della manipolazione genetica attuata. In secondo luogo, ma non in secondo ordine, all'appropriazione di queste metodiche da parte di organismi biopolitici, ispirati da devianze eugenetiche e motivati, come già avvenuto in passato, a selezionare una razza superiore.

I vettori genetici

					
	RETROVIRUS	ADENOVIRUS	VIRUS adenoassociati	LIPOSOMI	DNA nudo
Vantaggi	Integrano i geni nel cromosoma dell'ospite e consentono la stabilitàterapeutica	Non causano gravi malattie e possono accogliere geni di grandi dimensioni	Integrano i geni nel cromosoma dell'ospite e non causano malattie	Non causano malattie	Non causano malattie
Difetti	I geni si integrano a caso con possibili danni alla cellula ospite	I geni funzionano transitoriamente per mancata integrazione o attacco del sistema immunitario	Non possono accogliere geni di grandi dimensioni	Sono meno efficienti dei virus nel trasferire i geni alle cellule	Instabile in gran parte dei tessuti

Luca Marini

Professore Associato di Diritto Internazionale Università La Sapienza di Roma
Vice Presidente del Comitato Nazionale per la Bioetica della Presidenza del Consiglio dei Ministri
Presidente del Centro di studi biogiuridici "ECSEL" (European Centre for Science, Ethics and Law)

La biologia sintetica

Allo scopo di evitare che il corpo (e l'identità) dell'uomo venga ridotto ad una fonte di profitto, occorrerebbe rivedere profondamente la disciplina del brevetto biotecnologico, rivalutando le indicazioni offerte dal Parlamento europeo.



Secondo alcuni, dietro le prime, straordinarie applicazioni della biologia sintetica in campo ambientale, energetico e farmacologico, si celerebbe la volontà degli scienziati di creare nuove forme di vita umana, in una sorta di delirio di onnipotenza. L'annuncio della recente scoperta di Craig Venter ha provocato reazioni diverse e

contrastanti nelle varie sedi di dibattito delle questioni bioetiche, biogiuridiche e biopolitiche. In Italia, dove la sensibilità bioetica è a senso unico verso il dibattito vita-morte (e dove altri temi, dalla terapia genica alle neuroscienze, sembrano ancora sconosciuti), l'annuncio ha finito per riproporre le abituali e sterili polemiche sul ruolo e sulle responsabilità della bioetica. Per l'ennesima volta, in questa materia, devo segnalare il tentativo di proporre una ricostruzione dei fatti fuorviante e strumentale, che ignora (o finge di ignorare) l'esistenza di un percorso tecno-scientifico ben più complesso ed articolato. Non c'è dubbio che i risultati raggiunti da Craig Venter possano condurre, in prospettiva, ad un radicale mutamento delle nostre convinzioni sulla vita e del nostro stesso modo di concepirla. Ma non siamo all'inizio dell'avventura; infatti, in questa stessa direzione, operano già da tempo, in convergenza tra loro, taluni settori di punta dell'innovazione tecnologica, costituiti dalle nanotecnologie, dalle neurotecnologie, dalle tecnologie della comunicazione e dalla robotica. Aggiungo, anzi, che le applicazioni sull'uomo della biologia sintetica acquistano, oggi, maggiore prevedibilità proprio grazie alle applicazioni delle converging technologies poc'anzi ricordate ed alle connesse sollecitazioni industriali e di mercato (la nuova "bioeconomia"): si pensi, solo per fare un esempio, alla produzione di materiale biologico sintetico destinato a sostituire cellule o tessuti umani colpiti da patologie incurabili. Paradossalmente, proprio in questa dimensione "bioeconomica", e nella sua potenziale capacità di curare gravi malattie, risiede l'elemento più controverso della biologia sintetica, che secondo alcuni potrebbe mascherare vere e proprie forme di mercificazione del corpo umano. Per sciogliere questi nodi è inutile sollevare questioni ideologiche e dogmatiche o evocare i fantasmi della bioetica di frontiera (lo "human enhancement" o "post-umano"); occorre, invece, individuare per tempo le mediazioni possibili sul piano politico-normativo che, in modo pragmatico-fattuale e non allarmistico-apocalittico, riducano al minimo il rischio

della mercificazione. Se si va verso una mediazione politico-normativa, i risultati positivi si allargheranno a macchia d'olio. Si pensi alla natura essenzialmente tecnologica della biologia sintetica, che dovrebbe stimolare la bioetica a rivalutare il suo compito primario, che non è quello (come tutti dovrebbero sapere e, soprattutto, comunicare) di porre limiti alla ricerca, a meno di non voler rinunciare espressamente al progresso scientifico, ma quello di valutare sotto il profilo etico le applicazioni tecnologico-industriali dei risultati scientifici. Si tratta di un "salto" non facile, soprattutto in un Paese, come l'Italia, dove è sempre forte la tentazione di proporre al pubblico le problematiche bioetiche in funzione della loro valenza ideologica e della loro spendibilità politica e dove il dibattito bioetico tende ad appiattirsi sulle posizioni che, di volta in volta, appaiono (bio)politicamente dominanti: non a caso, nel nostro Paese, la bioetica si è da tempo avvitata sui temi di inizio-vita e fine-vita. Nella prospettiva indicata, ed allo scopo prioritario di salvaguardare esigenze generali come la salute e l'ambiente, andrebbero valorizzati quei principi del (bio)diritto internazionale e comunitario, come il principio di precauzione, che finora sono stati male applicati ed ancor peggio interpretati. Si pensi, ancora, al latente conflitto tra il divieto di mercificazione del corpo umano, sancito da numerosi strumenti giuridici internazionali e comunitari, e la disciplina dell'invenzione biotecnologica, fondata sul regime brevettuale. L'idoneità di tale regime nel settore delle biotecnologie ha sempre destato perplessità, anche sotto il profilo etico, soprattutto con riferimento alla brevettabilità delle sequenze genetiche umane. Con specifico riferimento alla disciplina comunitaria dell'invenzione biotecnologica, fondata sulla direttiva n. 98/44, il Parlamento europeo, fin dalla risoluzione concernente i brevetti relativi alle invenzioni biotecnologiche, adottata il 26 ottobre 2005, ha affermato che «la direttiva consente di brevettare il DNA umano solo in relazione ad una funzione, ma... non è chiaro se il campo di applicazione del brevetto si limiti solo a detta funzione o se possa estendersi ad altre funzioni» e che «la questione da esaminare è quella di stabilire se i brevetti di sequenze genetiche... debbano essere autorizzati secondo il modello classico della richiesta di brevetto, in virtù del quale il primo inventore può rivendicare un'invenzione che copre possibili impieghi futuri di tale sequenza, o se il brevetto vada ristretto in modo che possa essere rivendicato unicamente l'uso dichiarato nella richiesta di brevetto (tutela basata sugli scopi)». Proprio allo scopo di evitare che il corpo (e l'identità) dell'uomo venga ridotto ad una fonte di profitto, occorrerebbe rivedere profondamente la disciplina del brevetto biotecnologico, rivalutando le indicazioni offerte dal Parlamento europeo nel quadro della c.d. tutela brevettuale basata sugli scopi e limitando il brevetto biotecnologico ad applicazioni concrete, chiaramente descritte nella domanda di concessione del brevetto. La mediazione politico-normativa cui ho accennato deve compiere un ulteriore sforzo verso la promozione di una cultura dell'informazione scientifica obiettiva e nel favorire, su un tema così nuovo, un effettivo dibattito pubblico (come imporrebbe la Convenzione

Celera Genomics e dintorni

Dal progetto genoma alla cellula artificiale

Nel 2000, grazie ad una nuova tecnica "shot gun sequencing", la Celera Genomics riesce a sequenziare il genoma. Nel 2010 realizza la prima cellula interamente costruita in laboratorio e programmata per una funzione precisa. Il 20 Maggio 2010 segna una svolta epocale nel progresso scientifico: la rivista Science pubblica il lavoro "Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome" da parte dei ricercatori del J.Craig Venter Institute di Rockville, California. Il biologo Craig Venter e la sua equipe, con questa acquisizione, sono ormai ad un passo dal traguardo: una forma vivente interamente costruita in laboratorio e programmata per una funzione precisa. Tra le possibili applicazioni, la sintesi dei batteri salva-ambiente, da utilizzare come fabbriche viventi di biocarburanti, per liberare acque e terreni da sostanze inquinanti o per produrre vaccini. Lo stesso Venter afferma pubblicamente "...la cellula sintetica cambierà la definizione di ciò che si intende per vita. È la prima specie auto-replicante sul pianeta Terra, il cui padre è un computer". Per comprendere da dove arrivino tante novità, facciamo un passo indietro. Nel 1984, il biologo Craig Venter, del National Institute of Health, elabora una tecnica per identificare rapidamente tutti gli m-RNA presenti in una cellula. Nel 1990, lo stesso Venter partecipa al Progetto Genoma Umano, voluto da Renato Dulbecco, il cui obiettivo principale era quello di determinare la sequenza delle coppie di basi azotate che formano il DNA e mappare il genoma umano. Dal 1992 al 1998 Venter fonda il TIGR, un istituto indipendente, nel quale utilizza liberamente i risultati della ricerca genetica, anche a fini commerciali. Riesce poi a sequenziare il genoma del primo organismo vivente, il batterio Haemophilus influenzae, ed ancora, tramite un accordo con la più importante azienda produttrice di macchine sequenziatrici, la Perkins-Elmer, fonda la Celera Genomics, diretta concorrente del Progetto Genoma Umano. Utilizza una nuova tecnica, la cosiddetta "shot gun sequencing", mediante la quale la Celera Genomics riesce a sequenziare, nel 2000, il genoma umano, in contemporanea con il Progetto Genoma, ma con tempi e costi notevolmente ridotti. Tutti i brevetti della Celera G. sono stati poi offerti commercialmente alle più importanti case farmaceutiche del settore. Nel 2002 si consuma il divorzio fra Venter e la Celera G. Nel 2006, dalla fusione di TIGR, TCAG, Craig Venter Science Foundation, Joint technology Center ed IBEA, nasce il Craig Venter Institute, forte di un gruppo di 400 ricercatori. Ed eccoci al 2010. Nel lavoro pubblicato su Science, si riporta il processo di sintesi ed assemblaggio del Micoplasma micoide JCVI-syn 1.0, il cui DNA origina dalla sequenza di informazioni genomiche digitalizzate attraverso un computer e successivamente trapiantate nella cellula ricevente di Mycoplasma capricolum. Viene così creata una nuova cellula, capace di replicarsi, sotto il controllo del cromosoma sintetico. Il Presidente americano Barack Obama ha chiesto alla Commissione per lo studio della Bioetica di valutare i benefici, ma anche i problemi morali connessi a tale scoperta. Nel frattempo, l'Osservatore Romano commenta "...un ottimo motore, ma non è la vita". Adesso si tratta di unire al coraggio la cautela. Il Cardinale Bagnasco, Presidente della CEI, chiosa "...si vede l'intelligenza dell'uomo, ma l'intelligenza non è mai senza responsabilità". È proprio quello che si augurano tutti.

Antonio Irlando
Dirigente medico Ass n°4

di Oviedo sulla biomedicina, curiosamente non entrata in vigore in Italia), evitando di far riemergere, anche in questo campo, gli abituali (e collaudati) schieramenti della bioetica italiana: da una parte, chi lamenta il tentativo dell'uomo di manipolare tempi e tendenze della sua stessa evoluzione; dall'altra, chi sostiene la libertà di ricerca, anche a fronte di potenziali minacce all'integrità psico-fisica ed alla dignità dell'essere umano. E qui entra in discussione l'idoneità delle attuali sedi istituzionali della bioetica, nonché della loro composizione, a promuovere, incoraggiare e sostenere l'informazione scientifica. Ritengo, infatti, che sia giunto il momento di aprire la strada a nuovi organismi composti da tecnici ed in grado di esprimere pareri concreti e scientificamente documentati su questioni pratiche, lasciando ad altre sedi le questioni dogmatiche.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica

Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) è stato istituito con Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri il 28 marzo 1990.

Il Comitato svolge sia funzioni di consulenza presso il Governo, il Parlamento e le altre istituzioni, sia funzioni di informazione nei confronti dell'opinione pubblica sui problemi etici emergenti con il progredire delle ricerche e con le nuove applicazioni tecnologiche nell'ambito delle scienze della vita e della cura della salute.

Il Comitato esprime le proprie indicazioni attraverso pareri e mozioni che vengono pubblicati, non appena approvati, sul proprio sito. L'azione del CNB si svolge anche in un ambito sovra nazionale con regolari incontri con i Comitati etici europei e contatti internazionali.

PROCREAZIONE ASSISTITA -
GARANTITA LA LIBERTÀ DI SCELTA



La nuova conoscenza

Va sempre ricordato che stiamo parlando del nostro patrimonio genetico, che conosciamo poco, e di tutte le potenziali ed infinite relazioni fra i diversi geni e l'ambiente, che conosciamo ancora meno. Quindi, massima speranza nella ricerca, ma anche massimo rigore nelle procedure autorizzative.



Così come tutte le scienze dell'uomo, anche la medicina ha subito una straordinaria evoluzione negli ultimi decenni. Dalla scoperta della struttura del DNA alle identificazioni degli aspetti morfologici maggiori del patrimonio genetico, fino alle variazioni puntiformi delle molecole proteiche, si è arrivati alla sequenziazione del genoma umano. Abbiamo cominciato a comprendere la laboriosità, se vogliamo, la "vita sociale" del gene (o del gruppo formato da più geni) che si realizza attraverso una sua attivazione, disattivazione o modulazione dell'espressione comandata, coordinata da impulsi chimici di natura molecolare. Possiamo, di conseguenza, affermare che negli ultimi anni si è cominciato a decifrare non solo il gene, ma anche come questo si rapporti con l'ambiente che lo circonda. Queste complesse relazioni non sono facilmente evidenziabili per il semplice fatto che, ad ogni azione di un gene o gruppo di geni, corrispondono altre reazioni di altri geni, essi stessi attivati o disattivati dal prodotto molecolare del primo o da qualcosa innescato nell'ambiente. Il modo in cui si combinano queste attivazioni e disattivazioni è determinante non solo per la "salute" della cellula, ma anche per la salute della persona. Visto il numero dei geni, è veramente complesso comprendere sia la singola

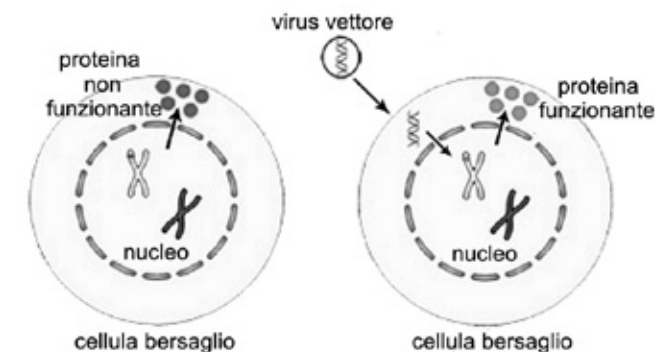
"voce", sia la "voce del coro". Con l'affinarsi dell'indagine molecolare, siamo diventati sempre più capaci di leggere l'attività del singolo gene e comprendere la sua reale importanza nella genesi, nel mantenimento o nella facilitazione della malattia. Sono ormai utilizzati di routine test che prevedono l'identificazione di alcuni recettori, i quali, se presenti sulla membrana cellulare di un tumore, cambiano radicalmente la terapia. Questa innovazione biomolecolare apre prospettive importanti nella diagnostica e nella terapia. Per alcune patologie si è aperta la possibilità di individuare i pazienti che hanno minori probabilità di effetti collaterali dal farmaco e maggiore probabilità di risposta; per altre, l'uso di farmaci che vanno ad inserirsi nel "dialogo errato" tra geni (farmaci molecolari) ha apportato grandi benefici. Proprio questa nuova conoscenza ci ha fatto comprendere come ad essere responsabile della malattia non sia solo l'organo coinvolto, ma anche, parzialmente o totalmente, le condizioni "geniche". L'espressione di alcuni geni in una linea familiare è spesso associata alla comparsa del tumore con frequenza assolutamente maggiore rispetto al resto della popolazione. Il perché ci sfugge, la relazione assolutamente no. In alcuni casi, se siamo fortunati, la lesione è veramente puntiforme. Un errore nel gene, una piccola mutazione che determina una piccola imprecisione proteica... determinante, però, per il funzionamento complessivo,

o per il suo mancato funzionamento. Questa piccola mutazione può essere così grave da risultare incompatibile con la vita. Allora, perché non provare a sostituire il gene "malato" con un gene "sano", attraverso vettori che la natura ci ha già fornito, cioè i virus, o con altre procedure di ingegneria genetica? Purtroppo, non è così semplice. La fibrosi cistica è stata associata al malfunzionamento di un gene, e risulta corretta l'opzione "sostituiamo il gene malato con uno sano inserendolo là dove serve". Il dove è il rivestimento interno dei polmoni. Il come è anche più difficile: l'uso di virus, anche se tecnicamente corretto, non è assolutamente privo di rischi, almeno dal punto di vista teorico. Pertanto, nonostante molti tentativi, non si è ancora riusciti a proporre una procedura terapeutica certa e sicura per questa malattia. Ma la situazione non è così catastrofica per tutte le malattie. La terapia genica è stata usata con successo per la cura della granulomatosi settica cronica in pazienti adulti. Le persone affette da questa patologia cronica sono infatti soggette ad infezioni batteriche o fungine multiple, in quanto i neutrofili polimorfonucleati



Ferruccio Fazio
Ministro della Salute,
professore ordinario di medicina nucleare
Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano-Bicocca

TRANSFEZIONE GENICA



ed i macrofagi non sono in grado di uccidere questi microorganismi per la mancanza di un enzima specifico, la cosiddetta NADPH ossidasi. Il 60% dei pazienti presenta una mutazione o una delezione legata al cromosoma X del gene gp91. I ricercatori hanno dapprima selezionato cellule staminali emopoietiche dei pazienti; a queste hanno poi inserito una copia funzionale del gene gp91 attraverso metodiche di ingegneria genetica. Successivamente, le cellule sono state reinfuse nei pazienti. Prima della re-infusione, è stata attuata una chemioterapia al fine di ridurre le cellule "malate". Le cellule staminali "sane" hanno parzialmente sostituito le malate, cominciando a produrre linee cellulari funzionanti. Queste sono divenute il 30-40% del parco circolante, un numero sufficiente ad impedire le reinfezioni microbiche e fungine. Analoghi risultati si sono raggiunti con la immunodeficienza severa combinata (SCID), che colpisce i bambini con esito fatale. Quindi, oltre che capire come il nostro patrimonio genetico sia responsabile di una malattia, e questo è più facile quando ci troviamo di fronte ad un

malfunzionamento determinato da un unico difetto, rimane il problema delle tecniche di ingegneria genetica che debbono essere validate prima della loro applicazione sull'uomo. La terapia genica potrebbe rivelarsi utile anche per la cura di altre malattie immunitarie innate o di certi tipi di cancro. Ciò è possibile ipotizzando il trasferimento di un gene terapeutico nel contesto della cellula bersaglio. In realtà, vi è gran fermento, ma nessuna certezza. Molti esperimenti sono falliti ed altri hanno

condotto a risultati imprevisti e gravi. La necessità di proseguire nella ricerca è importante, in considerazione delle potenzialità espresse e possibili della terapia genica. Va però sempre ricordato che stiamo parlando del nostro patrimonio genetico, che conosciamo poco, e di tutte le potenziali ed infinite relazioni fra i diversi geni e l'ambiente, tema che conosciamo ancora meno. Quindi, massima speranza nella ricerca, ma anche massimo rigore nelle procedure autorizzative.

La terapia genica contro il cancro

Affamare il tumore

La terapia genica offre la possibilità di introdurre nell'organismo malato dei geni che codificano per proteine inibitrici dell'angiogenesi, bloccanti, quindi, la neovascolarizzazione del tumore. Nuove ricerche sono volte a far sì che questi geni introdotti si esprimano soltanto nel tumore o nelle cellule dei vasi che hanno ricevuto uno stimolo a crescere.

Costruire un vaccino

La terapia genica offre la possibilità di attivare il sistema immunitario per riconoscere il tumore come estraneo. E' possibile prelevare i linfociti di un paziente, trasferirli con un gene che sensibilizza queste cellule contro la neoplasia e reintrodurli. Un secondo approccio è quello di prelevare le cellule neoplastiche, modificarle in modo che non possano duplicarsi, ma che esprimano maggiormente i recettori cellulari e reintrodurle nel paziente per attivare il sistema immunitario del ricevente (autovaccino).

Correzione del DNA

Il tumore origina dall'anomala attivazione e disattivazione di geni (oncogeni e geni onco-soppressori) che normalmente controllano la crescita cellulare. Con la terapia genica, è possibile introdurre nelle cellule tumorali dei geni in grado di disattivare o contrastare il disequilibrio responsabile della proliferazione incontrollata. Un secondo approccio si basa sull'introduzione nelle cellule tumorali di geni citotossici, che esprimono un enzima capace di convertire un farmaco in un tossico che conduce la cellula alla morte.

Riparazione progressiva

Fino ad ora, non è stata data la possibilità ai vettori virali di replicarsi. Si sta pensando di utilizzare delle varianti attenuate dei vettori virali che mantengano la capacità di moltiplicarsi. Ciò permette una propagazione a molte più cellule di quelle inizialmente infettate. L'idea è quella di rendere questi virus selettivi per le cellule neoplastiche e citolitici, cioè capaci di uccidere le cellule in cui si moltiplicano. Le prove di laboratorio e le prime sperimentazioni cliniche in tumori inoperabili, indicherebbero la relativa sicurezza di impiego di questa strategia ed anche un suo significativo potenziale terapeutico.

Nanorobot

Nanotecnologie più terapia genica: una nuova potente arma contro il cancro. Lo annuncia dalle pagine della rivista scientifica Nature un gruppo di ricercatori del California Institute of Technology, in collaborazione con l'azienda californiana Calando Pharmaceuticals. Al centro della nuova strategia, vi è un sistema costituito da nanoparticelle, in grado di veicolare (come fossero nanorobot) piccole molecole di RNA capaci di spegnere geni coinvolti nell'insorgenza del cancro attraverso il meccanismo di silenziamento per interferenza a RNA (RNAi). Lo studio riporta i risultati preliminari di un trial clinico condotto su un gruppo di pazienti con differenti tumori solidi, ai quali sono stati somministrati per infusione endovenosa nanorobot con molecole di RNAi capaci di spegnere il gene ribonucleasi reductasi, coinvolto nella crescita di diversi tipi di tumore. Le nanoparticelle hanno riconosciuto le cellule tumorali, sono penetrate e hanno rilasciato la molecola "terapeutica" di RNA. Ulteriori aggiornamenti ci saranno probabilmente a luglio, al congresso dell'American Society of Clinical Oncology.

a cura di Mauro Volpatti
www.ircc.unito.it
www.pharmastar.it

Laura Bianconi

Senatrice, XII Commissione permanente "Igiene e Sanità"

Farmaci orfani

La mancanza di risorse per l'assistenza e la ricerca fanno sì che le prospettive di guarigione di quasi tutte le malattie rare risultino essere ancora lontane, nonostante le speranze più che concrete accese da nuove terapie. Ricordo che per definire una malattia "rara" questa deve avere un'incidenza tale da colpire non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti.



Incrementare i successi della ricerca ed i progressi della terapia farmacologica che oggi permettono ai pazienti affetti da una patologia rara di curarsi, rappresenta la sfida più importante affinché anche loro possano godere di un'aspettativa e di una qualità della vita impensabili fino a pochi anni fa. La mancanza di risorse per l'assistenza e la ricerca fanno sì che le prospettive di guarigione di quasi tutte le malattie rare risultino essere ancora lontane, nonostante le speranze più che concrete accese da nuove terapie. Ricordo che, per definire una malattia "rara", questa deve presentare un'incidenza tale da colpire non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti. Obiettivo delle Istituzioni

non può che essere quello di assicurare tutto il sostegno possibile ai malati ed alle loro famiglie per quanto riguarda farmaci, terapie ed assistenza, oggi vera e propria emergenza perché il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate oscilla già tra 7.000 ed 8.000. Parlare di malattie rare nella loro totalità, e non come singole patologie, serve a mettere in luce e a riconoscere una serie di problematiche assistenziali comuni ed a progettare interventi di sanità pubblica mirati e non frammentati, che coinvolgano gruppi di popolazione con bisogni simili, pur salvaguardandone peculiarità e differenze. Ecco perché l'attenzione per queste patologie non può essere minore di quelle dedicate ad altre. Circa l'80% delle malattie rare presenta carattere genetico e si manifesta sin dalla nascita. Motivo in più per cui è necessario un impegno importante e costante, che garantisca ai tanti bambini di essere curati ed assistiti. Va garantita anche l'uniformità in tutte le Regioni, tutelando equità ed omogeneità nell'accesso alle risorse più innovative. Quando si parla di malattie rare, si devono menzionare, e non si può fare altrimenti, i farmaci orfani. Farmaci che, proprio a causa della frammentazione delle singole patologie, faticano ad incontrare l'interesse economico delle case farmaceutiche. In qualità di relatrice del provvedimento legislativo attualmente all'esame della Commissione Igiene e Sanità del Senato, nel ribadire quanto da sempre sostengo, ho cercato di rispondere a tutte queste necessità

evidenziando, nel testo unificato da me predisposto in materia, l'importanza di una più ampia definizione di cosa dobbiamo intendere come malattie rare, così come il ruolo e le funzioni del comitato tecnico-scientifico. Ma ho voluto altresì ribadire, da una parte il necessario raccordo con le Regioni per la creazione di una rete che favorisca la cura e l'assistenza dei pazienti affetti da queste particolari patologie e dall'altra l'importanza che non si blocchi la ricerca scientifica e, conseguentemente, la produzione dei farmaci migliori per garantire terapie efficaci. Partendo dal testo sulle malattie rare del Sen. Tomassini, ho cercato di porre in essere un nuovo articolato che contenesse tutte le osservazioni pervenute dagli emendamenti presentati dai colleghi, dal tavolo Stato Regioni, dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Ministero. In questo modo, sono convinta che si avrà la massima condivisione nel lavoro. Rispetto agli altri Paesi, il nostro è fortemente in ritardo, tanto che sono ancora moltissimi i connazionali costretti ad emigrare all'estero, in un vero e proprio viaggio della speranza, per cercare farmaci e terapie che possano fornire loro un'aspettativa di vita. Dal punto di vista legislativo, giova ricordare che, comunque, alcuni passi in avanti sono stati sicuramente compiuti, sia in ambito europeo, sia nazionale. Purtroppo, essi non sono sufficienti a fornire risposte concrete ai tanti malati ed alle loro famiglie. Nell'aprile del 1999, si è mossa l'Europa: con la Decisione n. 1295/1999/CE del Parlamento

e del Consiglio Europeo, è stato adottato un Programma d'azione comunitario sulle malattie rare, nel quadro dell'azione della sanità pubblica per il quadriennio 1999-2003. Sempre a livello europeo, 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. Per svolgere questa attività, è stato istituito, nell'ambito dell'European Medicines Agency (EMA), il Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). In Italia, il Piano Sanitario Nazionale indicava fra le priorità la "tutela dei soggetti affetti da malattie rare" e la realizzazione di una rete nazionale delle malattie rare. Indicazioni che, nel giro di poco tempo, si sono trasformate in realtà: nel maggio 2001, infatti, è stato emanato il Decreto Ministeriale 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare 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". Un decreto che raccoglie le indicazioni del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 (peraltro ribadite nel successivo Piano sanitario Nazionale 2003-2005) che indicava, quale risposta istituzionale alle pro-

blematiche correlate alle malattie rare, la realizzazione di una rete nazionale costituita da Presidi, appositamente individuati dalle Regioni, per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia. A partire dal 2001, le Regioni hanno iniziato ad individuare i Presidi per l'assistenza ai pazienti affetti da malattie rare e, attualmente, le reti regionali sono indicate su quasi tutto il territorio nazionale. 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, il cui obiettivo è rappresentato dall'ottimizzazione del funzionamento delle reti regionali e dalla salvaguardia del principio di equità dell'assistenza per 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 per le patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali ed interregionali delle malattie rare. Come si vede, la macchina sanitaria non è ferma, ma occorre che ci sia una legge nazionale che risponda meglio e quanto prima alle effettive esigenze dei malati. È con questa convinzione che stiamo lavorando in Parlamento affinché non restino a lungo "orfani" tutti coloro che sono vittime di una patologia "rara".

ITALIANI SEMPRE PRIMI

GIA' NEL 1977 QUESTO SIGNORE AVEVA SCRITTO "QUESTIONE DI CELLULE"



I farmaci nelle malattie rare

I farmaci orfani sono quei medicinali efficaci nel trattamento di alcune malattie che non vengono prodotti o immessi sul mercato a causa della domanda insufficiente a coprire i costi di produzione e fornitura. Lo status di orfano viene dato ad un determinato farmaco al fine di incoraggiarne lo sviluppo in quanto necessario per curare una determinata patologia, nonostante sia, dal punto di vista dei costi, proibitivo, se sviluppato in circostanze normali. Negli Stati Uniti, la legge federale che definisce i farmaci orfani con riferimento alle malattie rare, è l'Orphan Drug Act del 1983, adottata come sotto-clausola delle normative FDA. Le malattie rare (orphan diseases) sono definite come le malattie che affliggono meno di 200.000 persone negli USA o con una bassa prevalenza, ovvero meno di 5 per 10.000. Dato che la ricerca medica e lo sviluppo sul mercato di tali farmaci sono finanziariamente svantaggiosi per le aziende farmaceutiche, la legge prevede per tali compagnie una serie di riduzioni fiscali e regime di monopolio per un periodo esteso sino a 7 anni dopo l'immissione in commercio. Ciò al fine di stimolare le aziende a investire più fondi per la ricerca. Tra i farmaci orfani sviluppati dopo l'introduzione di questa legge, vanno ricordati quelli per il trattamento del glioma, del mieloma multiplo, della fibrosi cistica e della fenilchetonuria. Negli USA, dal gennaio 1983 al giugno 2004 è stato conferito lo status di orfano ad un totale di 1.129 farmaci e 249 farmaci orfani hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, a fronte di soli 10 farmaci orfani immessi sul mercato nella decade antecedente al 1983. Una situazione simile a quella degli USA esiste nell'Unione Europea; lo status ai farmaci orfani viene conferito dal Comitato per i Farmaci Orfani dell'agenzia EMA. Alla fine del 2007, l'FDA e l'EMA hanno raggiunto un accordo per uniformare la regolamentazione sui farmaci orfani, proponendo la riduzione del tempo e dei costi impiegati dalle case farmaceutiche per la messa in commercio. Tuttavia, le due agenzie mantengono ancora iter di approvazione diversificati. Nel 2003, il farmaco orfano leader sul mercato mondiale è stato l'eritropoietina della Amgen (Epogen®), con vendite per 2,4 miliardi di dollari.

Da Wikipedia

L'importanza della diagnosi prenatale

Le chiamano "malattie rare", ma tanto rare non sono: si tratta di circa 600 patologie ereditarie che coinvolgono la biochimica del metabolismo e che, si stima, colpiscono un bambino ogni 500 nuovi nati. Eppure, solo un malato su quattro viene riconosciuto per tempo. Patologie che hanno una gravità variabile, che possono portare alla morte o incidere irrimediabilmente sulla qualità della vita, ma che, comunque, possono nella maggior parte dei casi essere efficacemente contrastate nei sintomi, se identificate tempestivamente. È proprio all'identificazione tempestiva delle malattie metaboliche ereditarie che punta lo "screening neonatale metabolico allargato", un test grazie al quale è possibile identificare fino a 40 malattie metaboliche per la cui terapia esistono evidenze scientifiche efficaci. Un test che, purtroppo, viene applicato solo in una piccola parte del nostro territorio. Dal 2006, l'Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus, che raccoglie i genitori dei bambini affetti da queste patologie, ha iniziato una campagna di sensibilizzazione a livello nazionale sull'importanza dell'introduzione dello screening metabolico allargato in tutte le regioni italiane. Sono stati utilizzati tutti gli strumenti a disposizione. Tra questi, uno spot che è stato mandato in onda sulle principali reti nazionali e locali, che aveva come testimonial la neomamma Alessia Merz. In occasione della I^ Giornata Mondiale delle Malattie Rare, nel corso del convegno "Figli di un male minore?", svoltosi a Roma il 28 febbraio, l'Associazione ha presentato il nuovo spot, che vede la partecipazione di Veronica Pivetti. "In questi anni, abbiamo lavorato per sensibilizzare il mondo medico e le Istituzioni sull'importanza dell'applicazione di questo test - commenta Cristina Vallotto, Presidente di AISMME Onlus - preoccupandoci anche di fare sensibilizzazione ed informazione sulle malattie rare. Campagne informative, raccolta di firme e di fondi, lettere appello alle Autorità Sanitarie Nazionali e Locali, iniziative che hanno voluto richiamare l'attenzione anche sulla necessità di prestare una maggiore attenzione ai problemi delle famiglie nella gestione quotidiana dei malati". Nella Finanziaria 2008 sono stati previsti tre milioni di Euro per acquistare i macchinari necessari allo screening allargato in tutto il territorio nazionale e si è registrato l'impegno formale dell'allora Ministro Livia Turco per un rapido avvio del test. Contestualmente il mondo medico ha elaborato le linee guida per l'applicazione dello screening su larga scala.

Peccato, però, che i tempi si stiano allungando e che lo screening trovi applicazione in modo frammentario in alcune regioni, o presso alcuni istituti, solo grazie alla buona volontà di politici locali, amministratori e medici. "Attualmente, lo screening allargato viene applicato per legge solamente nella Regione Toscana - continua la Vallotto - e le altre regioni si stanno muovendo a macchia di leopardo: la Sicilia ha attivato la fase sperimentale del test, in Emilia Romagna se ne discute a livello istituzionale; su progetto sperimentale, sin dal 2004, è stato applicato a tutti i neonati della Liguria e in una parte del Lazio; lo screening metabolico allargato troverà applicazione in tutto il Veneto, nel Friuli Venezia Giulia e nelle Province di Trento e Bolzano. Siamo consapevoli che l'attuale situazione economica non aiuta, e che solo una piccola parte dei soldi necessari all'allargamento del test ed alla sua applicazione su scala nazionale sono già stati stanziati. Ci auguriamo che il Governo si faccia parte attiva e che le regioni si attivino velocemente per l'applicazione del test, ma anche a velocizzare in Parlamento l'iter delle proposte di legge su prevenzione, diagnosi e trattamento di queste patologie. I pochi centri di cura esistenti in Italia si trovano troppo spesso senza uomini e strumenti e, in un momento in cui la ricerca sta facendo grossi passi avanti, non possiamo vanificare la professionalità e capacità acquisita dai vari tecnici, un tesoro prezioso da valorizzare, utilizzare e rivalutare". "PROTEGGILO CON LO "SCREENING NEONATALE METABOLICO ALLARGATO". IL SUO FUTURO INIZIA CON LA PREVENZIONE. È questo lo slogan della campagna nazionale di sensibilizzazione promossa da AISMME Onlus per estendere la prevenzione neonatale. Ogni anno, in Italia, nascono circa 600.000 bambini. Con lo "screening neonatale metabolico allargato", viene diagnosticato un bambino malato ogni 1.850. Per maggiori informazioni sullo "screening neonatale metabolico allargato", info@aismme.org SCREENING PER LA PREVENZIONE NEONATALE.

A cura di AISMME Onlus.
<http://www.aismme.org/>

Ignazio Marino

Senatore, 12ª Commissione (Igiene e sanità)

Presidente della Commissione parlamentare d'inchiesta sul Servizio Sanitario Nazionale

Scienza ed etica

Le implicazioni umane, sociali, politiche, economiche sono difficilmente immaginabili e soprattutto sfuggono al controllo se si pensa che negli Stati Uniti qualunque specie vivente geneticamente modificata, tranne l'uomo, può essere brevettata e diventare quindi proprietà di qualcuno. Interrogarsi su queste questioni significa chiedersi cosa sia giusto e cosa sia sbagliato, cosa sia accettabile e cosa non lo sia, con onestà intellettuale e capacità di ascolto nei confronti delle ragioni della scienza.



Il progresso umano applicato alla medicina appare inarrestabile ed oggi la scienza sta toccando i meccanismi della vita così come noi la conosciamo. Pensiamo, per esempio, alle possibilità di modificare il DNA, la chiave di regolazione della vita animale e vegetale del pianeta. I cambiamenti del DNA ottenuti non attraverso processi di selezione naturale della

durata di milioni di anni, ma in poco tempo, in maniera artificiale, nei laboratori, possono aprire eccezionali prospettive per l'uomo per la cura di alcune malattie storicamente ritenute inguaribili, ma possono anche essere causa di effetti non prevedibili. Le implicazioni umane, sociali, politiche, economiche, sono difficilmente immaginabili e, soprattutto, sfuggono al controllo se si pensa che negli Stati Uniti qualunque specie vivente geneticamente modificata, tranne l'uomo, può essere brevettata e diventare quindi proprietà di qualcuno. Interrogarsi su queste questioni significa chiedersi cosa sia giusto e cosa sia sbagliato, cosa sia accettabile e cosa non lo sia, con onestà intellettuale e capacità di ascolto nei confronti delle ragioni della scienza. L'analisi sistematica delle malattie umane ha dimostrato che la maggior parte di esse presenta una componente genetica. L'individuazione del legame tra le malattie ed i geni è alla base della ricerca sul trasferimento di materiale genetico a scopo terapeutico, comunemente definito terapia genica. A circa vent'anni dai primi esperimenti genici nell'uomo, sono stati effettuati più di 1.300 studi clinici in 28 Paesi, rivolti alla cura di molte patologie, tra cui i tumori (65%), le malattie cardiovascolari (9%), le malattie monogeniche (8%) e le malattie infettive (7%). I trials di terapia genica attualmente in atto in tutto il mondo sono solo sperimentali: tra le malattie trattate con successo figurano l'immunodeficienza grave legata al cromosoma X e al deficit di adenosinadeaminasi, la malattia granulomatosa cronica, l'ipercolesterolemia familiare e la fibrosi cistica. In tutti i casi, si è avuta una correzione completa o parziale del difetto, che in alcuni casi perdura nel tempo. Benché i risultati della sperimentazione siano considerati promettenti, i protocolli per il trasferimento genico presentano molteplici difficoltà tecniche e problemi etici, riguardanti, soprattutto, il livello di rischio per il paziente. La terapia genica è infatti una tecnica che consente di correggere i geni "difettosi" responsabili dello sviluppo delle malattie genetiche, mediante l'introduzione di DNA esogeno nel genoma degli individui affetti. La terapia comporta quindi la modifica genetica diretta delle cellule del paziente. Senza voler

entrare nel merito delle singole sperimentazioni e della loro potenzialità, vorrei soffermare il mio ragionamento sulle implicazioni e sui dubbi di natura bioetica collegati alle possibilità offerte dalla terapia genica. Facciamo un esempio concreto: esistono test genetici grazie ai quali per una donna è possibile calcolare la probabilità di ammalarsi di cancro al seno o alle ovaie. Due geni, il BRCA1 e il BRCA2, fanno parte del patrimonio genetico di ogni individuo e servono per proteggere dalla crescita incontrollata delle cellule così come accade in un tumore. Se vi è un'alterazione di questi geni, la persona è più esposta al rischio di ammalarsi di cancro. È noto che la storia familiare di un tumore della mammella in un parente di primo grado raddoppia o triplica il rischio di sviluppare la malattia, mentre quando due o più parenti di primo grado hanno un tumore della mammella, il rischio può essere maggiore di cinque o sei volte. In questi casi, è certamente consigliato eseguire accurati controlli periodici, ma vi è anche chi opta per una soluzione più radicale: la chirurgia preventiva. Negli ultimi anni, proprio per scongiurare il pericolo dell'ereditarietà di questa malattia, molte ragazze, figlie di donne che hanno avuto un tumore alla mammella, sono arrivate a sottoporsi in giovane età all'intervento di mastectomia, come una forma di prevenzione estrema, volta anche ad evitare la chemioterapia e la radioterapia. Questo tipo di approccio, diffuso soprattutto negli Stati Uniti, comporta il ricorso ad interventi chirurgici persino in assenza di una malattia e, di conseguenza, i medici non sono concordi nel consigliare una tale strategia. Al di là degli aspetti puramente clinici, quali conseguenze si avranno sulla psicologia e sulla vita sociale ed affettiva di quelle giovani donne? D'altra parte, però, l'intervento chirurgico preventivo potrebbe rappresentare un buon metodo per non ammalarsi di un cancro che, ancora oggi, miete molte vittime nella popolazione femminile. Ecco i dubbi che i cittadini sono chiamati a porsi, ma che, prima di tutto, dovrebbero essere affrontati e sviscerati dai medici che, nel loro lavoro, influenzano inevitabilmente con una personale visione delle cose anche le decisioni di chi chiede un parere o un aiuto. Quanto è giustificabile intervenire chirurgicamente su una persona sana, togliere un organo che non è ammalato, far correre dei rischi per prevenirne altri? Non è meglio optare per una sorveglianza stretta, favorire stili di vita corretti, tenere sotto controllo la situazione ed intervenire solo nel caso si manifesti un tumore? È solo un esempio tra i molteplici campi di applicazione che la conoscenza della genetica ha aperto all'uomo. Proprio per questo è doveroso ricordarli e discuterne, perché il progresso scientifico va sempre appoggiato e sostenuto, ma con la consapevolezza delle implicazioni che comporta.

CON GLI ORGANISMI GENETICAMENTE MODIFICATI RISOLTO IL PROBLEMA DELLA FAME NEL MONDO



Maria Antonietta Farina Coscioni

Deputato alla Camera

Presidente dell'Associazione Luca Coscioni per la libertà di ricerca scientifica

Libertà di ricerca

"L'idea di far nascere una lista antiproibizionista aperta è maturata in me anche riflettendo sulla recente decisione del Parlamento Europeo di opporsi alla clonazione terapeutica. Si tratta di un atto molto grave e decisamente inaccettabile per milioni di malati colpiti da patologie incurabili e spesso mortali, che evidenzia come il proibizionismo abbia nuovamente trovato, nella scienza, terreno fertile, sul quale diramare le proprie radici di morte." Luca Coscioni



Quando, nel febbraio scorso, l'Istituto San Raffaele di Milano ha ricevuto, dall'European Research Council, due importanti finanziamenti per altrettanti progetti di ricerca, uno nell'area della terapia genica, l'altro in quella dell'epatite B, da una parte mi sono felicitata, dall'altra immalinconita. Rallegrata perché da sempre mi batto per la libertà di ricerca; immalinconita perché, ancora una volta, ho pensato che lo Stato Italiano, su questo campo, latita, è deficitario. E, ancora una volta, sono istituzioni "altre" che sopprimono, colmano i vuoti. La ricerca, dicevo. Chi avesse tempo e voglia di effettuare una piccola ricerca, troverà che tra i documenti elaborati dai radicali - nel cui partito milito - ce n'è uno (e stiamo parlando della metà degli anni '70!), intitolato "Carta della libertà": un "pacchetto" di progetti di legge per l'attuazione delle libertà e delle garanzie costituzionali. Un progetto a cui collaborarono eminenti giuristi, da Ernesto Bettinelli a Federico Mancini, da Gino Giugni a Mario Bessone, da Stefano Rodotà ad Alberto Mittone. Già allora si intendevano garantire i diritti del malato: essere informato sui trattamenti a cui veniva sottoposto e rifiutarli a suo insindacabile giudizio, quali che potessero essere le conseguenze. Insieme, la libertà di ricerca, intesa anche come diritto civile del singolo individuo. Ricordo, inoltre, che l'impegno di mio marito Luca e mio, con i radicali, è nato proprio all'insegna della libertà di ricerca: era il 2000, i radicali avevano deciso di eleggere parte del Comitato Nazionale aprendosi all'esterno, consentendo anche ai non iscritti di votare attraverso internet. Sul sito radicale comparve un messaggio dal titolo: "Lista (aperta) antiproibizionista sulla scienza, sulle droghe, sui diritti individuali, religiosi, politici, economici e sessuali". Luca intervenne, raccontando la sua storia di malato di SLA, e propose di estendere la tradizionale battaglia antiproibizionista radicale alla ricerca scientifica: "L'idea di far nascere una lista antiproibizionista aperta è maturata in me anche riflettendo sulla recente decisione del Parlamento Europeo di opporsi alla clonazione terapeutica. Si tratta di un atto molto grave e decisamente inaccettabile per milioni di malati colpiti da patologie incurabili e spesso mortali, che evidenzia come il proibizionismo abbia nuovamente trovato, nella scienza, terreno fertile, sul quale diramare le proprie radici di morte". Questa la sua dichiarazione di candidatura. Luca ottenne 527 voti, fu eletto presidente del Comitato. Alla prima riunione, tenne il suo

primo intervento: "In Italia si alzeranno le nebbie della deminizzazione e della disinformazione. E, nel fitto di queste nebbie, non sarà difficile per il governo e la maggioranza parlamentare negare a centinaia di migliaia di malati italiani concrete speranze di guarigione e costringerli così ad un odioso turismo sanitario. Ecco, di fronte a questo scenario disarmante, è necessario, indispensabile, difendere la libertà di ricerca scientifica, di cura, la libertà di scegliere come e quando morire in caso di malattia incurabile e foriera di atroci sofferenze". A dieci anni da quegli interventi, è con amarezza che devo constatare come quelle parole potrebbero essere pronunciate ancora (e ancora mi accade di pronunciarle, in Aula e alla Commissione Affari Sociali di cui sono membro), perché siamo ancora a quel punto: ancora a lottare per la libertà di ricerca, contro i proibizionismi che la vogliono limitare. Non ho prevenzioni o diffidenze nei confronti di terapie e ricerca in genere. Il fine deve essere quello di garantire e tutelare la dignità del paziente, alleviarne il dolore, consentire che sia lui a decidere il come, il quando. Figuriamoci se posso essere contraria all'inserzione di materiale genetico all'interno di cellule al fine di poter curare delle patologie. Sarò sempre tra coloro che cercheranno di fare di tutto perché queste "procedure" incontrino sempre meno ostacoli e siano possibili ogni volta che se ne ravvisi la necessità e l'opportunità. Non a caso, all'inizio, ho fatto riferimento al San Raffaele: seguì con interesse l'evoluzione e la ricerca che si effettua in questo Istituto, un'eccellenza nel campo della cura delle malattie genetiche. Vorrei perseguire l'obiettivo che l'Istituto non fosse il caso isolato che, purtroppo, è. Compito della politica, nostro, si dirà, assicurare mezzi, risorse, strumenti, opportunità. Vero. E sarebbe, oltretutto, politica saggia, accorta: investire nella ricerca è sempre produttivo. Penso alle infinite applicazioni, nel campo delle diverse sperimentazioni terapeutiche, dalla fibrosi cistica, all'AIDS, dalla malattia di Gaucher ad alcune malattie tumorali. Purtroppo, occorre fare i conti con interferenze dogmatiche ed assurdi veti ideologici. Ma occorre insistere, ostinati e caparbi. È quanto ci hanno insegnato persone coraggiose come Luca. È quanto con i miei compagni radicali mi impegno a fare.



Sergio Dompè
Presidente di Farmaindustria

Le nuove frontiere della speranza

Le conquiste della ricerca sulle terapie avanzate (terapia genica, terapia cellulare e ingegneria tissutale) rappresentano una delle aree più complesse e innovative della scienza del XXI secolo e costituiscono promettenti opportunità in grado di cambiare il modo di vivere, consentendo una vita migliore e più lunga, trattamenti meno invasivi e, quindi, sofferenze minori per i malati e per quanti sono loro accanto.



Negli ultimi 20 anni, i progressi della ricerca scientifica e, più specificamente, della biologia molecolare, hanno contribuito in maniera significativa a dare l'avvio ad una nuova era della medicina, quella, cioè, in cui l'introduzione dei geni sani nell'organismo malato possa essere attuata per la cura di malattie sia ereditarie sia acquisite. Le conoscenze più recenti nell'ambito della genetica molecolare hanno chiarito il meccanismo della trasmissione del materiale ereditario e del funzionamento della cellula, hanno consentito di individuare le cause alla base di molte malattie e, insieme alle applicazioni biotecnologiche, hanno reso possibile lo sviluppo di diagnosi e terapie innovative. L'opportunità di acquisire, per ogni soggetto, un profilo genetico personale riguardante lo stato di salute, che comprenda la valutazione del rischio di predisposizione a specifiche malattie, la diagnosi precoce e l'identificazione delle possibili risposte individuali a determinati farmaci, costituisce un elemento fondamentale per l'attuazione di una medicina personalizzata in grado di mettere a punto terapie sempre più focalizzate sulle esigenze dei singoli individui in base alle loro caratteristiche genetiche. Le conquiste della ricerca sulle terapie avanzate (terapia genica, terapia cellulare ed ingegneria tissutale) rappresen-

tano una delle aree più complesse ed innovative della scienza del XXI secolo e costituiscono promettenti opportunità in grado di cambiare il modo di vivere, consentendo una vita migliore e più lunga, trattamenti meno invasivi e, quindi, sofferenze minori per i malati e per quanti sono loro accanto. Produzione di farmaci, vaccini e molecole di interesse terapeutico, allestimento di cloni cellulari utili per i trapianti e la rigenerazione dei tessuti, messa a punto di tecniche diagnostiche per le malattie ereditarie sono alcuni campi nei quali la ricerca genetica ha già attivato una vera e propria rivoluzione e per i quali potrà offrire un nuovo impulso volto al miglioramento delle condizioni di salute. Conoscenza, scienza e tecnologia rappresentano gli elementi cardine sui quali fondare una spiegazione coerente dei progressi ottenuti in epoca moderna nello sconfiggere le principali cause di morte su scala globale, anche perché concorrono a definire, in maniera integrata e sinergica, rinnovati approcci metodologici e procedurali finalizzati a perfezionare le indagini scientifiche sperimentali in grado di generare innovazione. Il crescente interesse nella biologia dei sistemi ha ridimensionato l'obsoleta visione di 'un gene-una proteina-un bersaglio terapeutico' per puntare sulle analisi di integrazione e di raggruppamento (cluster analysis) tra i vastissimi data base di geni, proteine e metaboliti (i cosiddetti inventari omici). Anche l'impiego di sintesi chimiche in stretta relazione con modelli di screening cellulari avanzati, come quelli delle cellule staminali, sembrano fornire migliori indicazioni del rapporto tra geni e fenotipi. È ormai evidente che lo spazio biologico, cioè il numero di malattie e di domini proteici utilizzati come target, sia senza dubbio minore dello spazio chimico, ossia il numero di possibili composti sintetizzati. In questo scenario, il valore di ogni tecnologia innovativa applicata alla ricerca ed allo sviluppo di nuovi farmaci deve poter rispondere ad alcune domande fondamentali: 1) quanto contribuisce a risol-

vere i problemi centrali della drug discovery, cioè la scoperta e la validazione di bersagli specifici per determinate malattie e l'identificazione di molecole che possano modificare i suddetti target avendo un valore terapeutico; 2) quanto rapidamente può essere messa in atto; 3) quanto è diffusibile. Occorre, in altre parole, rimettere al centro della ricerca la fisiopatologia molecolare e promuovere una stretta collaborazione tra chimici, farmacologi e clinici, affinché la tradizionale fenomenologia sintomatologica e diagnostica, che ha consentito finora di classificare le patologie, si trasformi in una nosografia su genotipi i più omogenei tra loro. Tradurre le nuove frontiere della speranza in progressi nelle cure dipende in modo determinante dalla trasformazione in atto nella ricerca farmaceutica, sempre più dedicata a cure mirate e specifiche: le tecnologie innovative consentono ai ricercatori di usare le informazioni genetiche per determinare il giusto farmaco, alla giusta dose, al giusto momento ed annunciano grandi passi avanti per numerose patologie. È il caso dell'oncologia, nella quale la disponibilità di nuovi farmaci più potenti e selettivi e di strategie terapeutiche altamente innovative occupa una posizione di primaria importanza tra i fattori che meglio spiegano l'aumento della longevità ed il miglioramento della qualità di vita dei pazienti. È il caso delle malattie rare, quale modello di complessità che caratterizza un'area molto importante, sia dal punto di vista sociale, per rispondere a bisogni di cura non ancora soddisfatti, sia per il potenziale di sviluppo industriale, nell'ottica della crescita della medicina personalizzata. La rivoluzione tecnologica in atto rende decisiva la competitività del network, in cui, all'impegno dei grandi gruppi industriali, si affianca la capacità innovativa delle piccole e medie imprese e un ruolo sempre più attivo dei centri pubblici di eccellenza, sia nella ricerca di base, sia nelle fasi cliniche. Un sistema complesso che, oltre a grandi capacità di sviluppo terapeutico, presenta anche

positive sinergie di crescita tra settori affini, poiché, ad esempio, l'uso di farmaci mirati renderà più intenso il ricorso a strumenti diagnostici più sofisticati. Un nuovo modello in cui il successo nasce dalla capacità di collegare le proprie eccellenze alla rete internazionale della ricerca con una strategia che vedrà prevalere i rapporti sinergici: dalle nuove tecnologie l'opportunità di esplorare percorsi scientifici d'avanguardia, dall'università e dalle imprese del farmaco le competenze, le risorse, le strutture necessarie per lo sviluppo delle molecole ed il know-how per rendere disponibili strumenti terapeutici innovativi. Nell'ambito del programmato rilancio della ricerca clinica per le terapie avanzate, le Autorità Regolatorie italiane sono fortemente impegnate ad individuare e proporre anche a livello europeo misure e procedure tali da incentivare ed agevolare l'avvio di un numero sempre maggiore di sperimentazioni cliniche di fase precoce. Negli ultimi anni, l'impegno a trasferire i risultati ottenuti dalla ricerca di laboratorio al letto del malato ha determinato un incremento delle sperimentazioni cliniche che hanno come oggetto preparazioni di cellule normali o geneticamente modificate. I dati pubblicati dal 'The journal of gene medicine' evidenziano, per il periodo 1989-2009, un totale di 1.579 trial clinici, dei quali 952 (60,3%) in fase I, e il cui ambito di applicazione terapeutica è rivolto principalmente all'oncologia (64,5%). Ricerca, questa, fortemente innovativa, per la quale possono essere sufficienti numeri più ristretti di soggetti sui quali valutare rischio ed efficacia dei prodotti in studio, con una marcata evoluzione rispetto al metodo della Evidence Based Medicine. Un modello così concepito ha bisogno di regole certe, chiari riferimenti normativi a livello internazionale, rigorosi controlli per assicurare trasparenza, tracciabilità e qualità. Un rinnovato approccio regolatorio, nel quale anche la protezione intellettuale non sia più affidata solamente al tradizionale brevetto, ma anche a forme più evolute di open source protection, per fare in modo che le nuove scoperte quali, ad esempio, quelle della farmacogenetica e della biologia molecolare, non siano vincolate ad un solo uso terapeutico, ma possano dispiegare le proprie potenzialità su un numero più ampio di applicazioni e di

contributori. Negli ultimi anni, la ricerca sulla terapia genica e sulle cellule staminali ha assunto notevole interesse per le importanti potenzialità di applicazione clinica in tutti i campi della medicina, dalle misure diagnostiche a quelle preventive, dal monitoraggio della terapia alla farmacogenetica, con l'obiettivo di definire programmi terapeutici mirati in grado di seguire il paziente in tutte le diverse fasi dell'evoluzione della malattia. Abbiamo imboccato una strada che ci porterà molto lontano, ma siamo consapevoli di essere ai primi chilometri di un lungo cammino. Un percorso ambizioso, che esige particolare attenzione ed un approccio ap-

profondito per superare i limiti oggi presenti e garantire il continuo progresso delle terapie. A fronte degli innegabili vantaggi e delle enormi opportunità che la scienza è in grado di offrire, è doveroso confrontarsi con alcuni argomenti riguardanti, ad esempio, il campo bioetico e l'utilizzo delle risorse sanitarie, al fine di estendere le cosiddette terapie avanzate ad un numero sempre maggiore di pazienti. È questa la sfida che la ricerca affronterà nei prossimi anni e per la quale l'Italia può vantare una posizione privilegiata, in considerazione della professionalità dei propri ricercatori e dell'eccellenza delle proprie strutture.

Gli Organismi Geneticamente Modificati (OGM)

Con il termine "ingegneria genetica" si intendono tutte quelle tecniche che comprendono conoscenze di genetica e di biologia molecolare e che permettono di identificare, isolare e trasferire artificialmente un gene dal patrimonio genetico di un organismo a quello di un altro essere vivente. In sostanza, se utilizziamo tale tecnologia per modificare a nostro piacimento un organismo vivente - battere, pianta o animale che sia - realizziamo il famoso e contestato OGM (organismo geneticamente modificato). Un OGM può essere utilizzato nel campo medico per produrre prodotti medicinali ricombinanti (cioè realizzati artificialmente come prodotto di batteri modificati) quali l'insulina o l'ormone della crescita che sono ormai comunemente diffusi. È possibile, però, realizzare applicazioni maggiormente spinte, quali ovini, bovini e galline modificati per produrre nel siero, nel latte o nelle uova molecole utili alla terapia per l'essere umano. Non ci si ferma solo al campo medico: in mineralogia, è possibile creare microrganismi capaci di estrarre i minerali dalla roccia e di neutralizzare i gas esplosivi; nel settore energetico ed ambientale, si possono realizzare batteri capaci di assorbire radiazioni ionizzanti e capaci di metabolizzare e riciclare i residui agricoli, gli scarti dei cantieri ed i rifiuti organici, trasformandoli in etanolo; nel campo della silvicoltura e dell'agricoltura, si possono realizzare piante capaci di raggiungere il diametro e l'altezza volute, con corteccia dalle caratteristiche fisico-chimiche tipiche di quelle della plastica, fino ad arrivare a soia e mais resistenti ai parassiti e pomodori a maturazione ritardata, i già commercializzati e presenti sulle nostre tavole.

Il dibattito sugli alimenti geneticamente modificati è in corso ormai da vari anni e gran parte della discussione riguarda la loro sicurezza. La maggioranza degli scienziati concorda sul fatto che gli alimenti e gli ingredienti provenienti dalle attuali coltivazioni geneticamente modificate sembrano non presentare rischi per la salute umana. Bisogna però considerare l'impossibilità di separare coltivazioni OGM da campi non OGM. Ciò può comportare rischi ambientali relativi alle interazioni tra pianta modificata e ambiente: persistenza e invasività, induzione di resistenza, interazioni con organismi non-target (api e altri insetti non infestanti), con conseguenze sulla biodiversità. Tra i temi più dibattuti, vi sono la legittimità di brevettare sequenze genetiche e gli stessi organismi geneticamente modificati, pratica attualmente possibile in gran parte dei Paesi sviluppati ed impegnati nella ricerca genetica, e le implicazioni etiche legate all'uso di animali ingegnerizzati per fini sperimentali o all'uso di cellule embrionali umane a fini di ricerca (trasformazione, clonazione, chimerizzazione).

David Roici

Michele Mirabella
Conduttore televisivo, regista teatrale,
attore e docente universitario

La sperimentazione clinica

Gli incredibili risultati ottenuti dal genere umano sono dovuti anche al metodo sperimentale impostato da Galileo. Prima la scienza non era dotata di un adeguato metodo d'indagine. Oggi tutto quello che riguarda la vita è scienza e come tale va appassionatamente e accanitamente ricercato e sperimentato.



Negli ultimi anni, lo sviluppo delle tecnologie ha portato ad un fiorire di sperimentazioni cliniche che hanno come oggetto preparazioni di cellule geneticamente modificate. Nelle malattie, soprattutto ereditarie, per le quali non si possiedono farmaci chimici in grado di guarirle o, comunque, di curarle, si prospetta un

futuro in cui la terapia genica sembra in grado di correggere "a monte" il difetto genetico che causa la malattia. L'applicazione clinica di questi terapie innovative è estremamente promettente, ma la loro applicazione richiederà la definizione di standard di sicurezza e qualità adeguati. Alla necessità di sostenere la ricerca sulle terapie geniche si contrappone, quindi, il fatto che tali terapie siano ancora sperimentali. La cosiddetta ingegneria genetica, che consiste in qualsiasi trattamento che preveda la modificazione genetica delle cellule di un individuo, pone risvolti etici, in considerazione delle possibili conseguenze, sia sulla cellula somatica, ma, soprattutto, sulla cellula germinale. La materia, in realtà, è vastissima e complessa. Non penso si possa frenare lo sviluppo della ricerca, se non con accorgimenti pretestuosi. D'altro canto, nell'età moderna, siamo obbligati a confrontarci continuamente con questo tipo di problemi. Le scoperte scientifiche pongono con forza l'esigenza di ripensare radicalmente il rapporto tra scienza ed etica. Non possiamo permettere che venga perso il controllo dei principi etici sul primato della vita, dell'irripetibilità dell'atto creativo. E bisogna ammettere che anche la Chiesa si esprime in maniera estremamente equilibrata e saggia dicendo che certe scoperte, certe invenzioni, certe applicazioni, altro non sono se non la dimostrazione del genio umano e della sua capacità suprema di ricercare continuamente la verità. Gli incredibili risultati ottenuti dal genere umano sono dovuti anche al metodo sperimentale impostato da Galileo. Prima, la scienza non era dotata di un adeguato metodo d'indagine. Oggi, tutto ciò che riguarda la vita è scienza e come tale va appassionatamente ed accanitamente ricercato e sperimentato. Ma stiamo attenti a non perdere di vista la reale spinta della vita, l'amore. Nella clonazione, il processo attraverso il quale è possibile ottenere un organismo identico nel suo corredo genico all'organismo di partenza, non è possibile intravedere nessun sentimento, nessuna spinta simile all'amore. Non per nulla, a livello legislativo, il divieto di clonazione umana è generalmente condiviso e previsto da Protocolli e Convenzioni internazionali. E non sembra che praticare la clonazione abbia mai portato a qualche risultato scientifico rilevante. Lo stes-

so si deve dire anche per la terapia genica: se deve aiutare la vita, ben venga, se deve servire soltanto a compiere degli esperimenti, lasciamola perdere. Queste terapie devono servire a trovare il modo per vivere meglio, ad aiutare i bambini sfortunati e le loro famiglie ed anche ad allungare la nostra aspettativa di vita. Devono servire a migliorare la qualità della vita dei singoli, ma anche della collettività. Guai, però, ad utilizzare la terapia genica per scopi diversi, ad esempio sfruttando queste nuove tecnologie come stimolo ad una nuova eugenetica. Come già accadde in passato, si arriverebbe ad un meccanismo bio-politico di persecuzione e discriminazione finalizzato alla creazione di un essere superiore. Questa sì che mi sembra una cosa perversa e macabra. Ricordiamoci che se non serve a salvare una vita o a migliorarla, la scienza non serve a niente. Sarebbe al servizio soltanto della vanità sfrenata dei ricercatori. È il fine della ricerca quello che conta, non la ricerca in sé stessa! Ricordiamoci come furono derisi gli accaniti ricercatori della pietra filosofale: questa non aveva alcun significato, se non quello di arricchire. E chi dedicava il proprio tempo e le proprie energie a cercarla, è stato giustamente ridicolizzato e preso in giro. La ricerca fine a sé stessa sottrae, inoltre, soldi e risorse alla ricerca vera. A comunicare in modo semplice l'importanza della ricerca e la necessità di raccogliere finanziamenti destinati alla terapia genica, dovrebbero essere i media. Eppure, oggi come oggi, traspare chiaramente il loro apparente compito di mortificazione della nostra cultura, con le false promesse di bellezza e ricchezza. In un momento in cui la cultura viene mortificata dai tagli ai finanziamenti, a chi verrebbe in mente di sostenere un progetto di ricerca? In un periodo in cui si portano via i soldi alla scuola pubblica, dove si mettono in difficoltà le Università con rilevanti tagli economici, in uno Stato dove regna un drammatico clima politico, difficilmente la speranza potrà sopravvivere.

LA SCALATA VERSO LA CURA

ADA-SCID

AMAUIROSIS CONGENITA DI LEBER, SINDROME DI MARFAN, MALATTIA DI POMPE, LEUCODISTROFIA METACROMATICA E SINDROME DI WISKOTT-ALDRICH

MIOPATIA DI BETHLEM, DISTROFIA MUSCOLARE CONGENITA DI ULLRICH, DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

BETA TALASSEMIA, DISTROFIA MUSCOLARE DEI CINGOLI, MUCOPOLISACCARIDOSI DI TIPO II

DEFICIT DI FATTORE VII



Dal 1990 ad oggi, grazie alla generosità e all'impegno degli italiani, i ricercatori finanziati da Telethon hanno contribuito a far progredire la conoscenza delle cause e delle possibili terapie per le malattie genetiche.

Luca Cordero di Montezemolo
Presidente di Telethon

Un'eccellenza italiana

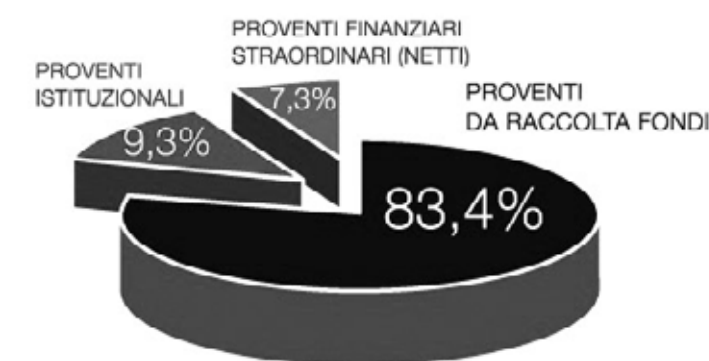
In vent'anni Telethon ha destinato alla ricerca oltre 300 milioni di euro. In questo tempo, relativamente breve per la ricerca, gli scienziati finanziati hanno fatto passi da gigante e per un gruppo di malattie si sono avvicinati in maniera importante verso l'obiettivo della cura. In un caso il traguardo è stato raggiunto, in altri è davvero in vista.



Quando Susanna Agnelli, nel 1990, organizzò la prima maratona televisiva di Telethon, assunse, in primo luogo, un impegno con le persone che soffrivano di distrofia muscolare: da quel momento, si sarebbe fatto tutto il possibile per sconfiggere quella terribile malattia, raccogliendo fondi dagli Italiani per finanziare la migliore ricerca scientifica. L'iniziativa ebbe subito un grande successo e due anni più tardi l'impegno fu esteso a tutte le patologie genetiche, con una particolare attenzione a quelle rare. Vent'anni più tardi, dopo che Telethon ha destinato alla ricerca oltre 300 milioni di euro, sono fiero di aver preso il posto di Susanna Agnelli alla guida di questa Fondazione. In questo tempo, relativamente breve per la ricerca, gli scienziati finanziati hanno fatto passi da gigante e, per un gruppo di malattie, si sono avvicinati in maniera importante verso l'obiettivo della cura. In un caso, il traguardo è stato raggiunto, in altri è davvero in vista. Con grande soddisfazione e commozione di tutti, grazie al lavoro dello staff di Alessandro Aiuti, tredici bambini, destinati a non aver futuro, sono stati guariti dall'Ada-scid, una gravissima forma di immunodeficienza congenita. Ora, Aleya, Raphael, Valerio e tutti gli altri non sono più bambini bolla, come venivano chiamati perché costretti a vivere in ambienti asettici, ma possono correre e giocare liberi come tanti altri loro coetanei. L'arma principale di questo straordinario successo della nostra ricerca - il primo nel mondo di questo tipo - è la terapia genica. Una tecnica messa a sistema in un protocollo realizzato dall'Istituto San Raffaele - Telethon per la terapia genica di Milano. Un successo che stiamo cercando di replicare per l'amauirosis congenita di Leber, una forma di cecità ereditaria, con una ricerca che vede coinvolti l'Istituto Telethon di genetica e medicina di Napoli e la Seconda Università partenopea. Il trattamento sui dodici pazienti coinvolti nel mondo (cinque dei quali italiani) è risultato sicuro e capace di ripristinare parte delle capacità visive. Tornando a Milano, il mese scorso hanno preso il via nel nostro Istituto due sperimentazioni cliniche su altrettante malattie: la leucodistrofia metacromatica e la sindrome di Wiskott-Aldrich. Sono studi che dureranno tre anni e coinvolgeranno in totale quattordici persone, molte delle quali bambini. Nei giorni scorsi, inoltre, Telethon ha dato un altro annuncio significativo: in collaborazione con altri due gruppi, i ricercatori guidati dalla scienziata Alessandra Ferlini hanno avviato a Ferrara lo studio clinico di una terapia farmacologica per la distrofia di Duchenne. Un trial che, se funzionerà, po-

trà trasformare la forma più grave di distrofia nella variante di Becker. In concreto, significa beneficiare di un'aspettativa di vita normale e mantenere la capacità di camminare anche in età adulta, invece che essere costretti alla carrozzina entro l'adolescenza. Di fronte a successi di questo tipo, credo sia evidente quanto Telethon possa essere considerato un'eccellenza italiana, un esempio di valore per il nostro Paese. Un meccanismo virtuoso che ha saputo mettere al centro valori come la trasparenza ed il merito. Sin dalla prima edizione della maratona televisiva, la Fondazione si è preoccupata di comunicare agli Italiani come venivano impiegati i soldi delle donazioni. La redazione del bilancio sociale e la sua pubblicazione sui principali quotidiani nazionali e sugli altri mezzi di informazione hanno fatto sì che gli Italiani si siano fidati di Telethon. E, per garantire che la ricerca finanziata fosse la migliore possibile, si è adottato un sistema di valutazione riconosciuto dalla comunità internazionale, a prova di clientelismo e affidato a personalità scientifiche di primissimo ordine. Gli Italiani sanno che le loro donazioni, tolte le spese necessarie, sono destinate ad una ricerca scientifica di eccellente qualità. I soldi vanno al progetto che veramente li merita. Ed è con questa consapevolezza che, recentemente, Telethon ha presentato al Governo un documento per estendere a tutta la ricerca italiana l'uso del proprio sistema. Ma la benzina che permette alla "macchina Telethon" di correre così bene e così veloce è la generosità degli Italiani, dai comuni cittadini ai rappresentanti del mondo imprenditoriale, dalle associazioni di volontariato alle Istituzioni. A tutti loro, Telethon deve dire grazie. Grazie per non aver mai lesinato la propria generosità, anche in momenti economicamente difficili come quello che stiamo attraversando. Grazie per aver compreso che le malattie genetiche non sono un problema di pochi. Grazie per aver capito che il progresso della ricerca significa il progresso e la crescita di un intero Paese. Noi, da parte nostra, continueremo ad impegnarci nella nostra missione, nel rispetto dell'impegno assunto con i malati. Perché Telethon, come disse un giorno Susanna Agnelli, continuerà ad esistere fino a quando non si scriverà la parola cura accanto ad ogni malattia genetica.

TOTALE PROVENTI TELETHON



TOTALE ENTRATE 1990 - 2009
497,6 milioni di euro

Francesca Pasinelli
Direttore generale Telethon

Lucia Monaco
Direttore Ufficio Scientifico Telethon

Storia di un successo

Non è un caso che il successo riconosciuto da "Science" sia frutto della ricerca Telethon. La terapia genica, infatti, vede nelle malattie dovute al difetto in un singolo gene il terreno ideale per la sua messa a punto e validazione. Anche le malattie a più ampia diffusione ne beneficeranno, ma sono necessari ancora molti anni.

Alla fine del 2009, la rivista Science ha inserito "il ritorno della terapia genica" tra le dieci scoperte scientifiche più importanti dell'anno. Non è un caso che i tre esempi riportati portino tutti, più o meno direttamente, la firma della Fondazione Telethon, da vent'anni impegnata per trovare una cura alla distrofia muscolare e alle altre malattie genetiche rare. Negli ultimi anni, la terapia genica, tecnologia innovativa e complessa, era stata messa fortemente in discussione dalla comunità scientifica internazionale, perché ritenuta troppo rischiosa e poco efficace. Nel 2002, però, i ricercatori dell'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica (HSR-TIGET) di Milano sono riusciti, per la prima volta al mondo, a curare definitivamente una malattia genetica con la terapia genica. Come riportato proprio sulle pagine di Science, i ricercatori Telethon guidati da Alessandro Aiuti e Maria Grazia Roncarolo sono riusciti a curare con questa tecnica due bambini affetti da una rara immunodeficienza di origine genetica, l'ADA-SCID. Questa malattia è dovuta al deficit di un enzima, l'adenosina deaminasi (ADA), fondamentale per la maturazione ed il funzionamento dei linfociti: i bambini affetti sono molto suscettibili a qualsiasi tipo di infezione e possono andare incontro a conseguenze anche fatali anche per un semplice raffreddore. Un tempo venivano chiamati "bambini bolla", perché, per evitare contatti con l'esterno, erano costretti a vivere isolati in bolle di plastica o in camere sterili. L'unico trattamento risolutivo era il trapianto di midollo osseo, possibile solo in presenza di un donatore compatibile. L'alternativa è la somministrazione periodica dell'enzima prodotto artificialmente che, però, non è risolutiva e, nel tempo, può perdere efficacia. La procedura impiegata dai ricercatori Telethon prevede, innanzitutto, il prelievo dal paziente delle cellule da trattare (quelle staminali ematopoietiche); quindi, la correzione in laboratorio, grazie alla terapia genica, per questo motivo definita ex vivo. Per introdurre in queste cellule il gene ADA corretto è stato utilizzato un vettore virale ottenuto a partire da un retrovirus di origine murina, modificato in modo da renderlo innocuo, ma ancora capace di entrare nelle cellule dell'ospite ed inserirvi il proprio patrimonio genetico. In questo modo, la correzione è permanente, ma presenta anche dei rischi per una possibile interferenza del vettore con l'espressione genica della cellula. Questo pericolo impone agli scienziati una scelta oculata del gene terapeutico, che deve essere privo di potenziali proprietà oncogene. Altra intuizione vincente dei ricercatori dell'HSR-TIGET è stata quella di "fare spazio" nel midollo osseo dei pazienti con una blanda chemioterapia, idonea a favorire l'attecchimento delle cellule staminali corrette con la terapia genica. Nel gennaio del 2009, Roncarolo e Aiuti hanno descritto sul New England Journal of Medicine come il protocollo di terapia genica messo a punto all'HSR-TIGET sia efficace e sicuro anche sulla lunga distanza: ad oggi, sono tredici i bambini curati. Essi hanno beneficiato della possibilità di crescere e condurre una vita sociale normale. Il prossimo passo sarà quello di rendere questa terapia accessibile a

tutti i pazienti che ne facciano richiesta: la prima tappa di questo percorso è già stata raggiunta con la designazione di farmaco orfano da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e della Food and Drug Administration (FDA), gli enti regolatori, rispettivamente, europeo ed americano. Il protocollo per l'ADA-SCID è il frutto di una strategia d'avanguardia e di investimenti lungimiranti, che hanno messo a sistema le competenze multidisciplinari di ricercatori e clinici, oggi trasferibili ad altre patologie. Tra queste, c'è la leucodistrofia metacromatica, grave malattia neurodegenerativa causata dal deficit di un enzima, l'arilsulfatasi A (ARSA), responsabile del metabolismo di particolari lipidi chiamati sulfatidi. Nei pazienti, la carenza di ARSA provoca un accumulo di queste sostanze nel sistema nervoso centrale, non solo nei neuroni, ma anche nelle cellule gliali deputate alla produzione della mielina. Con il tempo, il rivestimento isolante dei neuroni viene a mancare, con conseguenze devastanti a livello cognitivo e motorio. Al momento, non esistono cure, ma i ricercatori dell'HSR-TIGET hanno avviato, nell'aprile scorso, un trial clinico per testare se la terapia genica possa ripristinare l'enzima mancante. La novità è l'utilizzo di un nuovo tipo di vettore, derivato dal virus HIV: a dimostrare per la prima volta al mondo la possibilità di "addomesticare" il virus responsabile dell'AIDS per veicolare materiale genetico era stato nel 1996 l'attuale direttore dell'istituto Telethon milanese, Luigi Naldini. Rispetto ai vettori retrovirali già utilizzati nel caso dell'ADA-SCID, quelli derivati dall'HIV (detti lentivirali) si sono dimostrati non solo più efficienti, ma anche più sicuri, in quanto più "neutrali" nei confronti dei geni adiacenti. Anche nel caso della leucodistrofia metacromatica l'approccio è una terapia genica ex vivo, ma con una particolarità in più: la correzione non verrà fatta direttamente sulle cellule danneggiate dalla malattia, ma sulle cellule staminali ematopoietiche che poi si differenzieranno in cellule gliali. Come già dimostrato dal gruppo di Naldini nel modello animale della malattia, una volta reintrodotte nel sangue, le cellule staminali corrette migrano in parte nel cervello e danno origine a cellule gliali contenenti l'enzima ARSA funzionante. Queste cellule hanno un duplice effetto positivo: da una parte riducono l'infiammazione dovuta al processo neurodegenerativo, dall'altra diventano veri e propri serbatoi di enzima funzionante per le cellule circostanti. I ricercatori dell'HSR-TIGET stanno utilizzando lo stesso tipo di vettori per sperimentare l'efficacia della terapia genica anche contro la sindrome di Wiskott-Aldrich, rara immunodeficienza dovuta a difetti in un gene (WAS) coinvolto nel funzionamento del citoscheletro. La terapia genica potrebbe quindi rappresentare una valida alternativa per tutti quei pazienti privi di un donatore di midollo compatibile. E non è tutto: i vettori lentivirali potrebbero essere applicati per la terapia genica di altre malattie genetiche, come la talassemia beta, alcune malattie metaboliche e l'emofilia B. Ci sono poi particolari tessuti in cui la terapia genica si può applicare in vivo, cioè direttamente sul paziente: uno di questi è la retina, come hanno dimostra-

to i ricercatori dell'Istituto Telethon di Genetica e Medicina di Napoli (TIGEM). In collaborazione con il dipartimento di Oftalmologia della Seconda Università di Napoli e il Children's Hospital di Philadelphia, infatti, il centro di ricerca napoletano diretto da Andrea Ballabio ha avviato, nel 2007, uno studio clinico per testare l'efficacia della terapia genica contro una forma ereditaria di cecità, l'amaurosi congenita di Leber. I ricercatori hanno trasferito in 12 pazienti (di cui 5 italiani) la versione corretta di RPE65, uno dei geni responsabili di questa malattia oculare. Per farlo, hanno utilizzato un vettore virale appartenente alla famiglia degli adeno-associati (AAV), che presentano un duplice vantaggio: non si integrano nel genoma della cellula ospite, se non con bassissima frequenza e permettono l'espressione a lungo termine da parte delle cellule infettate, purché non siano in replicazione attiva (in primis tessuto nervoso, ma anche muscolo o fegato). Come descritto sulle pagine del New England Journal of Medicine nel 2008 e di The Lancet nel 2009, la terapia genica è risultata non solo sicura, ma anche capace di ripristinare parte delle capacità visive, soprattutto se somministrata precocemente. Un risultato che potrà fare da apripista alla terapia genica di svariate malattie genetiche dell'occhio, da sempre tra i principali settori di ricerca del TIGEM. Obiettivo dei ricercatori è infatti replicare questo approccio terapeutico anche per le altre forme di amaurosi e di retinite pigmentosa in generale. Tra le altre malattie ereditarie della retina di loro interesse, c'è la sindrome di Stargardt, la forma più comune di degenerazione ereditaria della macula, che porta progressivamente alla cecità. È causata da mutazioni di ABCA4, un gene piuttosto grosso che - nella prospettiva di una possibile terapia genica - poneva notevoli problemi perché non esistevano vettori sufficientemente capienti per veicolarlo. Ma dal 2008, il team di Alberto Auricchio di TIGEM sta lavorando ad un particolare tipo di vettore AAV che sia in grado di trasportare anche geni di grosse dimensioni, per utilizzarlo in futuro per la terapia genica di questa patologia. Non è quindi un caso che il successo riconosciuto da Science sia frutto della ricerca Telethon. La terapia genica, infatti, vede nelle malattie dovute al difetto in un singolo gene il terreno ideale per la sua messa a punto e validazione. Anche le malattie a più ampia diffusione ne beneficeranno, ma sono necessari ancora molti anni. Telethon ha comunque generato un paradosso: nello scenario italiano che trascura la ricerca scientifica, una piccola organizzazione induce gli scienziati a concentrarsi su malattie rarissime e, attraverso una solida macchina costruita sul modello delle migliori prassi internazionali, permette all'eccellenza di esprimersi fino a

raccogliere il plauso internazionale. Una macchina che impiega al meglio i fondi raccolti grazie alla generosità di milioni di Italiani e al mezzo apparentemente più lontano dalla scienza: la televisione.

I metodi di valutazione per l'assegnazione dei fondi

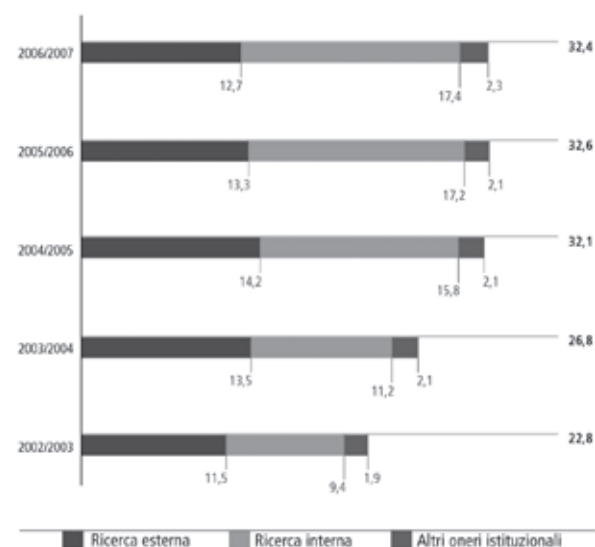


Raccogliere fondi per la ricerca sulle malattie genetiche rare è uno dei punti fondamentali della missione di Telethon. Per fare in modo che la ricerca vada avanti, occorre però anche spendere bene i soldi a disposizione. All'ufficio scientifico spetta il compito di assicurare che i fondi vengano assegnati a progetti di alta qualità scientifica ed ai ricercatori di maggior valore. Per garantire una selezione rigorosa dei progetti, Telethon si affida alla Commissione medico scientifica, un gruppo di scienziati di fama internazionale che restano in carica per quattro anni. Le presenze italiane sono volutamente ridotte, per evitare possibili conflitti di interesse. La valutazione dei progetti di ricerca si basa sul metodo del peer review, l'unico riconosciuto a livello internazionale e condiviso dai grandi enti di ricerca e dalle principali riviste scientifiche. Alla base del peer review (letteralmente, "revisione tra pari") c'è un'idea molto semplice: nessuno meglio di un collega, ovvero di uno scienziato esperto della stessa materia che non abbia un conflitto d'interesse, è in grado di esprimere un giudizio sulla qualità del lavoro proposto. Questo tipo di processo di revisione è in uso da decenni all'estero. Telethon non ha inventato nulla, quindi, ma è stato il primo ad introdurre questi criteri in Italia. Accanto alla qualità scientifica, la Commissione adotta anche altri due criteri importanti per valutare i progetti: da una parte, la loro rilevanza rispetto alla missione di Telethon, dall'altra, la prossimità alla cura, ovvero, la maggiore possibilità di generare informazioni utili ad elaborare o migliorare una terapia.

La Commissione medico scientifica di Telethon (CMS)

La CMS è composta da 32 scienziati di fama internazionale, di cui solo 6 italiani (3 italiani impegnati sul territorio nazionale e 3 che lavorano all'estero). La presenza dei membri italiani è volutamente ridotta per evitare possibili conflitti di interesse. Dal giugno del 1999, i componenti della CMS sono sottoposti a turnazione: ognuno resta in carica soltanto quattro anni. Per la valutazione delle proposte, la CMS si avvale del processo di peer-review. Prima della discussione plenaria, ciascun progetto proposto viene valutato da tre membri della commissione e da almeno due revisori esterni scelti nel panorama internazionale. Un processo indispensabile perché vengano scelti i progetti migliori. Alla CMS spetta inoltre il compito di valutare periodicamente l'operato dei ricercatori che lavorano negli istituti Telethon.

ANDAMENTO DEGLI IMPIEGHI IN RICERCA
in milioni di €



Alessandro Aiuti

Professore Associato, Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (HSR-TIGET), Milano e D.P.U.O. Università di Roma Tor Vergata-Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Curare le immunodeficienze

Le immunodeficienze primitive sono state le prime malattie genetiche ad essere trattate con successo grazie alla terapia genica. Caratteristica comune delle immunodeficienze primitive è l'assenza o un difettoso funzionamento dei globuli bianchi, che causa un'aumentata suscettibilità alle infezioni da batteri, funghi e virus. In assenza di trattamento, le infezioni sono la causa più frequente di morte, spesso nei primi mesi di vita.

Ad oggi, non esiste un trattamento efficace per molte delle gravi malattie genetiche. Sono disponibili solo terapie di supporto, o farmaci che possono anche provocare complicanze o effetti collaterali, che attenuano i sintomi, ma non rappresentano una cura definitiva e non ne bloccano la progressione. Il miglioramento delle conoscenze scientifiche sul genoma umano e l'avanzamento scientifico e tecnologico dell'ultimo decennio hanno portato allo sviluppo di terapie innovative basate sulla terapia genica. Questa tecnologia consente il trasferimento di un frammento di DNA con l'informazione genetica necessaria a correggere il difetto genetico o a fornire funzioni vantaggiose all'organismo. Per trasferire il DNA, si fa in genere uso di vettori, cioè "navette biologiche" derivate dai virus ed in grado di trasportare ed inserire il gene terapeutico all'interno delle cellule dell'ospite. Il vettore funziona da trasportatore del DNA terapeutico all'interno della cellula, come un cavallo di Troia, ma, al contrario del virus, non può replicarsi perché opportunamente modificato. Le cellule che più di frequente vengono modificate con la terapia genica sono le cellule staminali ematopoietiche, cioè le cellule madri di tutte le cellule del sangue: globuli bianchi, globuli rossi e piastrine. Le immunodeficienze primitive sono state le prime malattie genetiche ad essere state trattate con

successo grazie alla terapia genica. Caratteristica comune delle immunodeficienze primitive è l'assenza o un difettoso funzionamento dei globuli bianchi (linfociti), che causa un'aumentata suscettibilità alle infezioni da batteri, funghi e virus. In assenza di trattamento, le infezioni costituiscono la causa più frequente di morte, spesso nei primi mesi di vita. Le forme più gravi di deficit immunitario sono le immunodeficienze severe combinate (SCID), note comunemente anche come malattia del "bambino nella bolla" perché i piccoli pazienti sono spesso costretti a vivere in condizioni di isolamento assoluto per essere protetti dalle infezioni. La forma di SCID da carenza dell'enzima adenosina deaminasi (ADA) è stata la prima malattia genetica ad essere stata trattata con successo con la terapia genica presso l'HSR-TIGET. I ricercatori hanno prelevato le cellule staminali ematopoietiche dal midollo osseo dei pazienti e le hanno messe a contatto in laboratorio con un vettore retrovirale contenente una copia sana del gene ADA, consentendo così di correggere una buona parte delle cellule. Al fine di creare nel midollo osseo dei pazienti uno spazio utile a favorire l'attecchimento delle cellule staminali corrette, è stato somministrato un farmaco chemioterapico, impiegato a basso dosaggio per ridurre la tossicità. Le cellule staminali "corrette" sono state poi reintrodotte nei pazienti mediante una

semplice reinfusione per via endovenosa. Dopo alcune settimane dalla terapia genica, i linfociti dei bambini trattati hanno cominciato a svilupparsi ed a funzionare normalmente, permettendo loro di proteggersi dalle infezioni. Con tecniche molecolari sofisticate è stato possibile dimostrare l'attecchimento delle cellule con il gene ADA sano in tutte le linee ematopoietiche (linfociti, granulociti, globuli rossi, piastrine), confermando che il gene è stato trasferito dalle cellule staminali "madri" alle cellule figlie. La terapia genica ha consentito di correggere il difetto enzimatico e ripristinare il normale funzionamento delle difese immunitarie, con bene-

ficio clinico ed assenza di effetti collaterali. A distanza di molti anni dal primo trattamento, i pazienti sono in buone condizioni, hanno ripreso a crescere ed assaporano una vita sociale normale, priva di effetti collaterali. Ad oggi, sono stati curati in questo modo 13 bambini provenienti da tutto il mondo. E se per l'ADA-SCID adesso la sfida è riuscire a rendere questa terapia disponibile per qualsiasi paziente ne faccia richiesta (il percorso regolatorio è già in atto), per altre malattie genetiche si aprono importanti prospettive terapeutiche. Nel corso di questi ultimi anni, infatti, grazie al lavoro di molti ricercatori, le metodiche sono diventate sempre più efficienti e sicure ed è stato ampliato lo spettro di malattie potenzialmente trattabili. È da poco iniziata presso l'HSR-TIGET la sperimentazione clinica di terapia genica per un'altra grave forma di immunodeficienza associata a difetti delle piastrine, la Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS). Sono inoltre allo studio nuovi approcci di terapia genica per altre malattie del sangue, quali la malattia granulomatosa cronica e la talassemia. In questo settore di ricerca, l'Italia è sicuramente all'avanguardia, e l'HSR-TIGET è diventato un centro di riferimento mondiale per la cura delle malattie genetiche. Ciò è stato possibile grazie al rapido trasferimento delle scoperte di laboratorio al letto del malato, utilizzando tecnologie altamente innovative e strutture qualificate. Dietro questi risultati, c'è un grande lavoro di squadra di ricercatori, biologi, tecnici, infermieri e medici, competenti e preparati. Molti sono giovani che si dedicano con passione e costanza a questa attività, pur sapendo che le possibilità di carriera nel nostro Paese sono limitate. Alcuni di loro andranno all'estero a completare la formazione, ma non tutti, purtroppo, riusciranno a rientrare in Italia. Troveranno condizioni di lavoro migliori all'estero. È soprattutto grazie al sostegno della Fondazione Telethon ed alla generosità degli Italiani che queste ricerche sono state rese possibili. La produzione e la somministrazione di queste terapie innovative richiedono investimenti notevoli in fase preclinica e clinica e strutture in grado di offrire una terapia sofisticata e "paziente-specifica", rispettando i rigorosi controlli di sicurezza e qualità di un farmaco. Fino ad oggi, l'industria farmaceutica ha mostrato uno scarso interesse, a causa della rarità di queste patologie. In futuro, però, un suo coinvolgimento sarà inevitabile perché i costi dello sviluppo di questi farmaci non potranno essere sostenuti solo dagli enti no-profit. Diviene

auspicabile anche uno sforzo maggiore da parte della Comunità Europea e dei governi nazionali che in passato hanno sostenuto parte di queste ricerche con iniziative meritorie, come i fondi AIFA per la ricerca indipendente sulle malattie rare. È importante sottolineare come il successo delle terapie definitive, anche se molto costose, contribuirebbe, oltre che al miglioramento della qualità della vita del pa-

ziente, anche ad un sostanziale risparmio economico per la società, grazie alla riduzione delle spese per farmaci e terapia di supporto ed ospedalizzazione. Non va dimenticato, infine, che queste ricerche potranno portare in futuro ad importanti ricadute per malattie più frequenti nella popolazione, come le infezioni croniche (HIV, epatite), il cancro, e le malattie neurodegenerative.

L'IMPIEGO DELLE RISORSE

77,3% COSTI DI GESTIONE

Spese di struttura e funzionamento generale	(58)
Servizi	(653)
Godimento beni di terzi	(173)
Personale	(1.761)
Ammortamenti	(94)
Oneri diversi di gestione	(134)
Totale (migliaia di Euro)	2.873

78,6% ATTIVITÀ DI RICERCA

39 % ricerca esterna	
Progetti di ricerca	(10.718)
Servizi alla ricerca	(1.483)
Progetti clinici ULDOM	(192)
Altri progetti	(257)
Totale (migliaia di Euro)	12.650

14,4% COSTI DI RACCOLTA

Raccolta fondi	(2.313)
Coproduzione televisiva: RAI	(775)
Coproduzione televisiva: eventi	(622)
Comunicazione per la raccolta	(803)
Oneri generali di raccolta e comunicazione	(749)
Overhead strutturali	(699)
Totale (migliaia di Euro)	5.961

53,8 % ricerca interna	
TIGEM	(7.995)
HSR-TIGET	(5.170)
DTI	(3.737)
Tecnothon	(545)
Totale (migliaia di Euro)	17.447

7,2 % altri istituzionali	
CMS	(406)
Convegno Scientifico	(186)
Ufficio Scientifico ed altri	(1.309)
Divulgazione di missione ed altri	(435)
Totale (migliaia di Euro)	2.336

Nota: gli oneri finanziari e straordinari non sono stati considerati in questo grafico

Gli istituti finanziati dalla Fondazione Telethon



La Fondazione Telethon finanzia tre istituti di ricerca scientifica (Tigem, Hsr-Tiget e Dti) e un istituto di ricerca applicata (Tecnothon), in cui viene condotta ricerca eccellente e altamente competitiva in ambito internazionale. L'Istituto Telethon di Genetica e Medicina (Tigem) è nato nel 1994 e ha sede a Napoli. Diretto da Andrea Ballabio, concentra la propria missione sulla comprensione dei meccanismi alla base delle malattie genetiche, per poi sviluppare strategie preventive e terapeutiche. L'Istituto San Raffaele-Telethon per la Terapia Genica (Hsr-Tiget) ha sede a Milano ed è nato nel 1995 da una collaborazione tra la Fondazione San Raffaele del Monte Tabor e la Fondazione Telethon. Diretto da Luigi Naldini, è un centro di eccellenza per la terapia genica delle malattie genetiche. L'Istituto Dulbecco Telethon (Dti) è un istituto virtuale creato nel 1999 per fornire ad un gruppo selezionato di ricercatori la possibilità di una carriera indipendente. Intitolato al premio Nobel per la medicina Renato Dulbecco, il Dti consente di reclutare ricercatori brillanti e promettenti, a cui vengono assicurati stipendio e fondi di ricerca per 5 anni per lavorare in istituti di loro scelta. L'attività dei ricercatori Dti non si focalizza su un tema in particolare, ma ha comunque come denominatore comune la ricerca sulle malattie genetiche. Il Tecnothon è un laboratorio di ricerca tecnologica. È nato nel 1994 a Sarcedo (VI) per progettare e realizzare prototipi funzionali di ausili per disabili, ma anche per migliorare quelli esistenti. Obiettivo generale dell'istituto è favorire l'autonomia delle persone con disabilità motorie e dei loro familiari in tutte le attività della vita quotidiana.



Francesca Simonelli

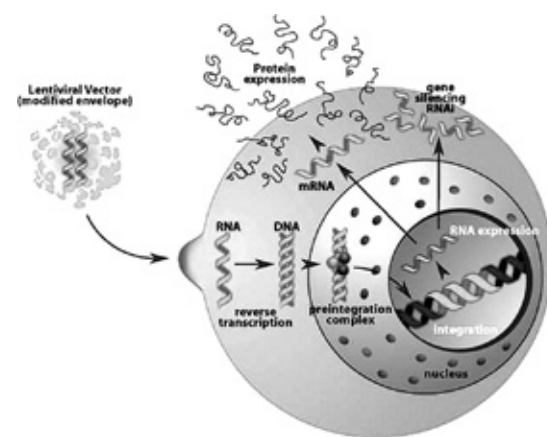
Professore Associato, responsabile Centro Studi Retinopatie Ereditarie
Dipartimento di Oftalmologia della Seconda Università di Napoli

La rinascita della vista

I risultati ottenuti incoraggiano a continuare nell'applicazione della terapia genica per la cura delle malattie ereditarie della retina. Tale terapia è applicabile nei casi in cui sia noto il difetto genetico e nei pazienti in cui vi sia una persistenza di tessuto retinico normale, tale da poter creare le condizioni minime di accettabilità della copia normale del gene malato.

La terapia genica costituisce un'interessante opportunità nel futuro della cura delle malattie ereditarie della retina. Le malattie genetiche della retina sono prevalentemente malattie "monogeniche", legate cioè a mutazioni di un singolo gene, da cui deriva la patologia oculare. Il gene malato codifica una proteina anomala, mancante o non funzionante nella retina, coinvolta nello sviluppo del ciclo visivo. L'assenza o il cattivo funzionamento della proteina anomala determina una disfunzione del processo visivo da cui, nel tempo, derivano i disturbi della vista che caratterizzano la malattia. Ad oggi, sono conosciuti circa 60 differenti geni dalle cui mutazioni possono generarsi malattie degenerative della retina, come la Retinite pigmentosa, l'Amaurosi congenita di Leber, le Degenerazioni maculari giovanili e la Coroideremia. Tali malattie causano una precoce riduzione della vista nell'infanzia o nell'adolescenza e progrediscono fino ad una quasi completa cecità in età adulta. Nonostante le numerose ricerche compiute, allo stato attuale della conoscenza, non esiste cura per tali malattie. Una possibilità di trattamento è stata proposta circa due anni fa per l'Amaurosi congenita di Leber, una forma molto severa di retinopatia degenerativa, caratterizzata da un esordio nella prima infanzia e che causa cecità nell'età adulta. Il primo trial clinico di terapia genica applicato ad una malattia oculare è nato dalla collaborazione dell'equipe del Children's Hospital di Philadelphia, della Clinica Oculistica della Seconda Università di Napoli e dell'Istituto TIGEM della Fondazione Telethon di Napoli. La terapia consiste nella correzione del difetto genetico che è alla base della malattia e che determina la mancanza nella retina di una proteina denominata "RPE65", fondamentale per lo svolgimento del ciclo visivo. La terapia genica consiste nell'introduzione nell'occhio della copia normale del gene malato, trasportata da un vettore virale direttamente nel tessuto retinico. Abbiamo trattato, con una singola iniezione oculare, 12 pazienti affetti da Amaurosi congenita di Leber, di età compresa tra 8 e 44 anni. I risultati ottenuti hanno dimostrato l'assoluta sicurezza e tollerabilità della cura ed hanno evidenziato, soprattutto nei pazienti più giovani e

nei bambini, un sostanziale miglioramento della funzione visiva, in termini di acutezza visiva centrale, allargamento del campo visivo e sensibilità alla luce. Altro importante risultato

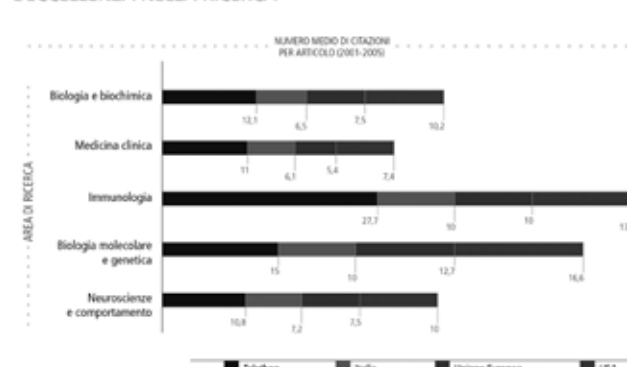


è stato acquisire una capacità autonoma di movimento nello spazio, molto evidente nei pazienti più giovani. I miglioramenti visivi comparsi dopo circa un mese dall'iniezione si mantengono inalterati nel tempo, fino a circa 2 anni dalla terapia, nei primi pazienti trattati. I risultati ottenuti incoraggiano a continuare nell'applicazione della terapia genica per la cura delle malattie ereditarie della retina. Tale terapia è applicabile nei casi in cui sia noto il difetto genetico e nei pazienti in cui vi sia una persistenza di tessuto retinico normale tale da poter creare le condizioni minime di accettabilità della copia normale del gene malato. Nel futuro, si spera di poter curare altre malattie degenerative retiniche, come differenti forme di Amaurosi congenita di Leber, Retinite pigmentosa e Degenerazione maculare giovanile di Stargardt.

DISTRIBUZIONE DEI FINANZIAMENTI



L'ECCellenza NELLA RICERCA



* area di ricerca che, pur non portando a una cura, ha lo scopo di migliorare la qualità di vita dei pazienti

Alessandra Biffi

Maria Sessa

Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (HSR-TIGET)

Unità di Immunoematologia Pediatrica, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Leucodistrofia Metacromatica (LDM)

La terapia genica si basa sul principio che ogni malattia causata da un'alterazione di un gene noto possa essere curata inserendo, mediante adeguati veicoli (vettori virali), una copia funzionale dello stesso gene nelle cellule malate del paziente. Nel caso della LDM risulta complesso inserire il gene funzionale nelle cellule malate del sistema nervoso centrale e periferico per la non accessibilità di questi organi.

La Leucodistrofia Metacromatica (LDM) è una rara malattia genetica neurodegenerativa appartenente al gruppo delle malattie lisosomiali e causata dal deficit di un enzima, la arilsulfatasi A (ARSA), deputato al metabolismo di una categoria di sostanze chiamate solfatidi. La malattia è caratterizzata dall'accumulo di solfatidi non metabolizzati in alcuni tessuti dell'organismo e, in particolare, nella guaina mielinica, una struttura che avvolge le cellule nervose del Sistema Nervoso Centrale e Periferico. Ciò comporta una progressiva demielinizzazione (perdita delle guaina mielinica) a carico dell'intero sistema nervoso. A seconda dell'età di insorgenza e della gravità dei sintomi, si distinguono quattro principali forme cliniche: tipo tardo-infantile (insorgenza tra i sei mesi e i due anni di età); tipo giovanile precoce (insorgenza a 4-6 anni); tipo giovanile tardivo (insorgenza a 6-12 anni); tipo adulto (insorgenza dopo i 12-16 anni). Tutte le forme sono caratterizzate da un progressivo deterioramento delle funzioni neurologiche, che in genere esita in una profonda compromissione e/o perdita delle abilità motorie, della vista, dell'udito, della capacità di alimentarsi autonomamente e delle capacità relazionali e cognitive dei pazienti. Le forme infantili e giovanili sono le più gravi. Sono caratterizzate da una più rapida progressione clinica e sono in genere fatali per i piccoli pazienti nell'arco di pochi anni dalla diagnosi. Ad oggi, non esiste terapia efficace nel prevenire l'insorgenza della malattia o nell'arrestarne l'evoluzione. Misure di supporto personalizzate sono volte a migliorare la qualità della vita dei pazienti ed a ridurre l'impatto delle inevitabili complicanze della malattia. Da oltre dieci anni, i ricercatori dell'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (HSR-TIGET) di Milano si dedicano allo sviluppo di un nuovo approccio terapeutico per questa devastante patologia. Tanto impegno ha portato oggi all'inizio di una spe-

rimentazione clinica di terapia genica per la cura della LDM, per la quale è già attivo il reclutamento di pazienti. L'HSR-TIGET (<http://www.fondazione-sanraffaele.it>) è nato nel 1995 come joint-venture tra l'Istituto Scientifico San Raffaele e la Fondazione Telethon per la cura delle malattie genetiche. Obiettivo dell'Istituto è quello di rappresentare un centro di eccellenza in tutti gli stadi della ricerca di base e clinica in terapia genica e cellulare, dalla sperimentazione di nuove strategie terapeutiche nei modelli animali di malattia fino alla loro prova clinica nei pazienti affetti. Particolarmente rilevante è l'impegno per lo sviluppo di protocolli di terapia genica basati sull'utilizzo di cellule staminali ematopoietiche (le cellule "madri" di tutti gli elementi del sangue, globuli bianchi, globuli rossi e piastrine, localizzate nel midollo osseo). Il successo terapeutico ottenuto in una grave forma di immunodeficienza congenita (il deficit di Adenosin Deaminasi, ADA-SCID) rappresenta la dimostrazione più convincente dell'efficacia e della sicurezza di tale approccio. La terapia genica si basa sul principio che ogni malattia causata da un'alterazione di un gene noto possa essere curata inserendo, mediante adeguati veicoli (vettori virali), una copia funzionale dello stesso gene nelle cellule malate del paziente. Nel caso della LDM, risulta problematico e complesso inserire il gene funzionale nelle cellule malate del sistema nervoso centrale e periferico, a causa dell'inaccessibilità di questi organi. È però possibile, utilizzando sistemi di trasferimento genico adeguati, correggere in modo stabile le cellule ematopoietiche, che possono poi trasportare come "cavalli di Troia" l'enzima ARSA funzionante nel sistema nervoso malato, dove divengono una sorgente locale e stabile dell'enzima.

La strategia di terapia genica sviluppata all'HSR-TIGET si basa, infatti, sul trapianto di cellule staminali ematopoietiche geneticamente modificate mediante un vettore virale che contiene il gene ARSA umano normale. In questo caso, il vettore virale scelto, un lentivirus, è derivato dal virus dell'HIV, che è stato reso innocuo ed incapace di replicarsi e, quindi, di dare luogo ad un'infezione. Il vettore impiegato in questo studio, il secondo nel suo genere al mondo, presenta numerosi vantaggi rispetto a vettori più convenzionali impiegati in clinica. Tra questi, di particolare rilevanza per l'utilizzo nella LDM è la capacità di inserire in modo molto efficiente molteplici copie del gene funzionale di interesse nelle cellule staminali ematopoietiche. Ciò permette di produrre in tutte le cellule del sangue quantità di ARSA sovra-fisiologiche che possono contribuire ad aumentare le potenzialità terapeutiche della terapia genica. Tale strategia, per molti aspetti analoga al trapianto di cellule staminali da donatore sano, diviene un'alternativa meno rischiosa e più efficace del trapianto tradizionale grazie all'uso di cellule autologhe (del paziente) geneticamente corrette mediante vettori lentivirali: le cellule autologhe, infatti, riducono conside-

SCOOP SCIENTIFICO

CELLULA CON IL SUO CELLULARE, FOTOGRAFATA NEL FURGONE CELLULARE DEL CARCERE, MENTRE VIENE PORTATA IN CELLA.

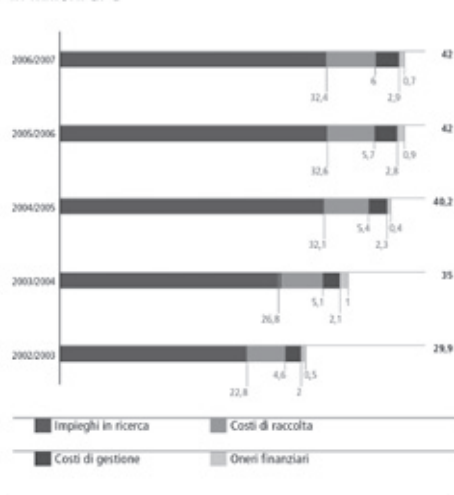


revolmente i rischi legati al trapianto da donatore, mentre la produzione di una quantità sopra-fisiologica dell'enzima aumenta la possibilità di correggere il difetto enzimatico nei tessuti malati, ed in particolare nel sistema nervoso. La sicurezza e l'efficacia di questo approccio sono state dimostrate dai ricercatori dell'HSR-TIGET nel modello pre-clinico di malattia, in cui sono state documentate la prevenzione e la correzione dei segni e sintomi della patologia a seguito del trattamento. Parallelamente, i ricercatori hanno incrementato le loro conoscenze sulla malattia e delineato la sua storia naturale. Alla luce delle informazioni così ottenute è stato quindi implementato un protocollo clinico di terapia genica per il trattamento dei pazienti LDM. Come previsto dai criteri della sperimentazione in ambito pediatrico, lo studio è volto alla valutazione non solo della sicurezza, ma anche dell'efficacia del trattamento. Questa sarà analizzata valutando le modalità di progressione della malattia nei pazienti sottoposti a terapia genica rispetto a quelle della popolazione LDM di controllo da noi valutata nell'ambito dello studio

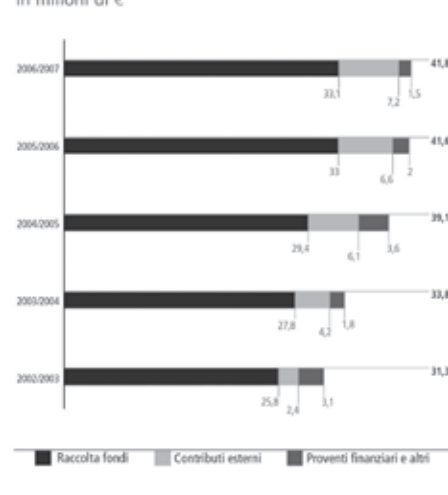
di storia naturale della malattia. Il reclutamento dei pazienti è internazionale e si prevede di includere nel trial 8 pazienti nei prossimi 3 anni. Tale esperienza ha richiesto dieci anni di ricerca pre-clinica e clinica, un ingente sforzo economico ed è esemplifica-

tiva del lungo, difficile, ma doveroso percorso che può portare delle nuove proposte di cura dai laboratori di ricerca sino al letto del paziente. Le risorse che hanno sostenuto questo percorso provengono principalmente dalla Fondazione Telethon.

ANDAMENTO DEGLI IMPIEGHI
in milioni di €



ANDAMENTO DEI PROVENTI
in milioni di €



La Leucodistrofia Metacromatica



Che cos'è e come si manifesta?

La leucodistrofia metacromatica è una malattia neurodegenerativa progressiva, appartenente al gruppo delle malattie lisosomiali e causata dal deficit di un enzima deputato al metabolismo di una categoria di sostanze chiamate sulfatidi. La malattia è caratterizzata dall'accumulo di sulfatidi in alcuni tessuti dell'organismo, in particolare nella guaina mielinica, una struttura che avvolge le cellule nervose. A seconda dell'età di insorgenza e della gravità dei sintomi, si distinguono quattro principali forme cliniche: tipo tardo-infantile (insorgenza tra i sei mesi e i due anni); tipo giovanile precoce (insorgenza a 4-6 anni); tipo giovanile tardivo (insorgenza a 6-12 anni); tipo adulto (insorgenza dopo i 12-16 anni). Tutte le forme comportano un progressivo deterioramento – anche se di differente gravità – delle funzioni motorie e neurocognitive. Le forme infantili e giovanili sono le più gravi e sono in genere letali.

Come si trasmette?

La malattia è di solito dovuta a mutazioni del gene codificante per l'enzima lisosomiale arilsulfatasi A (Arsa). Si trasmette con modalità autosomica recessiva: i genitori sono portatori sani delle mutazioni ed hanno il 25% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei figli. In alcuni pazienti, il deficit non riguarda l'arilsulfatasi A ma un'altra proteina coinvolta nel metabolismo dei sulfatidi (Sap-B).

Come avviene la diagnosi?

Viene effettuata sulla base dell'osservazione clinica e di esami strumentali e di laboratorio, tra cui il dosaggio dell'attività enzimatica dell'Arsa, che può esser effettuato su cellule del sangue o della pelle, il dosaggio dei sulfatidi non metabolizzati nelle urine, la misurazione della velocità di conduzione nervosa e l'analisi genetica con ricerca delle mutazioni del gene Arsa. Le tecniche di neurovisualizzazione (tomografia e risonanza magnetica) evidenziano anomalie nella sostanza bianca del cervello. Nelle gravidanze a rischio, può essere effettuata la diagnosi prenatale tramite villocentesi o amniocentesi. Nelle famiglie a rischio, il dosaggio dell'attività Arsa può essere utile per l'identificazione dei portatori sani.

Quali sono le possibilità di cura attualmente disponibili?

Al momento, non esiste una terapia risolutiva. In alcuni casi selezionati, viene proposto il trapianto di midollo osseo o di cellule staminali da cordone ombelicale, che può stabilizzare le funzioni neurocognitive. Nell'aprile del 2010, ha preso il via presso l'Istituto Telethon di Milano la sperimentazione della terapia genica su pazienti ancora asintomatici.

La ricerca dell'istituto "Mario Negri"

Annamaria Vezzani

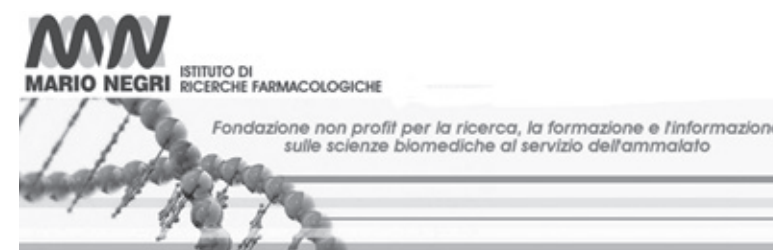
PhD Laboratory Experimental Neurology, Head Dept of Neuroscience
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

Silvio Garattini

Fondatore e direttore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

La terapia genica nell'epilessia

In questo ambito, la ricerca ha svolto negli ultimi 10 anni diversi studi in modelli sperimentali con rilevanza clinica, volti a dimostrare se approcci di terapia genica potessero essere considerati di potenziale applicazione clinica, e quindi rappresentare una realistica alternativa terapeutica almeno per alcuni tipi di epilessia.



L'epilessia è una malattia neurologica caratterizzata dalla presenza di episodi accessuali (le crisi) che si ripetono in modo apparentemente spontaneo nel tempo. Le basi fisiologiche consistono in una persistente ed eccessiva eccitabilità delle cellule nervose (neuroni) che determina l'occasionale generazione di scariche elettriche che sottendono alla comparsa delle crisi epilettiche. L'epilessia è stata descritta già nel trattato di medicina babilonese, compilato tra gli anni 1067-1046 a.C., dove le sue principali espressioni cliniche sono accuratamente descritte. Si stima che, sul territorio nazionale, i soggetti affetti da epilessia siano circa 500.000. In circa il 30% dei casi, le crisi non rispondono al trattamento con i farmaci anticonvulsivanti disponibili. Questa condizione determina una situazione che incide negativamente sulla qualità della vita del paziente e ha un elevato costo sociale. La terapia chirurgica nell'epilessia è attuabile solo nel 10% circa dei casi di epilessie farmacoresistenti. I farmaci anticonvulsivanti disponibili per il trattamento delle crisi sono basati sulla soppressione dei sintomi. Non ci sono trattamenti che possano modificare favorevolmente il processo patologico nei pazienti con un aumentato rischio di sviluppare epilessia per una predisposizione genetica o per un acquisito danno cerebrale, o in pazienti con un'evoluzione progressiva dell'epilessia. Bisogna inoltre considerare che i farmaci anticonvulsivanti disponibili hanno numerosi effetti collaterali. Esiste quindi la necessità urgente di sviluppare nuove strategie terapeutiche, rivolte, in particolare, alle epilessie farmacoresistenti. In questo ambito, la ricerca sperimentale ha condotto, negli ultimi 10 anni, diversi studi in modelli sperimentali con rilevanza clinica, volti a dimostrare se approcci di terapia genica potessero essere considerati di potenziale applicazione clinica, rappresentando, quindi, una realistica alternativa terapeutica, almeno per alcuni tipi di epilessia. La terapia genica consiste nel trasferimento e nell'espressione di un gene (una sequenza di DNA), che codifica una proteina con potenziale terapeutico, in un tessuto bersaglio. Per trasferire questo materiale genetico si possono utilizzare diverse metodiche. Quella più efficace ed utilizzata fino ad

ora consiste nell'impiego dei cosiddetti "vettori virali" che possono veicolare i geni di interesse nelle cellule dei tessuti. Questi vettori sono innocui in quanto, pur derivando da particelle virali, sono stati modificati per annullarne gli aspetti patologici di infettività. La terapia genica rappresenta essenzialmente un intervento che altera il fenotipo di una cellula determinando la produzione di un composto esogeno all'organismo oppure di una sostanza endogena che viene, ad esempio, sintetizzata in quantità maggiori o minori di quelle fisiologiche. Gli studi preclinici in modelli di epilessia nel topo hanno utilizzato una selezione di "geni terapeutici" (ad esempio, neuropeptidi, come il neuropeptide Y, la galanina o l'adenosina) con proprietà inibitorie sull'eccitabilità neuronale, che sono stati iniettati nelle aree cerebrali di insorgenza o generalizzazione delle crisi. Questi interventi hanno dimostrato una significativa produzione, a lungo termine, delle molecole terapeutiche nei neuroni, associata ad una drastica diminuzione delle crisi, stabilendo quindi una prova di principio dell'efficacia anticonvulsivante di questa nuova terapia. Questo tipo di strategia terapeutica è, in prima istanza, potenzialmente applicabile solo alle epilessie cosiddette "focali", dove cioè si possa individuare una precisa zona nel cervello nella quale le crisi epilettiche originano. Infatti, la terapia genica sviluppata nei modelli sperimentali prevede l'applicazione locale del gene terapeutico con tecniche chirurgiche, non essendo per ora disponibili metodologie meno invasive per ottenere l'effetto terapeutico desiderato. I risultati sperimentali, seppure promettenti, richiedono ancora studi di approfondimento, sia per migliorare l'efficacia anticonvulsivante della terapia, sia per valutare il rapporto rischio/beneficio di questo nuovo approccio terapeutico e la sua potenziale tossicità. Finora, gli studi condotti utilizzando il neuropeptide Y come gene terapeutico non hanno evidenziato nell'animale da laboratorio effetti collaterali significativi o la produzione di anticorpi contro il vettore virale tali da inattivarne la capacità di veicolare il gene terapeutico. Applicazioni cliniche di terapia genica nel SNC sono state per ora sviluppate per malattie neurologiche come il Parkinson e l'Alzheimer, per alcuni tumori, malattie ereditarie monogeniche (fibrosi cistica) e malattie genetiche come "Canavan e Batten diseases". Diversi trials clinici sono inoltre attualmente in corso (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=gene+therapy>). C'è quindi speranza che in futuro approcci di terapia genica siano clinicamente applicabili anche per controllare le crisi nell'epilessia resistente ai farmaci.

Giuseppe Remuzzi
Direttore della Divisione di Nefrologia e Dialisi degli Ospedali Riuniti di Bergamo
Susanna Tomasoni
Ariela Benigni
Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Bergamo

Come prevenire il rigetto cronico

Si potrà ridurre e/o sospendere la terapia immunosoppressiva nei pazienti trapiantati evitando gli effetti collaterali della terapia stessa. Ne beneficeranno soprattutto coloro che hanno ricevuto un trapianto in giovane età e che ad oggi sviluppano nel 100% dei casi tumori a causa della somministrazione prolungata dei farmaci antirigetto.

Chi viene sottoposto ad un trapianto (di rene, cuore o fegato) ha oggi 90 probabilità su 100 di stare bene, ad un anno dall'intervento chirurgico. Ma i risultati a lungo termine - 10/15 anni - non sono così buoni. È perché i farmaci antirigetto che si usano adesso hanno eliminato quasi del tutto il rigetto acuto (quello che si verifica entro un mese dal trapianto), ma non sanno contrastare quello che i medici chiamano rigetto cronico, una forma di danno progressivo all'organo che si manifesta negli anni e porta pian piano alla perdita della funzione del rene (o del cuore o del fegato). Si deve così ricorrere ad un nuovo trapianto o, nel caso del rene, tornare alla dialisi. Tra le cause immunologiche alla base del rigetto cronico, c'è l'attivazione delle cellule T, mediata dal processo di riconoscimento dell'alloantigene e dall'attivazione di segnali di costimolazione, tra cui, il più importante è quello tra il CD28 e il B7. Il blocco di questo sistema di costimolazione determina un effetto significativo sulla sopravvivenza dell'organo trapiantato. Studi effettuati dai ricercatori del Mario Negri di Bergamo hanno infatti dimostrato che la somministrazione sistemica di CTLA4lg umana - una proteina di fusione in grado di prevenire l'interazione tra il CD28 e il B7 - in aggiunta a basse dosi di ciclosporina, riduce l'incidenza del rigetto acuto nei roditori, aumentandone significativamente la sopravvivenza. Questa molecola non è però risultata altrettanto efficace nei primati non umani, a causa di una minore affinità della molecola per il B7. Si è cercato di aumentare la potenza biologica del CTLA4lg ed è stato ottenuto il LEA29Y (Belatacept), che differisce dal CTLA4lg per due soli amminoacidi. Il Belatacept si è rivelato più efficace del CTLA4lg nel prolungare la sopravvivenza del rene trapiantato nei primati non umani e nell'uomo. Tuttavia, non riduceva l'incidenza di infezioni opportunistiche e neoplasie, manifestazioni tipiche di una immunosoppressione sistemica, rispetto alla terapia convenzionale. Potrebbe però bastare un

piccolo ritocco ai geni dell'organo da trapiantare per scongiurare che il malato ricevente si ritrovi, a distanza di qualche anno, nella situazione di partenza. E per evitargli le cure antirigetto, di cui attualmente non si può fare a meno, ma che lo espongono al rischio di infezioni e tumori. Dopo l'espianto, l'organo può essere ingegnerizzato in laboratorio con il trasferimento di un gene che lo rende capace di difendersi dall'attacco del sistema immune del ricevente senza ricorrere alla terapia immunosoppressiva. Alcuni anni fa, i ricercatori dell'Istituto Mario Negri di Bergamo hanno dimostrato, in uno studio sperimentale, che il trasferimento del gene che forma la proteina CTLA4lg nel rene dell'animale donatore, prima del trapianto, riduce, ma solo lì dove serve, l'attivazione del sistema immune, responsabile del rigetto. Il gene immunomodulatore, trasportato da un virus inattivo - un virus adeno-associato (AAV) in grado di indurre una duratura espressione del transgene senza segni evidenti di risposta infiammatoria e/o immune - fa sì che la proteina si esprima nel rene per un tempo lungo. Il rene così modificato viene trapiantato in un animale incompatibile senza somministrare altra terapia immunosoppressiva sistemica. Se si pratica lo stesso trapianto senza terapia genica, gli animali sviluppano, nel tempo, rigetto cronico. Ma quelli che hanno ricevuto il rene modificato con CTLA4lg non ne presentano segni. L'espressione di CTLA4lg fa sì che quando i linfociti T del ricevente penetrano, attraverso il circolo sanguigno, nell'organo estraneo, questa proteina, prodotta dalle cellule del rene modificato, li paralizzava, impedendo che innescino la reazione immunitaria. Anzi, fa sì che parte di loro si trasformino in cellule regolatorie, capaci di tenere a bada gli altri linfociti che arriveranno in seguito. Il lavoro dei ricercatori del Mario Negri ha aperto una strada nuova per un problema ancora irrisolto nella medicina del trapianto. Questi studi possono avere applicazioni importanti per migliorare la cura del

trapianto nell'uomo. Prima di pensare all'uomo, servono però ulteriori verifiche precliniche. Questo è l'obiettivo di un progetto triennale (2010-2012) che sarà sviluppato da un network di tre centri: l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Bergamo (che è anche Centro Coordinatore), il Consorzio per la Ricerca sul Trapianto di Organi, Tessuti, Cellule e Medicina Rigenerativa (CORIT) di Padova, il Centro Internazionale di Ingegneria Genetica e Biotecnologia (ICGEB) di Trieste. Utilizzando un modello di rigetto cronico messo a punto nei primati, i tre centri di ricerca impiegheranno vettori virali nuovi e studieranno l'efficacia del trasferimento genico di LEA29Y nell'impedire il rigetto cronico nel trapianto di rene, che rappresenta un paradigma per le future applicazioni in tutti gli altri trapianti di organi solidi. Se i risultati saranno positivi, si avrà un enorme impatto socio-economico. Si potrà ridurre e/o sospendere la terapia immunosoppressiva nei pazienti trapiantati, evitando gli effetti collaterali della terapia stessa. Di questo approccio beneficeranno soprattutto coloro che sono stati sottoposti ad un trapianto in giovane età e che svilupperanno tumori nel 100% dei casi, a causa della somministrazione prolungata dei farmaci antirigetto. La riduzione della terapia immunosoppressiva si tradurrà anche in un forte risparmio per la spesa sanitaria. I costi diretti dei farmaci immunosoppressori, e il costante ricorso ai servizi sanitari, costituiscono, infatti, un onere permanente. A questi vanno aggiunti i costi indiretti, associati alla perdita o alla ridotta capacità di lavoro del paziente. Infine, risultati positivi avranno un impatto socio-economico di rilievo per i Paesi in via di sviluppo, dove non è possibile pensare al trapianto come opzione terapeutica a causa dei costi elevati dei farmaci antirigetto. Se il successo ottenuto nei roditori si confermerà negli animali evolutivamente più vicini all'uomo, la svolta sarà davvero significativa ed il metodo si potrà estendere anche ad altri organi.

Alberto Martini
Professore Ordinario di Pediatria, Università di Genova
Direttore Pediatria II e Reumatologia, Istituto Gaslini Genova

La sicurezza dei farmaci

Le ragioni della scarsità di studi nei bambini sono principalmente dovute al fatto che le malattie pediatriche sono, nella grande maggioranza, malattie rare; essendo rare non rappresentano per l'industria farmaceutica un mercato sufficiente a compensare le spese necessarie a condurre studi clinici controllati.

Ogni farmaco, prima di essere commercializzato, deve essere sottoposto ad una rigorosa serie di studi che ne valutino l'efficacia e la sicurezza. Questi studi, nella grande maggioranza dei casi, sono svolti solo nell'adulto. Proprio per la mancanza di studi appropriati in età pediatrica, oltre il 50% dei farmaci di uso corrente in pediatria (con punte assai superiori in alcune singole specialità pediatriche) non è autorizzato dalla casa produttrice per l'uso in pediatria. La maggioranza dei trattamenti in pediatria impiega, quindi, farmaci la cui efficacia e sicurezza non sono mai state specificamente studiate nel bambino. Questi studi sono viceversa necessari, sia perché il bambino non è "un piccolo adulto", ma un organismo in crescita con un metabolismo che, per alcuni importanti aspetti, differisce da quello dell'adulto, sia perché le malattie del bambino sono spesso diverse da quelle dell'adulto. L'uso di farmaci nel bambino, al di fuori delle indicazioni contenute nella licenza di produzione, è permesso dalla legislazione corrente e viene definito comunemente come impiego "off-label". L'impiego di farmaci "off-label" espone, tuttavia, il bambino a maggiori rischi, sia di effetti collaterali, sia di inefficacia. Inoltre, in assenza di specifiche formulazioni pediatriche, l'aggiustamento della dose valutato su preparazioni farmaceutiche per adulti può causare importanti errori nella dose somministrata e peggiorare i rischi di inefficacia e di effetti collaterali. Le ragioni della scarsità di studi nei bambini sono dovute principalmente al fatto che le malattie pediatriche sono, nella grande maggioranza, malattie rare; essendo rare, non rappresentano per l'industria farmaceutica un mercato sufficiente a compensare le spese necessarie a condurre studi clinici controllati. Problemi addizionali sono rappresentati dalla difficoltà, vista la rarità delle malattie, a radunare in un tempo ragionevole il numero di pazienti sufficiente ad effettuare gli studi e dalla mancanza di metodi specifici e condivisi per la valutazione dell'efficacia del trattamento. Fino ad alcuni anni fa, quindi, i nuovi farmaci che venivano approvati per uso nell'adulto erano impiegati nel bambino aggiustando la dose in base al peso e senza alcuna prova della loro sicurezza ed efficacia, che rimaneva aneddotica e basata sulla esperienza dei singoli centri. Oggi, questa situazione è, per fortuna, radicalmente cambiata grazie all'approvazione, da parte della Food and Drug Administration (FDA) e della European Medicines Agency (EMA) (le agenzie regolatorie, rispettivamente americana ed europea, che presiedono all'immissione in commercio dei farmaci) della cosiddetta "regola pediatrica". Questa norma prevede che, se un'industria intende registrare un nuovo farmaco per uso nell'adulto, deve fornire dati sulla sua sicurezza ed efficacia anche nel bambino, se nel bambino esiste una malattia simile a quella per cui viene chiesta la registrazione nell'adulto. A fronte di questa richiesta, come compenso per le maggiori spese, l'industria ottiene alcune facilitazioni, tra cui la più importante è un prolungamento di 6 mesi del brevetto. La reumatologia pediatrica è stata tra le prime specialità pediatriche a trarre immediato vantaggio dall'applicazione della regola pediatrica, poiché si era già dotata degli strumenti necessari per potere rapidamente effettuare gli studi. Infatti, nel 1996 avevo fondato, con il mio collaboratore Nicola Ruperto, una rete internazionale, denominata Pediatric Rheumatology Internatio-

nal Trial Organization (PRINTO, www.printo.it), che comprende i centri di reumatologia pediatrica di oltre 52 diversi Paesi. La rete ha la sua sede direzionale presso la Pediatria II e Reumatologia dell'Istituto Gaslini di Genova ed è nata con l'obiettivo di facilitare e coordinare lo sviluppo, la gestione e l'analisi degli studi sui farmaci nelle malattie reumatiche del bambino. La stretta collaborazione di PRINTO con un'analoga rete attiva nel Nord America (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group o PRCSG) coinvolge tutti i centri di reumatologia pediatrica del mondo, il che rende possibile radunare in breve tempo un congruo numero di pazienti anche per le malattie reumatiche pediatriche più rare. PRINTO e il PRCSG hanno inoltre elaborato insieme gli strumenti specifici che servono per valutare l'efficacia dei farmaci nelle malattie reumatiche del bambino. L'esistenza della regola pediatrica, la possibilità di reclutare facilmente i pazienti, la disponibilità di strumenti specifici per valutare l'effetto dei farmaci, hanno permesso a PRINTO e al PRCSG di effettuare negli ultimi anni gli studi controllati necessari per valutare nell'artrite idiopatica giovanile l'efficacia e la sicurezza dei nuovi farmaci approvati per la terapia dell'artrite reumatoide dell'adulto (malattia assai diversa da quella del bambino). Questi farmaci hanno così potuto essere approvati per l'uso anche nel bambino ed essere messi in commercio con dosi e formulazioni adeguate. Oggi, grazie all'approvazione della regola pediatrica ed all'esistenza di grandi reti internazionali come PRINTO, i bambini con malattie reumatiche hanno finalmente la stessa possibilità degli adulti di essere trattati con farmaci la cui sicurezza ed efficacia è stata stabilita attraverso rigorosi studi controllati. PRINTO, grazie ad un finanziamento della Comunità Europea, ha anche creato un sito web per le famiglie (<http://www.printo.it/pediatric-rheumatology>). In questo sito, i genitori dei bambini con malattie reumatiche possono trovare, in 50 lingue diverse, informazioni sulle varie malattie, oltre che sui centri di reumatologia pediatrica e sulle associazioni di genitori che esistono in ognuna delle nazioni afferenti a PRINTO. Il sito viene visitato quotidianamente da oltre 10.000 utenti provenienti da 130 diversi Paesi.

DERIVAZIONE DEL TERMINE
"CELLULE STAMINALI"

STAMMI LONTANO
DA QUELLE RICERCHE...



Leonardo Santi

Professore Emerito Università di Genova,

Presidente Comitato Nazionale per la biosicurezza, le biotecnologie e le Scienze della Vita,
Presidenza del Consiglio dei Ministri

Nuove tecnologie per le scienze della vita

Nei Paesi industrializzati, gli agenti infettivi tornano ad affacciarsi in modo sempre più minaccioso, emergendo in gran numero come nuove entità o mostrando progressivi fenomeni di adattamento ai presidi antibiotici. La fitta rete di interconnessioni e interdipendenze socio-economiche tra Paesi sviluppati, parzialmente sviluppati e in via di sviluppo, causa una miriade di occasioni di trasmissione delle infezioni.

Malattie rare e malattie neglette hanno registrato, sino a qualche anno fa, uno scarso impegno da parte dell'industria farmaceutica per il limitato commercio di farmaci eventualmente messi a punto. Le malattie rare, pur interessando nel loro complesso un numeroso gruppo di malati, sono caratterizzate da una notevole frammentazione di singole patologie, coinvolgendo ciascuna un limitato numero di soggetti. Le industrie non potevano quindi coprire le elevate spese per le ricerche industriali e per i costi di produzione. Per quanto concerne le malattie neglette (NTDs), largamente diffuse in Paesi poveri, anche in questo caso i costi per realizzare medicamenti efficaci non trovano copertura delle spese eventualmente sostenute da parte di possibili acquirenti privi di disponibilità economiche, sia pure contando su aiuti da parte di Paesi più ricchi. Il loro potenziale mercato è insufficiente per attirare investimenti per la ricerca e lo sviluppo di nuove medicine: su un totale di 1.393 farmaci sviluppati tra il 1975 ed il 1999, solo 13 (1%) hanno riguardato queste malattie. Spesso, i farmaci sono obsoleti, hanno gravi effetti collaterali, sono inefficaci per insorgenza di farmaco-resistenze. La situazione si è però modificata o, almeno, è in fase di cambiamento. Vi sono difficoltà nell'identificare nuovi farmaci di largo impiego, per cui è ragionevole percorrere nuove strade, si sviluppano ricerche nel settore delle biotecnologie, realizzate prevalentemente nelle Università e in Centri di ricerca, con possibile abbattimento degli elevati costi industriali e, infine, vi è possibilità che metodologie scientifiche necessarie per ottenere prodotti utili per molte patologie rare possano essere utilizzate anche per patologie a più ampia diffusione (markers diagnostici, fasi intermedie per la messa a punto di farmaci, ecc.).

Si possono quindi ottenere altre possibili indicazioni terapeutiche, mentre elemento favorevole da considerare è la probabilità di successo misurata per i progetti di ricerca e sviluppo sulle malattie rare: più che doppia rispetto a quella delle patologie più diffuse. Per quanto riguarda le malattie neglette, è da rilevare che ormai anche i Paesi economicamente sviluppati sono esposti alla diffusione di patologie un tempo quasi esclusivamente prevalenti in Paesi economicamente più arretrati. Trattandosi, pertanto, in questo caso, di malattie a notevole diffusione, esse devono essere affrontate in modo organico nell'ambito dei programmi di "medicina globale". Lo stesso Presidente degli Stati Uniti d'America ha recentemente fatto presente (Statement by the President on Global Health Initiative) che la trasmissione delle malattie infettive avviene oggi con maggiore rapidità e senza limiti geografici, per cui è indispensabile controllare questa emergenza sanitaria in modo coordinato tra i vari Paesi. Nei Paesi industrializzati, gli agenti infettivi tornano infatti ad affacciarsi in modo sempre più minaccioso, emergendo in gran numero come nuove entità o mostrando progressivi fenomeni di adattamento ai presidi antibiotici. La fitta rete di interconnessioni e interdipendenze socio-economiche tra Paesi sviluppati, parzialmente sviluppati ed in via di sviluppo, causa una miriade di occasioni di trasmissione delle infezioni. Di conseguenza, le malattie infettive si diffondono più rapidamente di quanto si sia mai verificato in passato, come dimostrano i recenti eventi epidemici causati da influenza aviaria, suina, SARS, febbre del Nilo, tubercolosi farmaco-resistente e salmonellosi. Alcune malattie infettive che sembravano limitate ai Paesi in cui sono endemiche rappresentano attualmente un autentico problema per la salute glo-

bale. In Europa sono stati riscontrati alcuni casi di Ebola, terribile malattia tropicale finora limitata ad un'area ristretta dell'Africa centrale. Sono sempre più numerosi i casi di febbre emorragica "dengue", febbre gialla e "Chikungunya" (virus trasmesso dalle punture di insetti), malattie endemiche in alcune zone tropicali che vengono oggi importate in Europa e Nord America dagli stranieri e dagli emigranti. Sempre più frequenti, infine, sono i casi di Leishmaniosi. Il Rapporto conclusivo approvato dal Summit dei Paesi del G8, riunitosi a L'Aquila lo scorso anno, sotto la Presidenza italiana, ha previsto specifici interventi da parte degli Stati membri e dei Paesi associati per contrastare in modo organico queste patologie, facendo proprie le risultanze dell'incontro del Gruppo della Sanità composto dai rappresentanti dei Paesi G8 organizzato dal Comitato Nazionale per la biosicurezza, le biotecnologie e le Scienze della Vita della Presidenza del Consiglio dei Ministri, incontro che ha avuto luogo presso il Ministero degli Esteri nel mese di aprile dello scorso anno. Nel corso di questa riunione venne infatti evidenziato il devastante impatto socio-economico di queste patologie che interessano oltre un miliardo di persone in 149 Paesi. Le NTDs sono malattie prevalentemente croniche e possono persistere per decenni, causando una progressiva disabilità nei soggetti affetti. Si manifestano soprattutto in aree rurali e possono compromettere la crescita e lo sviluppo intellettuale dei bambini, riducendo drasticamente la capacità produttiva dei nuclei familiari già ai limiti della sussistenza. Annualmente, si stima che oltre mezzo milione di decessi sia dovuto alle NTDs ed un numero molto maggiore di morti derivi dagli effetti secondari. Inoltre, se si considerano i disability-adjusted life-years (DALYs), che rappresentano la perdita

Possibili applicazioni di prodotti per terapia cellulare e genica

Riparazione di danni del sistema nervoso

L'uso di cellule endoteliali o staminali in grado di secernere NGF o altri fattori di crescita dopo terapia genica per indurre la proliferazione neuronale è una delle tante possibili alternative. Il trapianto di cellule di origine fetale o amplificate in vitro ha fornito risultati incoraggianti per fermare, se non riparare, i danni in malattie degenerative come il Parkinson. I traumi alla spina dorsale ed al midollo spinale comportano spesso la perdita dei segnali dalla periferia (ascendenti) e dal cervello (discendenti) senza una prospettiva di recupero funzionale. Ulteriormente, la formazione di tessuto cicatriziale impedisce la riparazione del danno e la ricostruzione delle connessioni nervose. Il possibile trapianto nel punto del trauma di cellule staminali neurali od emopoietiche o mesenchimali transfettate o meno con i geni di fattori di crescita neurotrofici potrebbero costituire un approccio efficace.

Riparazione del miocardio dopo infarto

Dopo un infarto del miocardio, la zona in cui viene a mancare l'irrorazione sanguigna da parte dei capillari ostruiti va incontro ad un rapido processo degenerativo ed il miocardio viene sostituito da tessuto cicatriziale. Per evitare la formazione del tessuto cicatriziale, è essenziale una rapida rivascularizzazione del tessuto e la proliferazione dei precursori per la ricostruzione del miocardio. Sono necessari l'espressione di fattori angiogenici e proliferativi che potrebbero essere ottenuti sia da geni transfettati, sia dalla diretta inoculazione di cellule. Una delle terapie proposte consiste nell'inserzione di nuovo tessuto muscolare prodotto in vitro a partire da cellule staminali o coltivate in vitro del paziente. Sebbene vi siano risultati incoraggianti, in termini di sopravvivenza e recupero della funzionalità, non vi sono ancora delle spiegazioni sul meccanismo di azione o su quali siano le cellule con maggiore efficacia terapeutica.

Riparazione di epitelio distrutto in seguito a trauma (ferite, bruciature)

La produzione di tessuti sostitutivi dell'autotrapianto di pelle ha permesso di trattare soggetti che, per l'estensione delle ferite o delle bruciature, sarebbero deceduti. In particolare, la disponibilità di tessuto epiteliale derivato dai frammenti di pelle scartati durante la circoncisione, permette di avere sempre disponibile una "pelle artificiale", che viene sostituita successivamente con un tessuto autologo.

Trapianto della cornea

Per i pazienti che, in seguito a traumi o a degenerazione avevano subito danni alla cornea, non esistevano trattamenti alternativi ad un trapianto. Oggi, lo strato epiteliale può essere ricostruito in vitro, sia da cellule autologhe, sia da donatori eterologhi.

Cartilagini ed articolazioni

Lo sviluppo di substrati artificiali in cui includere i progenitori, o i condrociti stessi, coltivarli in vitro e quindi impiantarli in vivo per la ricostituzione del menisco danneggiato sta diventando una possibile alternativa alla progressiva degenerazione. Una sorta di sostituzione con articolazioni artificiali. La degenerazione del disco intervertebrale è una patologia in forte incremento, legata a stili di lavoro non corretti, ma anche all'aumentata età media. L'uso di vettori genetici per l'espressione di fattori di crescita o di segnali che alterino il metabolismo della cartilagine stessa è una delle terapie proposte che si trova nella fase di sperimentazione nei modelli animali.

Ricostruzione di ossa distrutte da traumi o rimosse in seguito a tumori

La possibilità di coltivare in vitro i precursori degli osteociti e lo sviluppo di nuove matrici ha reso possibile ottenere la ricrescita ossea con una forma corretta ed in tempi abbreviati. L'uso di cellule staminali emopoietiche e mesenchimali transfettate in vitro, in modo tale da produrre i fattori di crescita necessari per la rapida ricrescita, è anche possibile, ed in corso di sperimentazione.

Diabete di tipo I e pancreas

Il diabete di tipo I è causato da una reazione autoimmune contro le cellule beta del pancreas ed è caratterizzato dalla mancanza di insulina. La natura monocellulare di questa malattia ne fa un bersaglio ideale per una terapia cellulare basata sulla ricostituzione della popolazione mancante. L'uso di cellule eterologhe e la presenza di una reazione autoimmune ha suggerito di separare le cellule ottenute da prelievi autoptici e di incapsularle. Inoltre, da cellule staminali embrionali ed autologhe, potrebbero essere ottenute in vitro cellule beta pancreatiche. Pancreas artificiali contenenti cellule di origine eterologa o autologa potrebbero essere usati in futuro per curare o alleviare i sintomi.

Immunoterapie antitumorali

I primi studi pionieristici effettuati stimolando la popolazione linfocitaria con Interleuchina 2 hanno riportato un successo limitato dall'estrema tossicità del trattamento. Per incrementare la specificità, i linfociti associati al tumore sono stati estratti, amplificati in vitro e quindi inoculati. Tuttavia, questo approccio è limitato dalla breve emivita dei linfociti T attivati in vivo, in assenza della stimolazione fornita dalle cellule che presentano gli antigeni. Le cellule dendritiche possono essere trattate con antigeni specifici per il tumore e quindi iniettate in vivo, dove possono attivare linfociti citotossici specifici per gli antigeni tumorali. Un'alternativa all'uso di cellule dendritiche consiste nel trattamento con esosomi derivati da cellule dendritiche trattate con il lisato di cellule tumorali. E' stato inoltre proposto di utilizzare cellule staminali mesenchimali con cellule in grado di presentare antigeni e stimolare una risposta immunitaria. Infine, una ancor maggiore specificità potrebbe essere ottenuta attraverso l'uso di cellule modificate geneticamente per esprimere specifici anticorpi od antigeni.

Tessuto muscolare

L'inoculazione in situ di cellule staminali, progenitori o precursori delle fibre muscolari potrebbe costituire una terapia, avendo a disposizione un numero di cellule sufficiente. A questo scopo, la coltura in vitro dei progenitori potrebbe condurre ad una terapia efficace. Patologie con un alto impatto sulla qualità della vita come le disfunzioni erettile, potrebbero essere trattate con una miscela di prodotti innovativi. Malattie come la sclerosi laterale amiotrofica, che comportano la progressiva degenerazione dei neuroni che innervano il tessuto muscolare, potrebbero essere trattate con il trapianto di cellule staminali. Il differenziamento in cellule nervose o la presenza di segnali di sopravvivenza cellulare potrebbe portare al recupero delle fibre scomparse e, quindi, al rallentamento della progressione di questa malattia.

LA CHIESA RIBADISCE IL SUO NO ALLA CLONAZIONE



di anni di vita a causa di una disabilità o per morte prematura dovuta ad una malattia, emerge un quadro nel quale le NTDs rappresentano una delle maggiori cause di riduzione delle aspettative di vita a livello mondiale (57 milioni di DALYs per anno). In Italia è stato quindi approvato, nell'ambito del programma "Industria 2015", uno specifico progetto sulle "Nuove Tecnologie per le Scienze della Vita", incentrato su "malattie rare e malattie neglette", progetto per cui è previsto un finanziamento da parte del Ministero per lo Sviluppo Economico e che potrebbe incentivare attività produttive da parte di aziende italiane in sinergia con Università e Centri di ricerca. Tenuto conto dell'attuale situazione di congiuntura economica, sarebbe importante che questo progetto potesse essere avviato anche per consentire una reale possibilità competitiva alle PMI nazionali ed un impatto sociale di notevole spessore.

TERAPIA GENICA



Roberto Giampieretti

Dirigente ingegnere presso l'Azienda ULSS n. 9 Treviso, Regione Veneto
Esperto Nazionale Distaccato¹ presso la Commissione Europea, DG INFSO, ICT for Health

Lo sviluppo della Sanità digitale

In un'Europa che sta invecchiando, dove una fascia sempre più ampia della popolazione vive affetta da patologie croniche, le applicazioni di Sanità Elettronica – e di Telemedicina in particolare – possono essere strumenti determinanti a disposizione dei sistemi sanitari nazionali per rispondere ad una domanda di servizi destinata a crescere più rapidamente delle risorse disponibili.

A partire dagli anni '90, la digitalizzazione dei processi in Sanità ha posto le basi per la progressiva de-materializzazione della documentazione clinica ed amministrativa che accompagna l'erogazione delle prestazioni sanitarie. Soluzioni organizzative che sfruttano le tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT²) rendono disponibili – dove servono e nel momento in cui servono – gli innumerevoli elementi informativi e documentali che costellano lo svolgimento delle attività di diagnosi, cura e riabilitazione. I benefici che ne conseguono sono ampi. Gli operatori sanitari trovano nella digitalizzazione dei processi strumenti concreti ed incisivi per migliorare la qualità e la portata dei servizi erogati, in un contesto di risorse limitate rispetto a bisogni crescenti ed irrinunciabili. Per il cittadino, la facoltà di accedere ad un sistema documentale "paperless" aggiunge al beneficio di ricevere una migliore assistenza sanitaria – più sicura, meno affetta, probabilisticamente, da possibili errori medici – il vantaggio di vedere facilitato il proprio compito da "buon padre di famiglia": raccogliere ed organizzare in un "fascicolo sanitario" lo storico della documentazione medica propria e dei propri cari, generata nel corso del tempo, in modo da disporre e renderla disponibile agli operatori sanitari che di volta in volta si trovano ad assisterlo, affinché possano intervenire assumendo decisioni adeguatamente informate. La realizzazione del Fascicolo Sanitario Elettronico (in inglese: Electronic Health Record, EHR) rappresenta un obiettivo tecnologico ed organizzativo che numerosi sistemi sanitari, regionali e nazionali, si stanno ponendo nell'ambito delle proprie strategie di "eHealth"³. Si tratta di rendere interoperabili i sistemi informativi clinici dei diversi erogatori di prestazioni sanitarie attivi sul territorio di riferimento (ospedali, ambulatori, laboratori, medici di famiglia) in modo tale da realizzare un sistema informativo "paziente-centrico". Per ogni utente dei servizi sanitari di quel territorio, deve essere reso accessibile – in tempo

reale e nel rispetto della privacy – lo storico della documentazione sanitaria prodotta presso gli erogatori partecipanti al sistema. Se dal punto di vista tecnologico le soluzioni non mancano, ciò che risulta problematico è l'impatto organizzativo della realizzazione di un sistema EHR su ampia scala (scala regionale innanzitutto, quindi nazionale ed europea), anche a causa dei caratteri di frammentarietà ed eterogeneità dei diversi quadri normativi di riferimento. Più in generale, in un'Europa che sta invecchiando, dove una fascia sempre più ampia della popolazione vive affetta da patologie croniche, le applicazioni di Sanità Elettronica – e di Telemedicina, in particolare – possono divenire strumenti determinanti a disposizione dei sistemi sanitari nazionali per rispondere ad una domanda di servizi destinata a crescere più rapidamente delle risorse disponibili. La Commissione Europea finanzia da vent'anni azioni di ricerca e sviluppo nel settore delle applicazioni di ICT per la Sanità, avendone da tempo riconosciuto l'alto potenziale. Oggi, l'obiettivo della Commissione è quello di esercitare la leadership nel processo comunitario di sfruttamento su larga scala di tale potenziale. La Commissione Europea riconosce, in particolare, che la Telemedicina può migliorare l'accesso all'assistenza medica specializzata in settori che soffrono di penuria di personale qualificato o in cui è difficile l'accesso ai servizi sanitari. Tra le applicazioni di Telemedicina, il Telemonitoraggio può migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da malattie croniche, riducendo la frequenza e la durata dei ricoveri ospedalieri. Servizi come la Tele-radiologia ed il Teleconsulto possono contribuire a ridurre le liste d'attesa e ad ottimizzare l'uso delle risorse disponibili, rendendo possibili aumenti di produttività. Ad esempio, in Veneto, il servizio di Teleconsulto Neurochirurgico ha consentito una riduzione del 60% degli spostamenti inappropriati dei pazienti con trauma cranico dai dipartimenti di emergenza-urgenza degli ospedali non dotati di neurochirurgia ai

sei centri regionali di alta specializzazione che ne sono dotati. Si è risposto all'esigenza dei medici di Pronto Soccorso di poter disporre di una consulenza neurochirurgica tempestiva su pazienti connotati da urgenza, per i quali, prima dell'introduzione del Teleconsulto, veniva previsto, di default, il trasferimento tempestivo presso il centro di alta specializzazione più vicino. Malgrado il potenziale offerto dalle soluzioni di Telemedicina, e nonostante la maturità tecnica delle diverse applicazioni, il ricorso a tali soluzioni è ancora limitato e lo scenario d'impiego presenta tuttora un alto grado di frammentazione. Sebbene le autorità sanitarie nazionali degli stati membri dell'Unione Europea abbiano affermato il loro impegno per una più vasta adozione dell'ICT in Sanità, la maggior parte delle iniziative in questo settore è costituita da progetti indipendenti di piccola scala, non integrati nel sistema generale dell'ordinaria assistenza sanitaria al cittadino. A partire dal 2004, con la pubblicazione del piano strategico noto come "eHealth Action Plan" (COM 2004 356), la Commissione Europea ha intensificato le proprie azioni di policy-development nel settore dell'eHealth. Tra le iniziative più significative, vi sono la "Raccomandazione sull'interoperabilità transfrontaliera dei sistemi di cartelle cliniche elettroniche" (C 2008 3282)⁴ e la "Comunicazione sulla Telemedicina a beneficio dei pazienti, dei sistemi sanitari e della società" (COM 2008 689)⁵. Tre sono le aree d'azione su cui la Commissione evidenzia la necessità di concentrare gli sforzi: 1 creare fiducia nelle applicazioni di eHealth e nei servizi di Telemedicina per favorirne l'accettazione e l'utilizzo da parte dei professionisti e degli operatori sanitari; 2 apportare chiarezza al quadro giuridico di supporto per l'implementazione dei servizi e per l'erogazione delle prestazioni con l'ausilio dell'ICT; 3 risolvere i problemi tecnologici legati alla standardizzazione funzionale delle applicazioni ed all'interoperabilità dei servizi, agevolando lo sviluppo del mercato. Tra le azioni comunitarie

ALIMENTAZIONE ERRATA



rie correnti di particolare rilevanza, vi sono il supporto ed il coordinamento fornito dalla Commissione Europea a progetti multinazionali per la diffusione su larga scala delle soluzioni di Sanità Elettronica a più alto potenziale. Due le iniziative di maggiore rilievo: i progetti "epSOS"⁶ e "Renewing Health"⁷. Il primo, avviato nel 2008, consegnerà nel 2012 il prototipo di un sistema europeo di Fascicolo Sanitario Elettronico "Sintetico" ("Patient Summary") che consentirà al cittadino di uno stato membro dell'Unione Europea in viaggio all'interno dell'Unione di rendere disponibile agli operatori sanitari che si trovasse ad assisterlo nel Paese ospitante i propri dati clinici fondamentali, raccolti in una "scheda sintetica del paziente" – il suo Patient Summary, appunto – resa disponibile dal sistema in tempo reale per via telematica. Qualora il soggetto necessitasse di un farmaco con obbligo di prescrizione, gli operatori sanitari del Paese ospitante che lo avessero in cura potrebbero accedere attraverso lo stesso sistema alla prescrizione originaria rilasciata dal medico curante nel Paese d'origine ("ePrescription"), con il chiaro vantaggio di rendere più efficace, rapido e sicuro l'intervento assistenziale ricevuto dal cittadino nel Paese ospitante. Il secondo progetto – Renewing Health, avviato nel corrente anno 2010 – si focalizza sulla Telemedicina ed intende realizzare un test clinico multicentrico per la valutazione su larga scala – secondo metodiche di Health Technology Assessment (HTA)⁸ – dell'efficacia clinica ed economica dell'uso del Telemonitoraggio nell'ambito della gestione di tre grandi classi di malattie croniche: le patologie cardiovascolari, le bronco-pneumopatie croniche ostruttive (BPCO), il diabete. I più recenti sviluppi della ricerca in ambito eHealth guardano oltre le più innovative applicazioni di Telemedi-

cina o i più sofisticati sistemi di Fascicolo Sanitario. Il prossimo traguardo è l'elaborazione della grande mole di dati – clinici, comportamentali e ambientali, oggi potenzialmente disponibili in formato digitale – al fine di analizzare a scopo predittivo l'evoluzione delle singole patologie. Si tratta di quella branca della ricerca in informatica medica nota come "Medicina Predittiva" o anche "Fisiologia Umana Virtuale" (VPH, "Virtual Physiological Human"⁹), che sta ricevendo ampio supporto da parte della Commissione Europea nell'ambito del Work Programme "ICT" del Settimo Programma Quadro per la ricerca e lo sviluppo tecnologico. Enormi quantità di dati clinici sono generate oggi giorno dall'industria farmaceutica e dai produttori di dispositivi medici, nel corso dello sviluppo e del collaudo dei propri prodotti, come pure dai professionisti che tengono traccia dei trattamenti somministrati ai propri pazienti e dei relativi esiti. Soltanto una piccola parte di questo immenso patrimonio informativo è adoperata per contribuire allo sviluppo di trattamenti personalizzati sul singolo paziente. Se da un lato l'accessibilità a tali dati è limitata da aspetti regolatori legati alla protezione della privacy del paziente e della proprietà intellettuale delle imprese, dall'altro lato mancano appropriati strumenti di elaborazione. Le moderne tecnologie ICT sono strumenti essenziali per la raccolta dei dati – nel rispetto dei necessari vincoli regolatori – e per la loro elaborazione in tempi ed a costi sostenibili. L'idea fondamentale alla base della Fisiologia Umana Virtuale è la visione di una sofisticata infrastruttura di modellazione computazionale capace di confrontare le osservazioni cliniche su un paziente, correlandole con il vasto insieme di dati osservazionali relativi ad altri pazienti con sintomi simili e condizioni cliniche note. Elaborando il complesso di queste osservazioni, il modello computazionale simula la reazione probabile del paziente in esame alle possibili opzioni di trattamento. I benefici che ci si aspetta di trarre da tale impostazione riguardano non soltanto il miglioramento della qualità dei trattamenti offerti per patologie conclamate, ma anche lo sviluppo di tecniche predittive capaci di prevedere l'insorgere o il peggiorare di specifiche patologie in soggetti a rischio, identificati,

ad esempio, attraverso la storia familiare. Il passo successivo sarà la combinazione e l'integrazione dei più recenti sviluppi in genomica con le nuove conoscenze che si stanno maturando sulle modalità secondo cui l'ambiente in cui viviamo e lo stile di vita che conduciamo impattano sulla nostra salute.

¹ Le considerazioni qui esposte sono proprie dell'autore e non rappresentano necessariamente la posizione ufficiale della Commissione Europea in merito ai temi trattati.

² ICT = Information and Communication Technologies

³ eHealth = Sanità Elettronica (o Digitale) – Rappresenta l'insieme delle applicazioni di Information & Communication Technologies allo spettro completo delle funzioni che caratterizzano l'organizzazione socio-sanitaria, da quella clinica e scientifica, a quella organizzativa e amministrativa.

⁴ Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on 'Telemedicine for the Benefit of Patients, Healthcare Systems and Society'. Brussels: Commission of the European Communities, 2008, COM 689. Available at:

http://ec.europa.eu/information_society/activities/health/policy/telemedicine/index_en.htm

⁵ Progetto Health Optimum, <http://www.healthoptimum.info/>

⁶ epSOS: "Smart Open Services for European Patients", <http://www.epsos.eu/about-epsos.html>

⁷ Renewing Health: "Regions of Europe working together for Health", <http://www.renewinghealth.eu/>

⁸ Health Technology Assessment = Area multi-disciplinare finalizzata alla valutazione sistematica dell'impatto clinico, economico, organizzativo e sociale di ogni "health care technology", ovvero di ogni metodo a disposizione degli operatori sanitari per promuovere la salute, prevenire, diagnosticare e curare malattie, favorire la riabilitazione e supportare l'erogazione delle diverse forme di assistenza sanitaria.

⁹ <http://www.vph-noe.eu/>

AUTOTRAPIANTO DI CELLULE?
E DA DOVE TE LE HANNO PRESE?



Renza Barbon Galluppi
Presidente UNIAMO FIMR onlus

Il Piano Nazionale sulle Malattie Rare

Più che mai, nel campo delle malattie rare la ricerca è vita, poiché si prefigge due obiettivi: scoprire le cause, per intervenire all'origine ed identificare terapie che migliorino la sopravvivenza e la qualità di vita delle persone.

Nel 1993, le malattie rare sono state definite una priorità di sanità pubblica a livello europeo. Questo concetto è il fondamento di tutte le misure europee assunte dal 1999 nel campo delle malattie rare. Oggi possediamo una via maestra, di respiro europeo, per affrontare le malattie rare nei Paesi comunitari, in maniera chiara, diretta, specifica, equa e condivisa. Ciò è avvenuto grazie ai Regolamenti Europei su farmaci orfani (1999), farmaci pediatrici (2006) e terapie avanzate (2007), ai programmi di azioni comunitarie nel campo delle malattie rare, ai programmi europei di ricerca (2007-2013), alla Consultazione Pubblica sulle malattie rare (2007), alla Comunicazione della Commissione sulle malattie rare (2008) ed alla recente pubblicazione delle Raccomandazioni del Consiglio sulle azioni europee nel campo delle malattie rare (2009). L'Italia deve finalmente agganciarsi all'Europa e recepire quanto raccomandato con l'aiuto di tutti i portatori di interesse e la regia delle associazioni di pazienti. La necessità è quella di una regolamentazione della materia. Una legge quadro che comprenda le raccomandazioni europee implementandole alle opportunità ed alle capacità proprie del nostro Paese.

Questi i principi strategici raccomandati dall'Europa:

- piani e strategie nel settore delle malattie rare;
- definizione, codificazione ed inventariazione adeguati delle malattie rare;

- ricerca sulle malattie rare; centri di competenza e reti europee di riferimento per le malattie rare;
- riunione a livello europeo delle competenze sulle malattie rare;
- responsabilizzazione delle associazioni di pazienti;
- sostenibilità.

Questi principi vanno approfonditi e recepiti in una possibile legge quadro italiana. Vanno poi adattati ai nostri peculiari bisogni di prevenzione, salute, terapia, assistenza e riabilitazione, integrando misure sanitarie e socio-sanitarie. Valgono anche per la definizione dei piani nazionali per le malattie rare, che le Raccomandazioni europee auspicano siano già pronti per il 2013. Per facilitare il processo di elaborazione dei piani nazionali e renderli coordinati e conformi a livello europeo, è stato promosso dalla Commissione Europea il progetto EUROPLAN, finalizzato proprio all'individuazione ed all'impiego di tutti i metodi utili, le best practices e le strategie di supporto alla definizione di qualificati piani nazionali per le malattie rare, da tenersi in contemporanea nei Paesi comunitari. Nel campo delle malattie rare, la ricerca è vita più che mai, poiché si prefigge due obiettivi: scoprire le cause, per intervenire all'origine, ed identificare terapie che migliorino la sopravvivenza e la qualità della vita delle persone. L'OMS - l'Organizzazione Mondiale della Sanità - intende per tecnologia sanitaria qualsiasi dispositivo

medico-chirurgico, farmaco, vaccino, procedura o sistema finalizzato a risolvere un problema di salute o migliorare la qualità della vita di una persona. Le malattie rare risentono di un grande paradosso rispetto al passato: una sempre più rilevante evoluzione tecnologica (maggiori diagnosi), a fronte di una carenza di intervento clinico causata da una mancanza di introduzioni e di implementazioni tecniche, economiche, manageriali, etiche, legali e sociali. In questo momento di restringimento economico, tale rilevante incremento delle tecnologie deve confrontarsi con il recupero del concetto di efficacia ed efficienza, monitoraggio, appropriatezza e valutazione economica delle cure. Una forbice insidiosa, tipica del mondo tecnologicamente avanzato: da una parte, l'innovazione tecnologica dei laboratori e dei centri di ricerca, dall'altra, la difficoltà di trasferirla nei mercati, in quei luoghi dove possa essere socialmente fruibile. Le malattie rare, viste come "insieme di sviluppo di ricerca medica" (crescente incremento di disponibilità di dati e informazioni con conseguente aumento di enfasi, data alla valorizzazione delle pratiche evidence bases), risentono di una politica sanitaria nazionale obsoleta ed incapace di valutare le dimensioni economiche delle prestazioni sanitarie, mirata a frenare la domanda ed a contenere i costi. La politica sanitaria sulle malattie rare deve essere indirizzata ad un sistema di valutazione e monitoraggio ba-

CIPM: Comitato Italiano Progetto Mielina

Il Progetto Mielina (Myelin Project) è una fondazione internazionale senza fini di lucro, con sedi in tutto il mondo, che ha lo scopo di finanziare la ricerca nell'ambito delle malattie rare, neurologiche e demielinizzanti. L'obiettivo che si propone è quello di trovare la cura per queste malattie e il sistema di ricostruire la guaina mielinica del sistema nervoso persa a causa di malattie ereditarie come le leucodistrofie o acquisite come la sclerosi multipla. Le malattie in cui avviene la distruzione della mielina colpiscono nel mondo oltre 1 milione di persone l'anno con effetti devastanti. Il CIPM è il comitato italiano della fondazione.

Il CIPM si occupa di trovare i finanziamenti alla cura delle malattie demielinizzanti. Si parla di demielinizzazione quando il danno della mielina è acquisito e può essere primario (autoimmune), secondario (ischemico, tossico, infettivo, dismetabolico) o ereditario, in cui vi è una dismielinizzazione dovuta ad un errore metabolico nella costituzione della mielina. Questi sono un gruppo di disordini neurologici che hanno in comune il danno selettivo a carico della mielina nel sistema nervoso. In particolare, vengono prese in carico le: Adrenoleucodistrofie, Adrenoleucodistrofie neonatali, Malattia di Zellweger, Malattia di Refsum infantile, Leucodistrofie Metacromatiche, Malattia di Alexander, Malattia di Canavan, Malattia di Krabbe, Pelizaeus - Merzbacher, Sclerosi Multipla. Nell'ultimo anno abbiamo avviato partnership importanti con il mondo delle Istituzioni (Ministero della Salute, Istituto Superiore della Sanità) e delle associazioni (Telethon, Uniamo, Centro Nazionale delle Malattie rare). Per quanto riguarda l'attività di divulgazione scientifica, abbiamo pubblicato in collaborazione con la testata Social News, un numero monotematico dedicato alle malattie rare, un numero dedicato all'utilizzo delle cellule staminali, ed ora uno speciale sulla terapia genica. In tutte le pubblicazioni ci sono autorevoli contributi di medici, ricercatori e studiosi di livello internazionale sullo stato della ricerca scientifica in Italia, ma anche uno sguardo attento e propositivo della politica sulle problematiche connesse alla cura delle malattie rare. Nel 2010 abbiamo ottenuto un finanziamento dal ministero delle politiche sociali per la gestione del sistema informatico e digitale del comitato. L'iniziativa "RI-PROGETTO MIELINA". Questa nasce dall'analisi delle esperienze maturate nel corso dell'ultimo decennio e dai cambiamenti che le tecnologie informatiche hanno prodotto nella vita di tutti noi ed anche nel settore sociale. Da qui l'idea di riprogettare l'Associazione con l'adozione di soluzioni informatizzate che permettano una gestione più efficace ed efficiente dei vari processi di gestione. Per quanto riguarda il finanziamento della ricerca scientifica, abbiamo presentato, presso l'Ufficio Tecnico di Farmindustria, un progetto a cura dei nostri componenti del comitato scientifico, che studia una terapia farmacologica tesa a ripristinare il funzionamento della proteina MLC1, che è alterata nelle leucodistrofie e per il quale siamo in attesa dell'esito finale. Nell'immediato futuro abbiamo vari progetti rilevanti, la modifica legislativa nell'utilizzo delle cellule staminali ed in particolare, sul regolamento delle cellule staminali adulte sul quale abbiamo organizzato un convegno insieme ad @uxilia onlus, l'organizzazione di un meeting con le famiglie per fare il punto sulle attività del CIPM e sulla ricerca scientifica, l'organizzazione di un convegno istituzionale.

www.progettomielinea.it



sato sull'Hta - Health technology assessment - oltre che ad una valutazione multidimensionale sul piano della programmazione e gestione delle aziende che, di fatto, erogano le prestazioni ed i servizi. Sarà solo grazie ad un lavoro di equipe multi-professionale e multi-settoriale (equipe composta da medici, epidemiologici, economisti, sociologi, matematici, statistici, bioeticisti, cittadini ed operatori) che si potranno investire al meglio le risorse, conciliando il contenimento dei costi con l'efficacia, l'appropriatezza, la sicurezza e le aspettative di vita delle persone affette da una patologia rara. Proprio perché le malattie rare costituiscono una 'sfida' fra i diversi sistemi sanitari presenti in Europa, e consapevoli che la politica sanitaria moderna necessita di un cambiamento culturale, UNIAMO FIMR onlus organizza a Firenze, il 13 novembre prossimo, la conferenza nazionale italiana all'interno del progetto EUROPLAN. Grazie ai gruppi di lavoro di equipe multi-professionale e multi-settoriale, potranno essere approfondite le raccomandazioni europee e, tramite degli indicatori, comprendere la loro trasferibilità nel nostro sistema sanitario nazionale.

Rischi derivanti dall'uso di prodotti per Terapia Genica e Cellulare

I prodotti per terapia genica sono una soluzione di acidi nucleici sia "nudi", sia racchiusi in particelle lipoproteiche di origine virale o sintetica. Queste particelle sono in grado di infettare cellule primarie in modo più o meno specifico. La sequenza di acidi nucleici è quindi destinata ad esprimersi in modo tessuto-cellula specifico. In genere, si tratta di un complesso di acidi nucleici che vengono impacchettati (packaged) con proteine arrangiate in una configurazione spaziale in una cellula (packaging line, PL) e secreti nel liquido di coltura. Il complesso di proteine e lipidi usati per la costruzione dell'involucro deriva da vettori virali di vario tipo e specificità. I relativi geni codificanti sono inseriti nel genoma della PL separatamente, in modo da evitare che si producano particelle virali infettive. Il gene con funzioni terapeutiche viene legato a sequenze virali riconosciute dalle proteine dell'involucro virale, le quali ne permettono la ricomposizione e l'escrezione. Questo processo avviene in una popolazione cellulare che attraversa una serie di cicli per essere espansa. È quindi soggetta ad un'instabilità genetica intrinseca, anche se con bassissima frequenza. Il caso più comune porta all'inattivazione delle sequenze virali inserite, ad una progressiva riduzione del titolo virale rilasciato e quindi ad una diminuita efficacia del prodotto. Esiste, tuttavia, la possibilità che, in seguito ad un evento casuale, una sequenza endogena si inserisca al posto del gene desiderato e si arrivi così alla formazione di particelle virali contenenti una sequenza nucleotidica diversa da quella desiderata. Data la natura apparentemente casuale di questi eventi, è molto improbabile che ciò porti ad una sequenza in grado di esprimere un prodotto biologicamente attivo all'interno della cellula trasfettata. Tuttavia, se il messaggio genetico modifica il funzionamento di una cellula sensibile ed in grado di proliferare, questa si può espandere in modo incontrollato e può portare alla formazione di una popolazione cellulare precancerosa. Il meccanismo più comune con cui questa alterazione del controllo proliferativo può avvenire si basa sull'inserzione del vettore in una regione attiva del genoma, portando alla mancanza di regolazione di un gene endogeno con funzioni regolatorie. Recentemente, un caso di questo tipo è stato riportato per tre pazienti affetti da XSCID. Gli studi successivi hanno condotto alla rivalutazione della frequenza e del tropismo dei vettori retrovirali per le regioni regolatrici attive nel genoma umano. Questi nuovi rischi hanno portato da una parte alla richiesta di analizzare i siti di integrazione dei vettori utilizzati, dall'altra alla ricerca di nuovi vettori che non abbiano questo particolare tropismo. Infine, è ormai prassi richiedere un'analisi della stabilità della PL mediante analisi dei siti di inserzione e della presenza di particelle infettive sconosciute unitamente alla sequenza del materiale genetico contenuto nel vettore finale. È praticamente impossibile caratterizzare una sospensione cellulare con una formula chimica, per cui si ricorre a caratteristiche alternative, come la grandezza o la presenza di proteine specifiche sulla superficie cellulare.

L'identificazione di una popolazione cellulare avviene quindi in base ad un modello gerarchico mediante l'identificazione progressiva della specie, dell'individuo, del tessuto, del tipo cellulare e del suo stato fisiologico. L'uso di cellule di origine autologa o eterologa risulta nella prima grande divisione per quanto riguarda una valutazione dei possibili effetti avversi. L'immunogenicità dei prodotti farmaceutici è legata alla complessità della molecola ed alla forma di presentazione in vivo. In generale, il rischio di una reazione immunitaria del ricevente aumenta progressivamente in rapporto alla dose e complessità degli antigeni presenti nel prodotto. Tessuti e cellule sono chiaramente immunogeni, se di origine eterologa e quindi possono dare origine ad una reazione di rigetto che ne bloccherebbe l'uso ripetuto. Inoltre, le procedure di produzione possono conferire immunogenicità anche a cellule autologhe per la presenza di sostanze immunogene sulla superficie cellulare o nel terreno di sospensione/cultura/conservazione. Tuttavia, una reazione immunitaria da parte delle cellule di un prodotto di origine eterologa contro le cellule del ricevente può essere sia desiderata, in trattamenti antitumorali, sia indesiderata, quando attacca tessuti normali. Un prodotto cellulare di origine eterologa deve quindi caratterizzarsi per gli antigeni di istocompatibilità e nel suo uso devono essere previste adeguate precauzioni. La presenza di agenti infettivi nella soluzione da iniettare non è un motivo automatico di rigetto per un prodotto per terapia cellulare. Infatti, l'agente infettivo potrebbe essere endemico nella popolazione di origine. Oppure, il prodotto cellulare è di origine autologa e l'agente infettivo deriva dal paziente stesso. In entrambi i casi, la regola che viene applicata consiste nel non dare al paziente nulla che non avesse già prima del trattamento o che non sia specificatamente richiesto dal trattamento stesso. Data la natura dei prodotti per terapia cellulare e la loro labilità, si potrebbe in futuro giungere a definire un valore soglia di contaminazione microbica invece di richiedere l'assoluta sterilità del prodotto finale, come previsto dalle attuali regole generali di qualità per un prodotto farmaceutico. L'uso di materiali di coltura derivati da animali o la presenza, durante il processo di produzione di linee cellulari sia umane, sia xenologhe, introduce il rischio che agenti infettivi di natura nota o sconosciuta possano passare al prodotto cellulare ed essere quindi espansi in vivo dopo il trattamento. In particolare, non è stata ancora individuata una metodologia che permetta di valutare i rischi di infezione da particelle virali inserite in forma quiescente all'interno del genoma di cellule xenologhe. Tale rischio ha portato alla richiesta da parte delle autorità competenti di sospendere la ricerca clinica con prodotti xenologici e di eliminare i materiali di coltura di origine animale dai protocolli di produzione, per quanto possibile. Esiste, infine, un rischio di tipo proliferativo-oncogenetico. Per quanto raramente, si può supporre che il processo di produzione dei prodotti per terapia cellulare possa essere associato ad una trasformazione in senso oncogeno delle cellule utilizzate e che questo raro evento sia in seguito amplificato in vivo dalla normale proliferazione cellulare. Infatti, una delle caratteristiche fondamentali dei prodotti per terapia cellulare è che questi siano in grado di aumentare il loro "dosaggio" in vivo (tramite la proliferazione cellulare), fenomeno che non si verifica per prodotti chimici o proteici.

www.iss.it Istituto Superiore di Sanità

a Sostegno della Ricerca verso Leucodistrofie e Sclerosi Multipla

Comitato Italiano Progetto Mielina - Onlus



REGALA LA RICERCA

AIUTA LA RICERCA DEL COMITATO ITALIANO PROGETTO MIELINA

Per finanziare il Comitato Italiano Progetto Mielina utilizza il bollettino postale allegato al giornale e compilalo con i tuoi dati. **Ricorda che le donazioni sono deducibili dal reddito.**

Conto Corrente Postale
17240003

www.progettomielinea.it



Comitato Italiano Progetto Mielina Onlus

Ente morale con Decreto ministeriale del 6.9.1993; Iscritto nel Registro delle persone giuridiche dell'Ufficio 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 - E-mail: info@progettomielinea.it
Presidente CIPM: Massimiliano Fanni Canelles

DONA IL 5 PER MILLE AL CIPM PER LA RICERCA
CF 97 065 280 584



Augusto Odone,
Massimiliano Fanni Canelles

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

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.